



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

**FARKLI GLEASON DERECELERİNE SAHİP PROSTAT
ADENOKARSİNOMA İÇEREN İĞNE BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDE P27,
CD10, AMACR VE TMPRSS2-ERG PROTEİN EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. GÜLHAN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2019

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

**FARKLI GLEASON DERECELERİNE SAHİP PROSTAT
ADENOKARSİNOMA İÇEREN İĞNE BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDE P27,
CD10, AMACR VE TMPRSS2-ERG PROTEİN EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülhan ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mahi BALCI

KIRIKKALE

2019

TUTANAKTIR

Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Gülhan Özdemir' in "FARKLI GLEASON DERECELERİNE SAHİP PROSTAT ADENOKARSİNOMA İÇEREN İĞNE BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDE P27, CD10, AMACR VE TMPRSS2-ERG PROTEİN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Gülhan Özdemir uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi:31/05/2019

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Mahi BALCI
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji ABD

Jüri Başkanı

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd.Doç.Dr. Mahi BALCI
Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Tuba DEVRİM
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji ABD

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Yrd. Doç. Dr. Tuba DEVRİM
Patoloji Anabilim Dalı
Dip. Tes. No : 401399

KURUM DIŞINDAN ÜYE

Doç. Dr. Aynur ALBAYRAK
T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara
Şehir Hastanesi Patoloji Kliniği

A. Albayrak
Dip. Tes. No: 57043

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanma sürecinde her zaman bilgi, öneri ve tecrübelerini benimle paylaşan, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Mahi Balcı'ya,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren, eğitimim boyunca kendimi rahat ifade etme imkanı bulduğum, mesleki özgüvenimi kazanmamı sağlayan değerli hocam sayın Prof. Dr. Pınar Atasoy'a,

Uzmanlık eğitimimiz süresince her zaman yanımızda olan ve desteğini, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Canan Altunkaya, Dr. Öğr. Üyesi Tuba Devrim ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zengin'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı istatistiksel olarak değerlendiren Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan asistan arkadaşım Dr. Murat Saygılı'ya,

Tez çalışmamın arşiv, kesit ve immünohistokimyasal boyanma sürecinde verdikleri destek için Muharrem Atlı, Uğur Esen ve Büşra Gencer'e,

Berber uyum içerisinde çalıştığımız, desteklerini her zaman yanımda hissedeceğim asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe Özbek, Dr. Merve Eryol, Dr. Emine Sümeyye Atalay, Dr. Merva Aydemir ve Dr. Kübra Ataman'a teşekkür ederim.

Tezimi ikinci bir göz olarak değerlendiren asistan arkadaşım Dr. Merve Eryol'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince birlikte görev yaptığımız laboratuvar teknisyenimiz Özlem Çakıroğlu, bölüm sekreterlerimiz Gözde Sağkol ve İlhami Öztürk ve personelimiz Erdal Elsarı'ya teşekkür ederim.

Bu süreç içinde yardım ve desteğini esirgemeyen arkadaşım Tayfun Arslan'a, hayatımın her aşamasında bana verdikleri sonsuz emek ve destekleri için anneme, babama ve her zaman yanımda olan kardeşim İrem'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülhan ÖZDEMİR

KIRIKKALE 2019

ÖZET

Özdemir G., Farklı Gleason derecelerine sahip prostat adenokarsinoma içeren iğne biyopsi örneklerinde p27, CD10, AMACR VE TMPRSS2-ERG protein ekspresyonlarının değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, KIRIKKALE, 2019.

Amaç: Prostat karsinomu erkeklerde en sık görülen visseral malignitedir ve erkeklerde kanser ile ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Prostat karsinomu değişken bir klinik gidişe sahip olup, indolan ile agresiflik arasında heterojen bir seyir gösterir. Bu hastalığın tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri agresif tümörleri, hastaya daha az zarar vermesi muhtemel yavaş seyirli formlarından ayırt etmektir. Son dekatlar içerisinde, prostat adenokarsinomunun tanısı ve yönetimi, büyük oranda prostat karsinogenezinde yer alan biyobelirteçlere dayanır. Çalışmamızda, p27, CD10, AMACR ve TMPRSS2-ERG antikorlarının ekspresyon derecelerini, farklı Gleason büyüme paternlerine sahip prostat adenokarsinom olguları ile benign prostat hiperplazisi, atrofi olgu grubunda kıyaslamak ve bu belirteçlerin karsinogenezisteki rollerini aydınlatmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, farklı Gleason derecelerini ve benign prostat hiperplazisi ve atrofi olgularını içeren toplam 80 arşiv iğne biyopsi örneği dahil edilmiştir. Çalışma grupları; benign hiperplazi ve atrofi (20), grade 3 (20) ve grade 4 (20) ve grade 5 (20) büyüme paternlerinden oluşturulmuştur. İmmünskora, p27, CD10, AMACR ve TMPRSS2-ERG ile boyanan hücrelerin yüzdesi ile boyanma yoğunluğunun çarpımının hesaplanmasına dayanılarak değerlendirilmiştir. Kruskal Wallis testi kullanılarak ortalama değerler ve anlamlılık testi elde edilmiş olup 0.05'ten düşük olasılık değerleri, anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: P27, benign hiperplastik dokuların çoğunda, karsinom vakalarına kıyasla, daha yaygın ve yoğun boyanma göstermiştir ($p<0.001$). CD10, AMACR ve ERG, karsinom vakalarında, benign prostat hiperplazisi ve atrofi içeren vakalara kıyasla, daha yaygın ve yoğun boyanma göstermiştir ($p<0.001$). P27, AMACR ve ERG immünohistokimyasal boyanma skorunda, pattern 3, 4 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. CD10 boyanmasının pattern 3 ve pattern 4

arasında, pattern 4 ve pattern 5 arasında, kontrol grubu ve pattern 4 arasında, kontrol grubu ve pattern 5 arasında anlamlı fark göstermediği bulunmuştur. Öte yandan pattern 3'teki CD10 boyanmasının pattern 5'ten ve kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. ($p<0,008$).

Sonuç: Çalışmamızda CD10, AMACR ve ERG ile karsinom odaklarında benign prostat dokusuna göre yüksek ekspresyon, P27 ile düşük ekspresyon izlenmektedir. Buna göre bu immünohistokimyasal boyaların prostat adenokarsinomunda prognostik belirteç olabileceğini ve prostat adenokarsinomunun hedefe yönelik immünoterapisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Fakat rutin tedaviye girmeleri ve prognostik belirteç olarak kullanılabilmeleri için daha geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat adenokarsinoma, Gleason skoru, p27, CD10, AMACR, TMPRSS2-ERG

ABSTRACT

Ozdemir G. Evaluation of p27, CD10, AMACR and TMPRSS2-ERG protein expressions among different Gleason grades prostatic adenocarcinoma on needle biopsy samples, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Pathology Department, Theses for specialist degree, KIRIKKALE, 2019.

Objective: Prostate cancer is the most commonly diagnosed visceral malignancy in men and the second leading cause of cancer-related death in men. The clinical course of prostate carcinoma is heterogenous with a variable natural history that ranges from indolent to aggressive. One of the more difficult challenges in treating this disease involves identifying and distinguishing aggressive more tumors from those likely to remain indolent with little detriment to the patient. During the last decades, the diagnosis and management of prostate adenocarcinoma has hugely relied on biomarkers involved in prostate carcinogenesis. We aim to this study the immunohistochemical expression of p27, CD10, AMACR and TMPRSS2-ERG fusion in prostatic acinar adenocarcinoma cases with different Gleason growth patterns in comparison to their expression benign prostatic hyperplasia to elucidate their roles in prostatic carcinogenesis.

Material and Methods: A total of 80 archival core biopsy tissues who were diagnosed prostate carcinoma harboring different Gleason grade and benign prostate hyperplasia and atrophy cases were included. The study groups consisted of benign hyperplasia and atrophy (20), grade 3 (20), and grade 4 (20) and grade 5 (20) growth patterns. The immunoreaction with p27, CD10, AMACR and TMPRSS2-ERG were evaluated in each case based on calculating the percentage positive-stained cells and the staining intensity of the cells. The mean values and test of significance were obtained using the Kruskal-Wallis test. Probability values less than 0.05 were considered significant.

Results: P27 staining was more diffuse and intense in most of benign hyperplastic and atrophic tissues compared to carcinoma cases ($p<0.001$). CD10, AMACR and ERG staining was more diffuse and intense in most of carcinoma cases compared to

benign hyperplastic and atrophic tissues ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in the staining score between grade 3, 4 and 5 with p27, AMACR and ERG. CD10 staining was not found to be significantly different between pattern 3 and pattern 4, between pattern 4 and pattern 5, between the control group and the pattern 4, between the control group and the pattern 5. On the other hand, CD10 staining in pattern 3 was found to be significantly lower than pattern 5 and control group.

Conclusion: In our study, CD10, AMACR and ERG expressions were higher in carcinoma foci than benign prostate tissue. P27 expression was lower in carcinoma foci than benign prostate tissue. So we suggest that these stains may be prognostic markers in prostate adenocarcinoma and can be used in targeted immunotherapy in prostate adenocarcinoma.

Key words: Prostate adenocarcinoma, Gleason score, p27, CD10, AMACR, TMPRSS2-ERG

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR	XI
RESİMLER	XII
TABLolar	XIII
ŞEKİLLER	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Prostat Bezinin Embriyolojisi	4
2.2. Prostat Bezinin Anatomisi	4
2.2.1. Prostat Bezinin Lokalizasyonu	4
2.2.2. Prostat Bezinin Zonal Anatomisi	5
2.3. Prostat Bezinin Fonksiyonu	5
2.4. Prostat Bezinin Histolojisi	6
2.5. Prostat Bezinin Nonneoplastik Hastalıkları	8
2.5.1. Hiperplazi ve Nodüler Hiperplazi	8
2.5.2. Postatrofik Hiperplazi	9
2.5.3. Atipi İçeren Prostatik Stromal Hiperplazi	10
2.5.4. Bazal Hücre Hiperplazisi ve Bazal Hücre Proliferasyonları	11
2.5.4.1. Bazal Hücre Hiperplazisi	11
2.5.4.2. Florid Bazal Hücre Hiperplazisi	11
2.5.4.3. Atipili Bazal Hücre Hiperplazisi	12
2.5.4.4. Bazal Hücre Adenomu	12
2.5.5. Kribriform Hiperplazi.....	13
2.5.6. Atipik Adenomatöz Hiperplazi	13
2.5.7. Sklerozan Adenozis	14
2.5.8. Verumontanum Mukozal Gland Hiperplazisi	15
2.5.9. Mezonefrik Kalıntıların Hiperplazisi	16
2.6. Prostat Bezinin Neoplastik Hastalıkları	16
2.6.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi	16

2.6.1.1 Prostatik İntraepitelyal Neoplazinin Epidemiyolojisi	18
2.6.1.2 Prostatik İntraepitelyal Neoplazinin Tanısı	18
2.6.2. Prostatik Karsinom	20
2.6.2.1. Prostat Tümörlerinin Sınıflandırılması	20
2.6.2.2. Prostatik Adenokarsinom	21
2.6.2.3. Prostatik Adenokarsinom Epidemiyolojisi	21
2.6.2.4. Prostatik Adenokarsinom Klinik �zellikleri	21
2.6.2.5. Makroskopik �zellikler	22
2.6.2.6. Histopatolojisi	22
2.6.2.6.1. Yapısal �zellikler	22
2.6.2.6.2. Nükleer �zellikler	23
2.6.2.6.3. Sitoplazmik �zellikler	23
2.6.2.6.4. İntرالuminal İçerik	24
2.6.2.6.5. Stromal Yanıt	24
2.6.2.6.6. Maligniteye Spesifik �zellikler	24
2.6.2.6.7. Bazal Hücrelerin Tanımlanması	25
2.6.2.7. İmmünohistokimyasal �zellikleri ve Ayırıcı Tanı	25
2.6.2.8. Gleason Derecelendirme Sistemi	26
2.7. P27	29
2.8. CD10	30
2.9. AMACR	31
2.10. ERG	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Olguların Seçilmesi	34
3.2. Dokuların Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi	34
3.3. İmmünohistokimyasal Boyanma Yöntemi	34
3.4. İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi	35
3.5. Verilerin Analizi	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	65
8. ÖZGEÇMİŞ	80

KISALTMALAR

AMACR: Alfa metil açıl koenzim A rasemaz

PSA: Prostat spesifik antijen

PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi

d-PAS: Diastazlı periyodik asit shift

PSAP: Prostat spesifik asit fosfataz

NSE: Nöron spesifik enolaz

BPH: Benign prostat hiperplazisi

TUR: Transüretral rezeksiyon

HG-PIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

PSMA: Prostat spesifik membran antijen

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

CDK: Siklin bağımlı kinaz

IRS: İmmünreaktif skor

WHO/ISUP: Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Üropatoloji Topluluğu

AAH: Atipik adenomatöz hiperplazi

CALLA: Yaygın akut lenfositik lösemi antijeni

NEP: Nötral endopeptidaz

MME: Membran metallo-endopeptidaz

RESİMLER

Resim 4.1: Patern 3 prostat adenokarsinomunda orta şiddette p27 boyanması (x200)

Resim 4.2: Patern 4 prostat adenokarsinomunda orta şiddette p27 boyanması (x200)

Resim 4.3: Patern 5 prostat adenokarsinomunda p27 ile negatif boyanma (x200)

Resim 4.4: Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de şiddetli p27 boyanması (x200)

Resim 4.5: Patern 3 prostat adenokarsinomunda orta şiddette CD10 boyanması
(x100)

Resim 4.6: Patern 4 prostat adenokarsinomunda orta şiddette CD10 boyanması
(x200)

Resim 4.7: Patern 5 prostat adenokarsinomunda şiddetli CD10 boyanması (x100)

Resim 4.8: Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de orta şiddette CD10 boyanması
(x200)

Resim 4.9: Patern 3 prostat adenokarsinomunda şiddetli AMACR boyanması (x200)

Resim 4.10: Patern 4 prostat adenokarsinomunda şiddetli AMACR boyanması
(x200)

Resim 4.11: Patern 5 prostat adenokarsinomunda şiddetli AMACR boyanması
(x100)

Resim 4.12: Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de hafif şiddette AMACR
boyanması (x100)

Resim 4.13: Patern 3 prostat adenokarsinomunda şiddetli ERG boyanması (x100)

Resim 4.14: Patern 4 prostat adenokarsinomunda orta şiddette ERG boyanması
(x200)

Resim 4.15: Patern 5 prostat adenokarsinomunda şiddetli ERG boyanması (x100)

Resim 4.16: Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de ERG ile negatif boyanma
(x100)

TABLolar

Tablo 2.1: Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) tanı kriterleri

Tablo 2.2: ‘Grade’ gruplar

Tablo 4.1: Gruplarda PSA değerleri

Tablo 4.2: Gruplarda AMACR boyanması

Tablo 4.3: Gruplarda CD10 boyanması

Tablo 4.4: Gruplarda ERG boyanması

Tablo 4.5: Gruplarda p27 boyanması

Tablo 4.6: İmmünohistokimyasal boyaların gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.7: İmmünohistokimyasal boyaların ikili karşılaştırmaları

Tablo 4.8: Pattern 3 grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

Tablo 4.9: Pattern 4 grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

Tablo 4.10: Pattern 5 grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

Tablo 4.11: Kontrol grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Modifiye Gleason Derecelendirme şematik diagramı, WHO/ISUP, 2015©Indiana Üniversitesi.

Şekil 4.1: AMACR boyanma kutu bıyık grafiği

Şekil 4.2: CD10 boyanma kutu bıyık grafiği

Şekil 4.3: ERG boyanma kutu bıyık grafiği

Şekil 4.4: p27 boyanma kutu bıyık grafiği

1.GİRİŞ

Prostat karsinomu erkeklerde en sık görülen visseral malignitedir ve kanser ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır (1, 2). Prostat karsinomunun kliniği değişken bir gidişe sahip olup, indolan ile agresiflik arasında heterojen bir seyir gösterir. Tümör tedavisi ve rekürrensi açısından hastaları düşük, intermediyer ve yüksek risk gruplarına kategorize etmek adına pratikte rutin olarak tümör evresi, Gleason skorlaması, serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi gibi çok çeşitli belirteçler kullanılmaktadır (3-5). Yüksek risk grubunda yer alan hastalar sıklıkla hastalıkla ilişkili yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Ancak lokalize hastalık grubunda yer alan olguların %30-40'ında da ilaç direnci ve mikrometastatik hastalık görülmektedir. Standart klinikopatolojik parametreler heterojeniteyi kısmen açıklayabilmektedir (3, 6).

Bu hastalığın tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri agresif tümörleri, hastaya daha az zarar vermesi muhtemel yavaş seyirli formlarından ayırt etmektir. Bu nedenle klinikte doğru karar verebilmek adına prostat karsinomu hastalarını iyi stratifiye edebilmek gereklidir (6). Son dekatlar içerisinde, prostat karsinomunun tanısı ve yönetimi, büyük oranda prostat karsinogenezinde yer alan biyobelirteçlere dayanır. Prostat adenokarsinomu başlangıcında ve progresyonunda, anahtar hücrenel süreçleri değiştiren, çok sayıda hücrenel yolağı ve molekülleri etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu sonucu oluşmaktadır (7).

Prostat adenokarsinomu tanısı temel olarak histopatolojik değerlendirmeye bağımlıdır ve genellikle ilk seçenek biyobelirteçlerden biri olan serum PSA seviyelerinin yükselmesi sonrası yapılan iğne biyopsilerinde tanı alır (8). Çoğu olguda prostatik adenokarsinom tanısı kolay olsa da hastalığın erken evrelerde saptanır hale gelmesi, patoloğları, iğne biyopsilerinde izlenen birkaç atipik gland içeren küçük karsinom odaklarında daha fazla zorlamaktadır. Bu durum, bu karsinomlarda yeni belirteçlerin arayışı açısından bir başka önemli sebebi teşkil eder. Böyle odakları değerlendirmede immünohistokimyasal belirteçler gerekli birer araç haline gelmiştir (9).

P27kip1 tümör baskılayıcı bir gen olup, siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Hücre siklusunu, siklin E-cdk2 ve siklin D/cdk4 kompleksinin aktivasyonunu engelleyerek G1 fazında durdurur (10). Düşük p27KIP1 immünohistokimyasal ekspresyonunun meme, kolorektal ve akciğer karsinomu gibi pek çok neoplazide, tümör progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (11). Prostat karsinomlarında yapılan çeşitli çalışmalar p27 kaybının daha agresif parametreler ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6, 11). Thomas ve ark. iğne biyopsilerinde %30 dan düşük bir ekspresyonun yüksek Gleason skor ve ileri tümör evresi ile korele olduğunu saptamıştır (12). Vis ve ark., 81 prostat karsinomlu olguya ait radikal prostatektomi materyallerinde yaptıkları çalışmada %50 den az ekspresyonun Gleason skoru ile birlikte en önemli klinik belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (13). Çalışmalarda sınırlı hasta sayısı ve farklı eşik değerleri kullanılmış olsa da p27 kaybının agresif prostat karsinomu belirteci olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz bir diğer belirteç, a 100-kDa ağırlığında bir trans membran glikoproteini olan, nötral endopeptidaz, membran metallo-endopeptidaz veya enkefalinaz olarak da bilinen CD 10 dur. Sinyal iletiminde görevli enkefalinler, bombesin ve substans P gibi çeşitli önemli proteinlerin klevajında ve inaktivasyonunda rol alır. CD10 substratlarının prostat dokusundaki biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Prostat stromal fibromuskuler hücrelerin eksprese ettikleri proenkefalin, CD10 için bir substrat olabilir. CD10 normal prostatik luminal epitelyal hücrelerde kuvvetli olarak eksprese edilir. Metastatik prostat karsinomunda CD10 kaybının tümör dokusunda androjen bağımsız büyümeye yardımcı olduğu bildirilmiştir. Prostat karsinomları yüksek oranda erken CD10 kaybı gösterir (14). Ancak Tawfic ve ark. yüksek Gleason paternli tümörlerde kuvvetli sitoplazmik ve membranöz CD10 ekspresyonu saptarken, Gleason grade 2 ve 3 tümörlerde CD10 ekspresyonu izlememişlerdir (15).

Çalışmamızda kullanacağımız bir diğer immünohistokimyasal belirteç olan alfa metil açıl koenzim A rasemaz (AMACR) enzimi, dallanmış zincirli yağ asitlerinin ve türevlerinin peroksizomal beta oksidasyonunda yer alır. Prostatik adenokarsinomda AMACR hem RNA hem de protein seviyesinde fazlaca eksprese edilir. Ancak AMACR'ın, sık olarak prostatik intraepitelyal neoplazide (PIN) ve değişen derecelerde benign prostatik glandüler epitelde ekspresyonu bildirilmiştir. Bu

nedenle, klinik patolojide bu sorunu çözmek adına AMACR boyası, prostat adenokarsinomunda ifade edilmeyen p63, 34βE12 gibi bazal hücre belirteçleri ile kombine edilmektedir (2).

Çalışmamızdaki son belirteç, TMPRSS2-ERG'dir. Androjen bağımlı TMPRSS geninin, ETS transkripsiyon faktörü olan ERG geni ile füzyonu, prostat karsinomlu olguların %50-70'inde bildirilmiş en sık karşılaşılan genetik değişikliktir (16). TMPRSS2-ERG füzyonu veya ERG ekspresyonunun, prognostik hücre belirteçleri olan Ki67, pEGFR ve pAkt gibi ileri tümör evresi, yüksek Gleason skoru ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Yanı sıra iğne biyopsilerinde ERG pozitifliğinin karsinomu taklit eden lezyonlarla ayırıcı tanıda kullanılabileceği ancak p63, bazal hücre keratini 5 ve AMACR gibi diğer belirteçlere vereceği ilave değer sınırlı olarak belirtilmektedir (18). Berg ve ark. 265 olgudan oluşan aktif bir surveyans kohortunda ERG protein ekspresyonu ile hastalığın ilerlemesi arasında kuvvetli bir korelasyon bulmuşlardır (19). Benzer olarak Haggloff ve ark., prostat karsinom hastalarını izlerken ERG ekspresyonu saptanan hastaların kısa yaşam süresine sahip olduklarını göstermişlerdir. ERG-pozitif grupta 2 yıllık kümülatif ilerleme oranı %59 iken, ERG-negatif grupta %22 ilerleme oranı bulmuşlardır (20).

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Prostat Bezinin Embriyolojisi

Prostat bezi ürogenital sinüsten gelişir (21). Gebeliğin ilk 10 haftasında embriyonik testisten salgılanan testosteron aracılığıyla epitel tomurcukları ürogenital sinüs mezenkimi içine doğru büyür. Ürogenital mezenkim, ürogenital sinüs epitelini uyararak duktal morfogenez ve farklılaşmayı sağlar ve ürogenital mezenkim düz kas hücrelerine dönüşerek epitelyal duktusların etrafını sarar. Veziküla seminalisler, epididimis, vas deferens ve duktus ejakülatoryuslar ise fetal testosteronun etkisiyle mezonefrik duktuslardan gelişir (22, 23).

Gebeliğin 31 ile 36. haftalarında prostatın temel yapısının oluşumu tamamlanır. Fetal prostatta prostatik asinüsler, immatür bazal hücre topluluklarından oluşur bununla birlikte duktuslarda ve üretrada skuamöz metaplaziye sık rastlanır. Postpartum dönemde, 10-12 yaşlarına kadar prostat büyüklüğü sabit kalır fakat duktus oluşumu ve solid epitelyal büyüme devam eder. Puberte döneminde belirgin androjen etkisiyle prostat bezi büyüklüğünde artış meydana gelir. 20 yaşından itibaren ortalama prostat ağırlığı yaklaşık 20 gramdır ve 30 yıla kadar sabit kalır (24-26). 50 yaşından sonra ise, benign prostatik hiperplaziye bağlı olarak transizyonel zon genişlemesi sonrası prostat hacmi hızlı bir şekilde artar (27).

2.2 Prostat Bezinin Anatomisi

2.2.1 Prostat Bezinin Lokalizasyonu

Prostat bezi, erkeklerde üretranın başlangıç kısmını çevreleyen fibromuskuler bir stroma içerisinde dağılmış 30-50 adet tubuloalveoler bez içeren sekretuar bir organdır. Tabanı yukarıda, apeksi aşağıda yerleşimli koni şeklinde bir organdır (28). Boyutları yaşla beraber değişmekle birlikte normal bir yetişkin erkek prostat bezi 5x4x3 cm boyutlarında ve ortalama 20 gr ağırlığındadır (1). Yukarıda mesane boynu, aşağıda ürogenital diyafram, önde simfizis pubis ve pubik arkus ve arkada rektum ile komşudur. Rektum ile komşuluğu rektal muayenede palpasyonuna olanak sağlar (29).

2.2.2 Prostat Bezinin Zonal Anatomisi

Prostat bezi, periferal zon, santral zon ve transizyonel zon olmak üzere üç bölgeden oluşur. Periferal zon tüm prostat bezinin yaklaşık %70'ini oluşturur ve PIN ve karsinomlar en sık bu bölgeden gelişir. Periferal zon asinüsleri basit, yuvarlak ya da oval değişken şekillerdedir, kollajen ve düz kastan oluşan gevşek bir stroma içinde yerleşim gösterirler (6).

Santral zon duktus ejakulatoryusları çevreleyerek bütün prostat tabanını oluşturan koni şekilli bir alandır. Tüm prostat bezinin yaklaşık %25'ini oluşturur. Santral zon asinusları, geniş ve kompleks şekilli olup, intraluminal çıkıntılar, papiller katlantılar, epitelyal köprüleşmeler içerirler ve PIN'i taklit eden kribriform glandlar şeklinde görülebilirler. Epitel/stroma oranı prostat bezinin diğer zonlarına göre daha yüksektir. Stroma kompakt, iç içe geçmiş düz kas demetlerinden oluşur (6).

Transizyonel zon normal prostat bezinin yaklaşık %5'ini oluşturmasına rağmen, benign prostat hiperplazisinde (BPH) anterior fibromuskuler stroma ile birlikte masif büyüme gösteren kısımdır. Transizyonel zon glandları, periferal zondaki glandlara benzer şekilde küçük, basit, yuvarlak şekillidirler, ancak kompakt bir stroma içerisinde yer alırlar ve gevşek stromaya sahip periferal zon ile keskin sınırla ayrılırlar (6).

Genellikle santral ve periferal zon beraber dış prostat ya da nontransizyonel zon olarak adlandırılır. Transizyonel zon ve anterior fibromuskuler stroma ise birlikte iç prostat olarak adlandırılır (30). Periferik zon ve transizyonel zondaki stromal-epitelyal hücrelerin gen ekspresyonlarının birbirinden farklı olması, karsinomların daha çok periferik zonda görülmesinin sebebi olabilir (6).

2.3 Prostat Bezinin Fonksiyonu

Prostat bezi vezikula seminalisleri ve bulboüretal glandları da içeren erkek yardımcı üreme organlarından biridir. Prostat bezi salgısı, 3 ml olan ejakulat hacminin yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturur (31). Bu salgı içerisinde bulunan PSA, prostat tarafından salgılanan, pıhtılaşmada görevli bir protein olan semenogelin'i parçalayan

bir serin proteaz ve esterazdır bununla birlikte potasyum, çinko, sitrik asit, spermin, aminoasitler, prostaglandinler ile bazı enzimler de prostat salgısında yüksek konsantrasyonda bulunur. Prostat bezi salgısı sperm canlılığını ve motilitesini arttırarak fertiliteye yardımcıdır. Prostat bezi yaşamın devamı için gerekli organlarımızdan değildir. Ancak radikal prostatektomi sonrası inkontinans ve periprostatik nörovasküler liflerin hasarına bağlı olarak gelişen impotans nedeniyle hastanın yaşam kalitesi bozulabilir (32).

2.4 Prostat Bezinin Histolojisi

Prostat bezi epiteli klasik olarak luminal (sekretuar) hücre tabakası ve bazal hücre tabakası olmak üzere iki hücre katmanına sahiptir. Üçüncü bir hücre tipi olan nöroendokrin hücreler nadir olarak görülürler. Luminal hücreler, glandüler epitelin yaklaşık %73 oranında büyük bir kısmını oluşturur. Küboidal ya da kolumnar şekilli olup, nükleusları hücrenin bazalinde ya da ortasında yerleşim gösterir. Çok sayıda küçük berrak sekretuar vakuollerin varlığı ile berrak olarak izlenen sitoplazma luminal hücrelerin ayırt edici bir özelliğidir (33). Santral bölge luminal hücre sitoplazmaları bu sekretuar vakuollerini daha az miktarda içerdiğinden, biraz daha yoğundur (34). Normal glandlarda hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde genellikle müsin görülmez ancak diyastazlı periyodik asit shift (d-PAS) ile nötral müsin varlığı ortaya çıkar. Neoplastik glandlarda da asidik veya nötral müsin varlığı gösterilebilir. Normal prostatik luminal hücrelerde pigment yaygın olarak görülür. Bu granüller 1-3 mikrometre çapında ve apikal ya da subnükleer yerleşimlidir. Hematoksilin-eozin boyalı kesitlerde sarı-kahverengi, gri-kahverengi ya da mavi renkte görülür (35). Normal prostatik luminal epitelyal hücrelerin nükleusları küçük, yuvarlaktır ve ince, homojen dağılmış kromatin içerirler. Genellikle nükleol içermezler fakat nadiren çok küçük nükleol varlığı izlenebilir. Santral zondaki nükleuslar genellikle periferel zondaki nükleuslardan daha büyüktür ayrıca daha kalabalık olarak görülür. Normal luminal hücreler, pansitokeratin, sitokeratin 8, sitokeratin 18, PSA, prostat-spesifik asit fosfataz (PSAP) ve androjen reseptörü ile immünreaktiftir (13).

Normal prostatik bazal hücreler sıklıkla yuvarlak ya da dikdörtgen şekillidirler ancak yassılaştırmış, küboidal, iğsi ya da üçgen şekilli olabilirler (36). Bazal hücreler küçük, hiperkromatik nükleusa, dar ve yoğun sitoplazmaya sahiptir. Bazal hücrelerin

luminal sekretuar hücrelerden farklı bir immünofenotipe sahip olması tanısal olarak yardımcıdır. En sık kullanılan bazal hücrelere özgü antikorlar, p63 ve özellikle fare monoklonal antikor 34βE12 den elde edilen sitokeratin 1, 5, 10 ve 14 gibi yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerdir (37). Normal prostat bezlerinin az bir kısmında da bazal hücrelerde boyanma kaybı ya da atlamalı boyanma görülebilir (38). Bazal hücrelerin kesin işlevleri bilinmemektedir ancak prostat epitelinin proliferatif kısmını temsil ettiği düşünülmektedir. Bazal hücre popülasyonunda kök hücreler rezidü olarak bulunabilir (33).

Nöroendokrin hücreler, normal prostat epitelindeki üçüncü hücre grubunu oluşturur (39). Bu hücreler, normal prostat epitel hücre popülasyonunun yaklaşık % 0.4'ünü oluşturur. Bu terminal, farklılaşmış, postmitotik hücre popülasyonu değişken derecelerde androjen reseptörü, PSA ve PSAP eksprese eder, salgı ürünleri üretir. Keratin ekspresyon paterni luminal hücrelerden ziyade bazal hücrelere benzer. Nöroendokrin hücreler genellikle sadece histokimyasal ya da immünohistokimyasal olarak tanınabilir. Tüm prostat bezinde görülebilmesine rağmen en çok periüretral bölge ve prostat duktuslarında bulunur (40). Bu hücreler kromogranin, nöron spesifik enolaz (NSE), serotonin, tiroid stimulan hormon benzeri peptid, kalsitonin, bombesin, gastrin releasing peptid, somatostatin, parathormon ilişkili protein ve nörotensin gibi çeşitli nöroendokrin belirteçler ile immünohistokimyasal olarak tespit edilebilir (18). Elektron mikroskobu ile çeşitli büyüklüklerde nörosekretuar granüllerin varlığı görülebilir. Normal prostattaki nöroendokrin hücrelerin işlevi net değildir ancak bu hücreler nöroendokrin ürünler salgılayarak dendritik uzantıları ile komşu hücreleri parakrin olarak etkiliyor olabilir (33).

Ürotelyum, prostatta bulunan diğer bir epitelyal hücre tipidir. Üretranın ürotelyumla döşeli olmasının yanı sıra majör prostatik duktuslar da ürotelyumla döşelidir. Prostatik duktuslarda bulunan ürotelyumda vücudun diğer kısımlarında bulunan ürotelyumdan farklı olarak şemsiye hücre tabakası eksiktir, bunun yerine PSA pozitif sekretuar hücreler bulunur. Ürotelyal hücreler PSA negatiftir. Ürotelyum çok tabakalı, bazıları nükleer 'groove' içeren elonge nükleuslu, genellikle berrak sitoplazmalı, yuvarlak hücrelerden oluşur. Normal prostatik glandların intraluminal içerikleri dökülmüş ve dejenere epitel hücreleri, korpora amilasea ve kalkulus içerirler. Korpora amilasea normal prostatta son derece yaygındır ve benign prostat

dokusunun yaklaşık %78'inde bulunur (41). Korpora amilasea genellikle pembe-mor renkte olmasına rağmen, özellikle verumontanum glandlarında altın sarı-turuncu renkte olabilir. Genellikle konsantrik lameller bir görüntüsü olmasına rağmen, yıldızlı paternde görülebilir. Tanısal olarak korpora amilasea, mikrokalsifikasyonlar ve kalkulus benign glandlarda daha sık görülmelerine rağmen, varlıkları malignite tanısını dışlamaz. Prostat karsinomlarının %13'ünde korpora amilasea varlığı ve %6'sında kalkulus varlığı bildirilmiştir (42, 43).

2.5 Prostat Bezinin Nonneoplastik Hastalıkları

2.5.1. Hiperplazi ve Nodüler Hiperplazi

Nodüler hiperplazi ya da benign prostat hiperplazisi (BPH) olarak bilinen prostat büyümesi, transizyonel zon ve periüretral alanda epitelin ve fibromuskuler dokunun fazla büyümesinden oluşur. Semptomlar sfinkter kas fonksiyonunun engellenmesi ve prostatik üretradaki üriner akımın obstrüksiyonu sonucu oluşmaktadır. Bu semptomlar idrara sıkışma, idrar yapmaya başlamada zorluk, idrar yapma sıklığında artış, idrar miktarı ve kalibrasyonunda azalma, kısmi mesane boşalması ve noktüriyi içeren alt üriner sistem semptomlarından oluşmaktadır (44).

Nodüler hiperplazi gelişiminde nodül formasyonu, transizyonel zonda ve periüretral dokuda diffüz genişleme ve nodüllerde genişlemeyi içeren çeşitli patolojik değişiklikler görülür (45). Muhtemelen androjenik ve diğer hormonal uyarımların bir sonucu olarak, 70 yaşından küçük erkeklerde diffüz genişleme baskın olmasına rağmen, daha yaşlı erkeklerde epitelyal proliferasyon ve mevcut nodüllerin ekspansil büyümesi baskındır.

Makroskopik olarak nodüler hiperplazi yumuşak ya da sert, lastik kıvamında, gri-sarı renkli, kesildikten sonra kesit yüzünden çıkıntı yapan değişken ebatta nodüllerden oluşur. Mikroskopik olarak nodüler hiperplazi değişen oranlarda epitel ve stromadan oluşmaktadır. En yaygın tipi olan adenomiyofibromatöz nodüller tüm elemanları içerir. Toplam alan, glandüler alan ve asinüsteki epitel yüksekliği BPH'ta normal epitele göre daha fazladır fakat asinüs sayısı benzerdir (46). Vasküler yetmezlik, rezeksiyon materyallerinde saptanan hiperplastik nodüllerin yaklaşık %20'sinde

görülen enfarktüstün sorumludur. Enfarktüse uğramış nodülün merkezi hemorajik nekroza uğrar, periferinde ise epitelde skuamöz metaplazi ve ürotelyal metaplazi içeren reaktif değışiklikler görülür.

Nodüler hiperplazi karsinom prekürsörü değildir fakat görülme sıklığının yaşla beraber artması, androjen baskılayıcı tedaviden fayda görmesi ve inflamasyonun eşlik etmesi gibi özellikleri sebebiyle karsinomlar ile birkaç benzerlik içerir (47).

Nodüler hiperplazinin patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Tek bir mekanizması olmadığı, yaşlanma ile beraber nöral, endokrin ve immün sistem gibi biyolojik haberleşme sistemlerinin sinerjik etkisi sonucu ortaya çıktığı varsayılmaktadır (48).

2.5.2. Postatrofik Hiperplazi

Atrofik prostat asinüs kümelerinin gösterdiği proliferatif epitelyal değışiklikler postatrofik hiperplazi olarak adlandırılır (49). Postatrofik hiperplazi, asiner atrofilerde adenokarsinomu en çok taklit eden morfolojik değışikliktir. Hücreler az miktarda sitoplazma içeren, basıklaşmış şekilde olabileceği gibi ortalama miktarda sitoplazmaya sahip alçak küboidal şekilde de görülebilir. Postatrofik hiperplazi ile karsinomun histomorfolojik benzerliği nedeniyle yanlış tanı verilebilir ve bu durum gereksiz prostatektomi ile sonuçlanabilir (50). Postatrofik hiperplazi düzensiz şekilli, atrofiyi hatırlatan, 5 ile 15 küçük asinüs içeren mikroskobik lobüler kümelerden oluşur. Bir ya da daha fazla, büyük, genişlemiş asinüsler yuvarlak ya da oval kümeler halinde bulunur. Küçük asinüslerin dilate asinüslerden tomurcuklandığı ve lezyona lobüler bir görünüm verdiği düşünülmektedir. Bu küçük asinüsler etrafındaki benign epitel hücreleri ile karşılaştırıldığında hafif geniş nukleuslu, nukleus/sitoplazma oranı artmış kübik hücrelerden oluşur. Nukleuslar düzgün dağılmış, ince granüler kromatin ve nukleol içerir. Nukleoller genellikle küçüktür ancak hafifçe genişlemiş bazofilik nukleoller de vakaların %39'unda fokal olarak bulunur. Sitoplazma genellikle bazofiliktir ve lümende apokrin morfoloji benzeri çıkıntılar vakaların %33'ünde bulunur. Postatrofik hiperplazide luminal müsin ve vakaların %75'inde korpora amilasea bulunabilir ancak kristaloid görülmesi nadirdir.

Postatrofik hiperplazide bazal hücre tabakası genellikle mevcuttur ancak ışık mikroskobu ile rutin incelemede genellikle farkedilmez. Postatrofik hiperplazi odaklarında nadiren bazal hücre hiperplazisi görülür. İmmünohistokimyasal olarak yüksek molekül ağırlıklı keratin 34βE12 ile bazı vakalarda fokal olarak kesintili genellikle devamlı ve belirgin olarak bazal hücre tabakası görülür ancak bazı vakalarda fokal olarak kesintili olarak da izlenebilir. Postatrofik hiperplazide Ki67 proliferasyon indeksi basit atrofiden daha yüksektir (51).

Postatrofik hiperplazide stromal değişiklikler genellikle mevcuttur ve bulgular düz kas atrofisinden, asinüslerin fibrotik stroma arasında sıkışmasıyla sonuçlanan yoğun skleroz gelişimine kadar değişkenlik gösterebilir. Skleroz içeren vakalarda asinüs lümeni sıkışmış ve ciddi distorsiyone görünümde izlenir. Postatrofik hiperplazinin lobüler ve postsklerotik alt tiplerini tanımlamak sadece postatrofik hiperplaziyi tanımak ve düşük dereceli adenokarsinom gibi taklitçilerinden ayırt etmek için yararlıdır. Postatrofik hiperplazi sıklıkla yama tarzı inflamatuvar infiltrasyon içerir ve nadiren genişlemiş asinüs lümenlerinde nötrofiller bulunur. Elastozis bazı postatrofik hiperplazi vakalarında belirgin bir mikroskopik özelliktir.

2.5.3. Atipi İçeren Prostatik Stromal Hiperplazi

Atipi içeren prostatik stromal hiperplazi; benign asinüsler etrafında nükleuslarında ezilme, vakuolizasyon ve multinükleasyon izlenen, değişken sayıda, atipik bizar dev hücrelerden oluşan, bir veya daha fazla düzensiz sınırlı hiperplastik stromal nodülden oluşur. Malignite için uyarıcı sitolojik özellikler göstermesine rağmen bu lezyonlarda mitoz ve nekroz görülmez. Lezyondaki atipik stromal hücrelerin çoğu eozinofilik sitoplazma içerir ve hücresel sınırları belirsizdir. Nodüller, gevşek, hiposellüler, miksoid bir stromal matrikse sahiptir. Değişken sayıda lenfosit, plazma hücresi ve mast hücrelerinin eşlik ettiği nodül içerisinde hyalinize, kalın duvarlara sahip, geniş ektatik damarlar bulunur (52, 53).

Atipik hücreler androjen reseptörleri için yoğun şiddette immünreaktivite, desmin ve aktin için orta şiddette immünreaktivite ve progesteron reseptörleri için değişken şiddette immünreaktivite gösterir. Östrojen reseptörü ve Ki67 için immünreaktivite görülmez.

Yapılan çalışmalar bu lezyonun androjen reseptör upregülasyonu ile androjene karşı aşırı duyarlılıktan kaynaklandığını göstermektedir. Atipi içeren prostatik stromal hiperplazi malign potansiyele sahip değildir ve lezyondaki atipik stromal hücreler dejeneratif miyofibroblastlardır. Malign sarkomatöz transformasyon tanımlanmamıştır.

2.5.4. Bazal Hücre Hiperplazisi ve Bazal Hücre Proliferasyonları

Üç benign bazal hücre hiperplazisi paterni, tipik bazal hücre hiperplazisi, atipik bazal hücre hiperplazisi ve bazal hücreli adenomdur (54). Bu bulgular, sınırlı örneklemeden dolayı özellikle iğne biyopsi örneklerinde zorlayıcı olabilir (55).

2.5.4.1. Bazal Hücre Hiperplazisi

Bazal hücre hiperplazisi, prostatik asinüslerin periferinde bazal hücrelerin iki veya daha fazla hücre tabakası oluşturacak şekilde çoğalmasından oluşur (56). Genellikle kronik inflamasyonla ilişkilidir. Bazen, sıkıştırılmış stroma ile çevrili küçük hücre yuvaları solid veya kistik dilate olabilir ve zaman zaman düzensiz yuvarlak luminal boşluklardan oluşan kribriform patern şeklinde görülebilir (35). Bazal hücre hiperplazisi sıklıkla asinüsün sadece bir kısmında izlenir ve üstteki sekretuar hücre tabakasını koruyarak lümen içine çıkar. Bazal hücre tabakasının asinüsün periferini kaplayacak şekilde simetrik kalınlaşması daha nadir görülür. Bazal hücre hiperplazisi, fetüste görülen prostat asinüslerine benzer ve bu özellik “fetalizasyon” ya da “embriyonal hiperplazi” olarak adlandırılır. Bazal hücreler, geniş, oval ya da yuvarlak şekillidir. İnce retiküler kromatinli geniş, soluk, oval çekirdekler ve ortalama miktarda sitoplazma içerir. Atipik bazal hücre hiperplazisi dışında genellikle nükleol belirginliği görülmez.

2.5.4.2. Florid Bazal Hücre Hiperplazisi

Florid bazal hücre hiperplazisi, solid adalar oluşturan, kompakt, glandüler proliferasyondan oluşur (57). İzlenen sitolojik özellikler şüpheli görünebilir, çünkü bazaloid hücreler genellikle belirgin nükleoller ile genişlemiş çekirdeklere sahiptir ve birkaç mitotik figür görülebilir. Stroma az ve sellülerdir, lezyon iyi sınırlı değildir.

Bazaloid yapılar çevre bezlerle birbirine karışır, bu nedenle infiltrasyon izlenimi verir (buna ayrıca diffüz tür de denir). Bazal hücrelerin proliferasyonu nodül oluşturan 100'den fazla, küçük asinüs içerir (58).

2.5.4.3. Atipik Bazal Hücre Hiperplazisi

Atipik bazal hücreli hiperplazinin histopatolojik özellikleri, büyük, belirgin nükleollerin varlığı dışında bazal hücreli hiperplazi ile aynıdır. Nükleoller, prostatın asiner adenokarsinomunda görülenlere benzer şekilde yuvarlak, oval ve hafif eozinofiliktir ve ortalama çapları 1.96 µm'dir. Kronik inflamasyon vakaların çoğunda izlenir, nükleolomegalinin reaktif atipiyi yansıtan bir bulgu olduğunu gösterir. Bazal hücre proliferasyonlarında nükleol boyutunda değişkenlik gözlenir (36). Bu lezyonlar, adenokarsinom ve yüksek dereceli PIN olarak yanlış tanı alabilme potansiyeli nedeniyle önemlidir (59).

2.5.4.4. Bazal Hücreli Adenom

Bazal hücreli adenom; proliferasyon gösteren bazal hücre topluluklarının genellikle büyük ve iyi sınırlı nodüller bir patern oluşturması ile bazal hücreli hiperplaziden ayrılır. Bazal hücreli adenom, nodüller hiperplazi ile birlikte bir veya daha fazla büyük, yuvarlak, genellikle düzgün sınırlı, bazal hücre hiperplazisi içeren solid asiner nodüllerden oluşur (60). Nodüller, küçük solid yuvalar ya da kistik dilate asinüsler oluşturan düzgün aralıklı hiperplastik bazal hücre toplulukları içerir. Nodüllerin çevresinde stroma yoğunlaşır ve hücre yuvalarına bitişik alanlarda miksoid değişiklik olmaksızın bazofilik görülebilir. Bazal hücre adenomlarındaki bazal hücreler şişkin, büyük çekirdekli ve dar sitoplazmalıdır. Nükleol görülmesi beklenmez, büyük belirgin nükleoller nadiren görülür. Genellikle asinüs lümeni içerisinde kalsifik debris bulunur.

Birden fazla sayıda görülen bazal hücre adenomlarına bazal hücre adenomatozisi denir. Bazal hücre adenomu, her zaman nodüller hiperplazi ile birlikte görülür ve malignite potansiyeli yoktur. Bazal hücreli karsinomun aksine, bazal hücreli adenom iyi sınırlıdır, nekroz içermez. Bazal hücreli adenomda hemen hemen tüm bazal hücrelerde, yüksek molekül ağırlıklı keratin 34βE12 ve p63 ile yoğun sitoplazmik

immünoreaktivite görülür. Olguların çoğunda bazal hücrelerde PSA, PSAP, kromogranin, S100 proteini, α -düz kas aktin ve nöron spesifik enolaz ile nadiren immünoreaktivite izlenebilir.

İyi diferansiye adenokarsinom, bazal hücreli hiperplaziden, keratin 34 β E12-immünoreaktif bazal hücre tabakasının yokluğu, PSA ve PSAP ile immünoreaktif, makronükleol bulunduran lüminal salgı hücreleri ve luminal kristalloidler ile ayırt edilir.

2.5.5. Kribriform Hiperplazi

Kribriform hiperplazi, transizyonel zonda ortaya çıkan nadir bir nodüler hiperplazi çeşididir, bu nedenle iğne biyopsi örneklerinde seyrek rastlanır. Fenestrasyon düzenine sahip, orta ve büyük boyutlu asinüs agregatlarından oluşur (61, 62). Salgı hücreleri genellikle soluk, şeffaf sitoplazmalı, küçük, üniform nükleusludur. Nükleol belirginliği görülmez (63, 64). Bazal hücre tabakasında en azından fokal olarak büyük, belirgin nükleuslar görülür. Bu lezyon sıklıkla yüksek dereceli PIN ile karıştırılır, ancak nükleol belirginliği prostatik filloides tümör vakalarının % 4'ünde kribriform hiperplazi odakları görülür (65).

2.5.6. Atipik Adenomatöz Hiperplazi

Atipik adenomatöz hiperplazi (AAH), prostatta karsinom ile karışabilen küçük asinüslerin lokalize proliferasyonudur (66). Görülme sıklığı % 20'den % 24'e kadar değişmektedir. Tüm prostatta görülebilir, ancak genellikle apeks yakınında, transizyonel zon ve periüretral bölgede izlenir (67). AAH odakları ortalama 0.03 cm³' boyutundadır, ancak 21.1 cm³'lük kitle oluşturan AAH olguları da gösterilmiştir (68). AAH, iyi diferansiye karsinomlardan nükleol görülmemesi, kesintili bazal hücre tabakası ve seyrek kristalloidler ile ayırt edilir. Ortalama nükleol çapı, en büyük nükleol çapı ve çapı 1 μ m'den büyük nükleollerin yüzdesi de dahil olmak üzere, tüm nükleoler boyut ölçümleri, atipik adenomatöz hiperplazinin adenokarsinomdan ayırtedilmesinde faydalıdır. Gleason, iyi diferansiye karsinomu (Gleason primer grade 1 ve 2) atipik adenomatöz hiperplazi gibi diğer proliferatif lezyonlardan ayırmak için 1 μ m'den büyük nükleolar çap kriterini kabul eder.

Bu ayırt edici özelliklerin kullanımına rağmen, atipik adenomatöz hiperplazi ve karsinom arasındaki mutlak ayırım bazı durumlarda oldukça zordur. Lezyonun şekli, sınırları, multifokalitesi, ortalama asinüs boyutu, asinüslerin şekil ve boyut farklılıkları, kromatin paterni, sitoplazmanın miktarı ve boyanma kalitesi gibi diğer morfolojik özellikler atipik adenomatöz hiperplazinin, adenokarsinomdan ayırt edilmesinde yararlı değildir. Atipik adenomatöz hiperplazi vakalarının çoğunda prostatik karsinomlara benzer şekilde asidik müsin saptanır (69).

İmmünohistokimya, atipik adenomatöz hiperplazi tanısında sıklıkla yararlıdır. Bazal hücreye özgü yüksek moleküler ağırlıklı keratin 34βE12 ve/veya p63 antikoru ile bazal hücre tabakası karakteristik olarak kesintili ve fragmente görünümündedir ancak karsinomda bulunmaz. Atipik adenomatöz hiperplazi, AMACR (P504S) için sıklıkla pozitifdir, bu nedenle bu marker maligniteden ayırımında faydalı değildir (70).

2.5.7. Sklerozan Adenozis

Başlangıçta adenomatoid veya psödoadenomatoid tümör olarak tanımlanan prostatın sklerozan adenozisi, yoğun bir iğsi hücreli stromada yer alan küçük asinüslerin benign, iyi sınırlı proliferasyonundan oluşur (71). BPH için yapılan transüretral rezeksiyon (TUR) örneklerinin yaklaşık %2'sinde mevcut olan rastlantısal bir bulgudur, nadiren yüksek serum PSA konsantrasyonu ile ilişkilidir. Sklerozan adenozis genellikle soliter ve mikroskopik boyutlardadır, nadiren multifokal ve yaygın olabilir. Sklerozan adenozisteki asinüsler genellikle küçük ile orta büyüklükte olup, düzgün şekillidir ancak abortif lümenli küçük hücreli yuvalar veya kümeler oluşturabilirler. Asinüsleri döşeyen hücreler genellikle ortalama miktarda şeffaf-eozinofilik sitoplazmalı, genellikle sınırları belirgin hücrelerdir. Bazal hücre tabakası, özellikle kalın sellüler stroma ile çevrelenmiş asinüsler içinde fokal olarak belirgin ve hiperplastik olabilir; karma sklerozan adenozis ve bazal hücreli hiperplazi birlikte görülen vakalar tarif edilmiştir (72). Sellüler miksoid bir stroma varlığı, sklerozan adenozisin karsinomdan ayırt edilmesinde rol oynayabilir (73).

Sklerozan adenozisin immünofenotipi, karsinomdan ayırımında değerli bir diagnostik ipucudur. Bazal hücreler, normal prostat epiteli veya karsinomun aksine, S100 proteini ve kas spesifik aktin için immünoreaktivite gösterir (74). Sonuç olarak,

sklerozan adenozis bir metaplazi şekli olarak kabul edilir. Bazal hücre tabakası karsinomda hiç boyanmamasına rağmen, sklerozan adenoziste yüksek moleküler ağırlıklı keratin 34 β E12 için devamlı ve kesintili şekilde immünreaktivite gösterir. PSA ve PSAP salgı yapan luminal hücrelerde bulunur. Ultrastrüktürel çalışmalar, ince filamentler ve yoğun cisimlerin toplanmasıyla karakterize bazal hücrelerdeki miyoepitelyal farklılaşmayı göstermektedir (75).

Sklerozan adenoziste genellikle epitelyal hücrelerde ve stromal hücrelerde sitolojik atipi belirgin değildir, ancak nadiren orta derecede atipi görülebilir. Sklerozan adenozis, adenokarsinomadan; belirgin fibroblastik ya da hiyalinize stroma, belirgin nükleomegali ve nükleol büyüklüğü izlenmeyen benign görünümde epitelyal ve stromal hücreler, sağlam bir bazal hücre tabakası, bazal tabakada S100 ve aktin immünreaktivitesi varlığı ve nodüler hiperplazinin sık eşlik etmesi ile ayırt edilebilir.

2.5.8. Verumontanum Mukozal Gland Hiperplazisi

Verumontanum epiteli proliferatif hale gelebilir, ancak hiperplastik ve normal mukozayı ayırma kriterleri iyi tanımlanmamıştır (76, 77). Bu lezyon iğne biyopsi örneklerinde nadir görülür ve TUR'larda hemen hemen hiç örneklenmez (78). Bu nadir görülen küçük asiner hiperplazi formu, iyi diferansiye adenokarsinomu taklit eder. 1 mm'den küçük, genellikle çok odaklıdır ve verumontanum, utrikül, boşalma kanalları, bitişik prostatik üretra ve kanallarla anatomik olarak sınırlanmıştır. Asinüsler intakt bazal hücre tabakası, küçük üniform nükleuslar ve göze çarpmayan nükleoller ile küçük ve sıkı bir şekilde paketlenmiştir. Bazal hücreler, yüksek moleküler ağırlıklı keratin 34 β E12 ile pozitif immünreaktivite gösterirken, S100 protein ile negatif immünreaktivite görülür. Her ne kadar verumontanum mukozal gland hiperplazisi ve atipik adenomatöz hiperplazi, histolojik olarak farklı morfolojide olmaları ve prostatın farklı zonlarında izlenmelerine rağmen bu antitelerden birinin radikal prostatektomi örneklerinde mevcut olması durumunda, diğerinin de görülme olasılığı daha fazladır.

2.5.9. Mezonefrik Kalıntıların Hiperplazisi

Prostat ve periprostatik dokulardaki mezonefrik kalıntıların hiperplazisi, genellikle TUR örneklerinde tanımlanan, nadir görülen ve benign bir adenokarsinom taklitçisidir (79). Lobüler ve küboidal hücreli olmak üzere iki histopatolojik mezonefrik kalıntı hiperplazisi paterni tanımlanmıştır. Lobüler patern, tiroid foliküllerini andıran kolloid benzeri materyal içeren küçük asinüslerden oluşur. Döşeyici epitel, belirgin sitolojik atipi içermeyen tek bir küboidal hücre katmanından oluşur. İkinci patern, nefrojenik adenomayı andıran boş lümenli küçük asinüsler veya solid hücre yuvalarından oluşur. Asinüs atrofik olabilir veya küboidal hücrelerle kaplı mikropapiller projeksiyonlar sergileyebilir. Nükleol belirginliği genellikle görülmez, ancak nadiren de olsa görülmesi tanısal karışıklığa neden olabilir. Tanı, bazal tabakada keratin 34 β E12 için immünoreaktivite görülmesine rağmen, PSA ve PSAP için immünoreaktivite görülmemesi ile doğrulanabilir.

2.6. Prostat Bezinin Neoplastik Hastalıkları

2.6.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PIN, prostatik kanalların, duktusların ve asinüs epitelindeki hücrel proliferasyonların preinvaziv halidir (80). Yüksek dereceli PIN (HG-PIN), fibromusküler stromaya invazyon göstermeyen, kanserin fenotipik, biyokimyasal ve genetik değişikliklerinin çoğuna sahip olan karsinogeneziste kabul edilen en erken aşamadır (81, 82). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), PIN'in, prostat karsinomu için tanımlanan tek preinvaziv lezyon olduğunu bildirmiştir (83). Atipik adenomatöz hiperplazi, normal epitelde ve atrofide ortaya çıkan atipik değişiklikler, malignite potansiyeli olan ancak karsinogenezisteki rolü henüz kanıtlanmamış olan diğer lezyonlardır (84, 85).

1989 konferansında iki grupta PIN sınıflandırması önerilmiştir: düşük dereceli (eski PIN 1) ve yüksek dereceli PIN (eski PIN 2 ve 3) (86). HG-PIN klinik açıdan önemli kabul edilirken, düşük dereceli PIN, büyük ölçüde önemsiz olarak kabul edilmiştir. Bu yaklaşım günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir. HG-PIN için patologlar arası uyum son derece kuvvetlidir. Ancak, bu durum düşük dereceli PIN için geçerli

değildir; Ayrıca, karsinom gelişimi için çok daha düşük bir prediktif değere sahiptir ve araştırma bulguları dışında bugün çoğu üropatolog bu bulguyu rutin olarak rapor etmemektedir. Bu nedenle, PIN terimi, günümüzde çoğu araştırmacı tarafından yüksek dereceli PIN için kullanılmaktadır. HG-PIN, biyopsi örneklerinin, transüretal rezeksiyonların ve radikal prostatektomi örneklerinde saptandığında rapor edilmesi gereken standart bir tanı olarak kabul edilir. Karsinom saptanan biyopsi örneklerinde tanısal fayda net değildir, ancak üropatologların %69'u bu durumda da PIN varlığını rapor etmektedir (87).

Tablo 2.1 Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) tanı kriterleri

	Low-grade PIN	High-grade PIN
Asinüs Boyutu	Normal, genişlememiş	Normal, genişlememiş
Yapısal Değişiklikler	Epitel hücre tabakasında kalabalıklaşma, tabakalanma ve düzensiz dizilme	Daha fazla kalabalıklaşma ve katmanlaşma; dört ana patern: 'tufting', mikropapiller, kribriform ve 'flat'
Sitoloji		
Nükleus	Büyümüş ve birbirleri arasında belirgin boyut farklılığı	Büyümüş, boyut ve şekilleri birbirlerinden farklı
Kromatin	Normal	Artmış yoğunluk ve kümelenme
Nükleol	Nadiren belirgin*	Belirgin
Bazal hücre tabakası	İntakt	Kesintili
Bazal membran	İntakt	İntakt
* Hücrelerin% 10'undan azında nükleol belirginliği mevcuttur.		

2.6.1.1. Prostatik İnterapitelial Neoplazinin Epidemiyolojisi

Amerikada 2012'de izole yüksek dereceli PIN insidansı prostat biyopsilerinde ortalama %9'dur. (88, 89). Ürologların pratikte gördüğü iğne biyopsi örneklerinin % 4,4 ile % 25'inde PIN yer almaktadır. Her ne kadar daha fazla örneklemenin hem PIN hem de karsinom saptama olasılığını arttırdığı savunulsa da örneklenen kor sayısı ile iğne biyopsisindeki PIN insidansı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Transüretral rezeksiyon yapılanlarda PIN görülme olasılığı % 2.8 ile % 33 arasındadır. Bu gibi durumlarda, tüm dokular incelenmelidir, ancak şüpheli odakların seri kesitleri genellikle gerekli değildir. İğne biyopsi örnekleri, vakaların yaklaşık yarısında daha derin seviyelerdeki şüpheli odağı göstermekte başarısız olmaktadır.

PIN insidansı ve yaygınlığı hasta yaşı ile artar (90). İleri yaş hastalara ait otopsi çalışmaları, PIN prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Ayrıca PIN saptanmasından karsinom gelişimine kadar geçen süresin yaklaşık 5 yıl olduğu gösterilmiştir. Benzer bir çalışma, PIN'in ilk kez yirmili ve otuzlu yaşlarda görüldüğünü ve karsinom başlangıcından yaklaşık 10 yıl önce PIN odağı görülebileceğini ortaya koymuştur. Genç hastalarda görülen PIN odaklarının çoğu düşük derecededir, artan yaşla beraber HG-PIN hacminde artış görülmüştür. Irk ve coğrafi konum da PIN insidansını etkilemektedir. Örneğin, Afro-Amerikan erkeklerde görülen PIN prevalansı Kafkasyalı erkeklerde görülen PIN prevalansından daha yüksektir.

PIN'in prostatik adenokarsinom ile muhtemel nedensel ilişkisi, hem hasta yaşı ile artmakta olan prevalansın, hem de PIN'in prostat karsinomunun başlangıcından yaklaşık 10 yıl önce başladığının gözlemlenmesiyle desteklenmektedir. Karsinom içeren prostatlarda PIN'in derecesi ve görülme sıklığı karsinom içermeyenlere göre büyük oranda artmıştır.

2.6.1.2. Prostatik İnterapitelial Neoplazinin Tanısı

PIN, nükleomegali ve nükleol belirginliği gibi karsinomu taklit eden sitolojik değişiklikler ile duktuslar ve asinüsler içindeki hücresel proliferasyon ile karakterize edilir. Nükleolomegali, PIN şüphesi olan odaktaki hücrelerin en az % 10'unda

mevcut olmalıdır. Aşırı boyanma, hiperkromazi ve nükleer üst üste binme nükleoler özellikleri gizleyebilir. MYC onkogeninin aşırı ekspresyonu, PIN ve karsinomda artan nükleol sayısı ve nükleolomegaliden sorumludur (91). Yüksek dereceli PIN “tufting”, mikropapiller, kribriform ve “flat” olmak üzere dört ana paternde görünür (92). Çoğu durumda birden fazla patern bulunmasına rağmen “tufting” patern vakaların %97’lik bir kısmında görülen en yaygın paterndir. Arkitektürel paternler arasında klinik olarak önemli bir fark bulunamamıştır ve bunların tanınması sadece teşhis amaçlıdır. PIN’in diğer nadir görülen paternleri arasında taşlı yüzük hücreli patern, nöroendokrin (“oat cell”) patern, müsinoz patern, mikrovakuollü (köpüksü hücreli) patern, “inverted” patern ve skuamöz diferansiasyon gösteren PIN sayılabilir (93).

PIN karsinoma benzer şekilde prostatik duktuslar yoluyla farklı paternlerde yayılır. İlk yayılım paterninde, neoplastik hücreler, bazal hücre tabakası ve bazal membranın korunması ile birlikte normal lüminal salgı epiteli ile yer değiştirir. Bu patern sıklıkla kribriform veya solid bir görünüme sahiptir. İkinci yayılım paterninde, bazal hücre tabakasının bozulması ile birlikte duktal veya asiner duvardan invazyon meydana gelir. Üçüncü yayılım paterninde neoplastik hücreler bazal hücre tabakası ve kolumnar sekretuar hücre tabakası arasından invajinasyon gösterir. Bu yayılım paterni çok nadir görülür. Ki67 proliferasyon indeksi olarak tanımlanan proliferatif aktivite, PIN’de ortalama % 6 civarındadır ve duktal adenokarsinomdan daha düşüktür (94). Yüksek dereceli PIN odaklarında rutin ışık mikroskobu ile intraduktal veya intraasiner karsinomun yayılmasını ayırt etmek zor olabilir. Histolojik özelliklerin kombinasyonu ve proliferasyon indeksi ölçümleri sınırlı miktardaki doku örneklerinde karsinom ile PIN ayırıcı tanısında yardımcıdır.

Karsinom gelişiminin en erken kanıtı olan stromal invazyon, yüksek dereceli PIN içeren asinüslerde asiner çıkıntı ve bazal hücre kaybı olan bölgelerde görülür. Bu tür mikro-invazyon, PIN odaklarında mikroskopik büyük büyütme alanlarının % 2’sinde bulunur ve tüm yapısal paternlerde eşit sıklıkta görülür. Rutinde 34βE12 ve p63 bazal hücre varlığını göstermede, c-myc ve AMACR ise displastik hücreleri göstermede immünohistokimyasal olarak faydalı belirteçlerdir (95). Atrofi, postatrofik hiperplazi, atipik bazal hücre hiperplazisi, kribriform hiperplazi ve radyasyon, enfarktüs ve prostatit ile ilişkili metaplastik değişiklikler gibi çeşitli iyi

huyulu lezyonlar; PIN ile histopatolojik olarak ayırıcı tanıya girer. Bunların çoğu genişlemiş nükleoller dahil olmak üzere hafif yapısal ve sitolojik atipi göstermektedir. Bu bulgular küçük, koter artefaktı içeren veya distorsiyone biyopsi örneklerinde görüldüğünde tanısal zorluk daha da artmaktadır. Hasta öyküsü eksik gönderilen biyopsi örnekleri dikkatle yorumlanmalıdır.

2.6.2. Prostatik Karsinom

2.6.2.1 Prostat Tümörlerinin Sınıflandırılması

Prostat karsinomları World Health Organization/ International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) 2016 sınıflamasına göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır (96).

1. Glandüler neoplaziler

-Asiner Adenokarsinom

- Atrofik
- Psödohiperplastik
- Mikrokistik
- Köpüksü hücreli
- Müsinöz(kolloid)
- Taşlı yüzük benzeri hücreli
- Pleomorfik dev hücreli
- Sarkomatoid

-Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

-İntraduktal Karsinom

-Duktal Adenokarsinom

- Kribriiform
- Papiller
- Solid

-Ürotelyal Karsinom

2. Skuamöz neoplaziler

-Adenoskuamöz karsinom

-Skuamöz hücreli karsinom

-Bazal hücreli karsinom

2.6.2.2. Prostatik adenokarsinom

Prostat adenokarsinomu, bezler, kordonlar, tek hücreler ve tabakalar dahil olmak üzere çeşitli histomorfolojik paternler oluşturabilen, sekretuar diferansiasyon gösteren, neoplastik prostatik epitelyal hücrelerden oluşan invaziv bir karsinomdur. Bazal hücreler tipik olarak yoktur.

2.6.2.3 Prostatik Adenokarsinom Epidemiyolojisi

Dünya çapında prostat kanseri, ikinci en sık görülen malignitedir. Prostat kanseri insidansında kıtalar ve ülkeler arasında belirgin farklılıklar vardır (97). En yüksek görülme insidansı Kuzey Amerika, Karayipler, Brezilya, bazı batı Avrupa ülkeleri, Avustralya ve Yeni Zelanda'dadır. Asya, Orta Doğu'da birkaç ülke ve Afrika ülkeleri ise en düşük görülme insidansına sahiptir.

Muhtemelen diyetle ilişkili çevresel bileşenlerin etkisi, ABD gibi yüksek riskli bir coğrafi bölgeye taşınan düşük riskli Asyalı bireylerin prostat kanseri insidansında belirgin bir artış olduğu gerçeği ile doğrulanmaktadır (98). Tanısal uygulamalardaki özellikle serum PSA düzeyi ölçümleri gibi uluslararası farklılıklar, muhtemelen dünya çapındaki insidans farklılıklarına neden olmaktadır (99).

2.6.2.4. Prostatik Adenokarsinom Klinik Özellikleri

Prostat karsinomlarının %85-90'ı multifokaldir, genellikle 2-3 ayrı tümör odağı görülür (100). Lezyonların %75-80 kadar büyük bir çoğunluğu posterior / posterolateral periferik zonda bulunur. Prostat karsinomu şüphesi yüksek serum PSA ve / veya anormal dijital rektal muayeneye dayanır. Dijital rektal muayene sensitif değildir ve prostat karsinomu için spesifik değildir. Dijital rektal muayene, serum PSA düzeyi ile saptanan prostat karsinomlarının %25-50'sinde normaldir (101). BPH ve inflamasyon gibi durumlarda dijital rektal muayene yanıltıcı olabilir. Dijital rektal muayene ile saptanabilen prostat karsinomları, serum PSA düzeyi ile saptananlardan daha büyük hacimli ve daha yüksek evrelidir (102). Dijital rektal muayene ile tanımlanan prostat karsinomlarının çoğu, en azından mikroskopik olarak ekstraprostatik yayılıma sahiptir. PSA taramasının yaygın olduğu ülkelerde, çoğu

prostat karsinomu tanı sırasında semptomatik değildir. Klinik semptomlar genellikle lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalıkta görülür. Lokal olarak ilerlemiş prostat karsinomunda benign prostat hiperplazisini taklit eden şekilde idrar sıklığında artış ve idrar yaparken zorlanma, akut idrar retansiyonu ve hematüri mevcuttur. Duktus ejakulatoryusların yıkımından kaynaklanan hematospermi nadirdir. Nörovasküler yapıların invazyonuna bağlı olarak impotans görülebilir. Rektal invazyon, priapizm ve üreteral obstrüksiyona sekonder böbrek yetmezliği sonucu gelişen üremi son derece ilerlemiş lokal hastalığın geç bulgularıdır. Metastatik prostat karsinomu kemik ağrısı, patolojik kırıklar, alt ekstremitte ödemi ve nörolojik semptomlara neden olabilir. Hematolojik anormallikler, özellikle anemi ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) nadir de olsa görülebilir. Kesin tanı şüpheli lezyondan genellikle transrektal yaklaşımla elde edilen, en az 10-12 adet, sistematik prostat 18-gauge kor biyopsi ile konur.

2.6.2.5. Makroskopik Özellikler

Lezyonun kesit yüzeyi değişken görünümündedir, genel olarak keskin sınırlıdır, krem rengi, beyaz veya sarı renklidir. Bazı tümörlerin transizyonel ve periferik zonları ayırdığı, prostatik kapsülü bozduğu ya da fibromusküler dokuya ince dallarla invaze olduğu izlenir. PSA yüksekliği ile klinik olarak saptanan çoğu T1c tümörleri genel olarak makroskopik olarak farkedilemez. Posterior/lateral periferel zondaki tümörler, anterior/transizyonel zon tümörleri ile karşılaştırıldığında ten rengi, süngerimsi görünümde olan benign parankimden kontrast görünümü nedeniyle daha kolay tanınırlar. Prostatik karsinom infiltratif doğası nedeniyle, histopatolojik olarak makroskopik sınırlarının ötesine uzanır.

2.6.2.6. Histopatolojisi

2.6.2.6.1 Yapısal Özellikler

Yapısal olarak, kalabalık küçük glandların varlığının tespiti karsinom açısından şüphelidir ancak doğrudan karsinom teşhisi koydurmaz. Karsinomun daha belirgin bir özelliği, benign bir bezin her iki tarafında nükleomegalisi bulunan küçük atipik glandlardan oluşan lineer bir atipik gland dizisi bulunmasıdır. Karsinom taklitçileri,

benign glandlar arasında bir gland topluluğu oluşturarak infiltratif görünüme kavuşabilir, ancak benign glandlar arasında ve çevresinde birleşme göstermezler. Çok küçük bir odaktan verilen karsinom tanısının, malignitenin bazı sitolojik özellikleri olmadan yalnızca yapıya dayanarak verilmesi nadirdir.

2.6.2.6.2. Nükleer Özellikler

Prostat karsinomunun en yaygın olarak bilinen sitolojik özelliği nükleol belirginliğidir; Ancak bu özellik karsinom tanısında önemli olsa da, tanı koymak için kullanılan tek kriter olmamalıdır. Belirgin nükleoller, çeşitli karsinom taklitçilerinde görülebilir ve iğne biyopsisinde prostat karsinomu vakalarının hepsinde görülmez (103). Nükleol belirginliği bulunan tümör bölgelerinin örneklenmemesi durumunda veya kesitlerin nükleer ayrıntıyı gizleyecek şekilde yoğun boyanması veya kalın kesitler alınması gibi örnekleme problemlerinde nükleol belirginliği görülmeyebilir. Köpüksü hücreli adenokarsinomlar ve düşük dereceli (Gleason skoru 4 ve 5) transizyonel zon adenokarsinomları, bazen nükleol belirginliği göstermez. Multipl nükleol veya periferik yerleşimli nükleol varlığı, prostat karsinomlarının tanısında yararlı değildir (104). Karsinomlarda belirgin olan ek nükleer özellikler nükleomegali ve hiperkromazidir. Mitotik figürler karsinomlarda benign glandlardan daha yaygındır, ancak Gleason skoru 6 olan sınırlı karsinomlarda iğne biyopsilerinde nadir olarak görülür (74). Mitotik figürler yüksek dereceli prostat karsinomlarında daha yaygındır. Apoptotik cisimler, iğne biyopsilerindeki her 3 küçük karsinom odağının yaklaşık 1'inde görülür (75). Yüksek dereceli PIN'de apoptotik cisimler daha sık görülür ancak normal bezlerde ve benign karsinom taklitçilerinde görülmesi nadirdir.

2.6.2.6.3. Sitoplazmik Özellikler

Nükleer özelliklere ek olarak, prostat karsinomunun tanısında sitoplazmik özellikler de faydalı olabilir. Prostat karsinomlarında, çevredeki benign glandlara göre daha soluk, yer yer şeffaf nitelikte amfofilik sitoplazma görülebilir (75). Büyük glandlardaki keskin luminal sınırları olan, bol miktarda sitoplazma içeren hücreler de bir karsinomda görülen bir özelliktir; aynı büyüklükte atrofik olmayan benign

glandlarda karsinomların aksine papiller katlantılar ve luminal ondülasyonlar görülür.

2.6.2.6.4. İntraluminal İçerik

İntraluminal içerikler prostat karsinomunun tanısında yardımcıdır. Prostatik kristaloidler dikdörtgen, altıgen, üçgen ve çubuk benzeri yapılar gibi çeşitli geometrik şekillerde ortaya çıkan yoğun eozinofilik kristal benzeri yapılardır (75). Kristaloidler, doğrudan karsinom tanısı vermek için yeterli olmasa da karsinomda benign glandlardan daha yaygın olarak bulunur. Kristaloidlerin sıklıkla görüldüğü karsinom taklitçisi tek lezyon, soluk boyanan glandlardan oluşan adenozistir. Kristaloidler, benign glandlar arasında infiltratif görünüme sahip daha küçük glandlarda görülürse, karsinom teşhisi açısından yardımcı olabilirler. Benign glandlarda prostatik kristaloidlerin bulunması, tekrarlayan biyopsilerde karsinom riskinde artış olduğunu göstermez. Diğer tanısal intralüminal içerikler, tek başına veya kombinasyon halinde görülen mavi renkli, müsinöz ve pembe, yoğun, amorf, asellüler sekresyonlardır (75). Müsin varlığını saptamak için kullanılan histokimyasal boyalar, karsinom ve benign taklitçileri arasındaki ayırıcı tanıda yeterli değildir (105). Tüm bu sekresyonlar, benign glandlarda belirgin olan ve karsinomda nadiren görülen düzgün şekilli, yuvarlak-oval yapıya sahip, konsantrik lamelli halkalar içeren korpora amilasea'dan ayırt edilmelidir (106).

2.6.2.6.5. Stromal Yanıt

Çoğu prostat karsinomunda belirgin bir desmoplastik reaksiyon veya inflamatuvar yanıt görülmez. Ancak, stromal reaksiyon görülürse, tipik olarak yüksek dereceli karsinom ile ilişkilidir. Retraksiyon artefaktı prostat karsinomu glandlarında daha sık görülür ancak malignite için spesifik değildir (107).

2.6.2.6.6. Maligniteye Spesifik Özellikler

Tek başına karsinom teşhisi için yeterli olan ve benign glandlarda görülmeyen üç özellik vardır. Bunlar; müsinöz fibroplazi, glomerülasyonlar ve perinöral invazyondur (79). Müsinöz fibroplazi, fibroblastların gevşek fibröz doku içine doğru

büyümesi ile oluşan hyalinize stromal mikronodüllerdir. Glomerülasyon, kribriform oluşumların bezin sadece bir kenarına tutunduğu glandlarda glomerül benzeri bir yapı meydana gelmesiyle saptanır (108). Karsinomda perinöral invazyon, siniri çeşitli derecelerde saran tümör dokusu olarak saptanabilir. Karsinom vakalarındaki perinöral invazyonun aksine, benign prostat glandlarında izlenen perinöral çentiklenmede; glandların sinirin etrafını kısmen sardığı, sinire kısmen dayandığı görülür. Ayrıca perinöral invazyon, perinöral çentiklenmenin tersine lezyon içerisinde daha yaygın olarak izlenir (109). Bazen perinöral invazyon yapan malign glandlar, benign hiperplastik glandlara benzeme eğilimine sahiptir. Malignite tanısında perinöral invazyonun kullanılması için, özellikle glandlar benign sitolojik ve yapısal özelliklere sahip ise, glandların sinirin etrafını tamamen sardığı proliferasyon belirgin olmalıdır.

2.6.2.6.7. Bazal Hücrelerin Tanımlanması

Tipik karsinom vakalarında, bazı durumlarda H&E ile boyalı kesitlerde bazal hücrelere çok benzeyen hücreler görülebilir. Bu hücreler bazal hücre belirteçleri için negatiftir ve aslında neoplastik glandlara yakın olan fibroblastlardır. Sonuç olarak, yapısal olarak karsinomla uyumlu olan ve karsinom teşhisini destekleyen başka özelliklere sahip bir odakta, ışık mikroskopi ile bazal hücrelerin aranması tanıda şüpheye neden olabilir. Bu durumda immünohistokimya, bazal hücreleri kesin olarak tanımlamak için gereklidir.

2.6.2.7. İmmünohistokimyasal Özellikleri ve Ayırıcı Tanı

İmmünohistokimya, bazı prostatik karsinom vakalarında değerli bir tanı aracıdır. İmmünohistokimyasal bulgular her zaman histomorfolojik, radyolojik ve klinik bulgular eşliğinde yorumlanmalıdır. İmmünohistokimyanın gerekli olduğu birkaç spesifik tanı vardır. İğne biyopsisinde sınırlı (minimal) adenokarsinom tanısı için p63, 34βE12 ve AMACR tek başlarına ya da üçlü kokteyl olarak kullanılabilir, Ürotelyal karsinom-kötü diferansiye prostatik adenokarsinom ayırımında PSA ve GATA3, prostatın yüksek dereceli adenokarsinomunun mesane adenokarsinomundan ayırımında PSA, PSAP ve prostat membran antijen (PSMA), prostatın yüksek dereceli adenokarsinomunun, kolorektal adenokarsinomdan ayırımında PSA, PSAP,

PSMA, NKX3.1, Villin ve CDX2 ve prostatın metastatik adenokarsinomu tanısı için PSA, PSAP, PSMA, NKX3.1 faydalı belirteçlerdir.

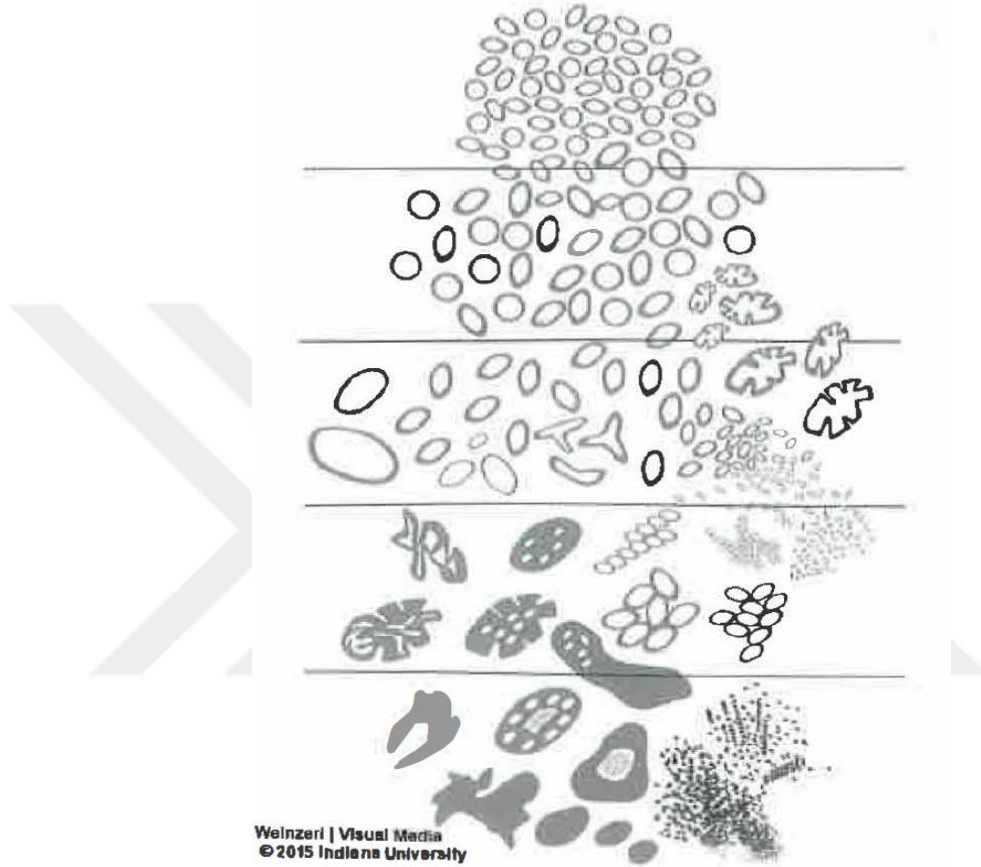
2.6.2.8. Gleason Derecelendirme Sistemi

Şu anda dünya çapında kullanılan prostat kanseri derecelendirme sistemi Dr Donald Gleason tarafından 1966-1974 yılları arasında geliştirilmiştir (110). 1993'te İsveç'te yapılan dünya sağlık örgütü (WHO) konsensus konferansı sonrasında Gleason derecelendirme sisteminin kullanımı önerilmiştir (111). Gleason derecelendirme sistemi tümörün sadece yapısal paternine dayanmaktadır ve en yaygın görülen iki paternin toplanması ile Gleason skoru elde edilmektedir (112). Gleason derecelendirme sisteminde diferansiyasyon derecesine göre 1 ile 5 arasında 5 histolojik patern tanımlanmıştır. Eğer bir tümör sadece bir histolojik patern içeriyorsa, birincil ve ikincil paternlere aynı numara verilerek toplanır ve Gleason skoru elde edilir. İğne biyopsileri ayrı kutulara konulup, lokalizasyonları bildirildiği sürece her kor ayrı değerlendirilmeli ve birden fazla korda tümör varlığında ayrı derecelendirme yapılmalıdır. Genel derecelendirme kuralları düşük veya yüksek dereceli ve sınırlı miktarda tümör saptandığında bazı değişiklikler gerektirir. İğne biyopsisi veya radikal prostatektomi materyalinde %5'ten az bir alanda primer paternden daha düşük dereceli tümör saptansısı ise, ikinci patern gözardı edilmelidir. Örneğin bir iğne biyopsi materyali %98 oranında Gleason patern 4 tümör ve %2 oranında Gleason patern 3 tümör bulunduruyorsa, bu tümörün Gleason skoru:4+4=8 olarak verilmelidir. Eğer bir tümör en yaygın olarak patern 4 ve patern 3 içermesine rağmen %5'ten fazla patern 5 morfolojisinde alan bulunduruyorsa, bu tümörün Gleason skoru:4+5=9 olarak hesaplanmalıdır. Tersiyer patern sadece, nodülde primer ve sekonder komponentten daha yüksek dereceli üçüncü bir komponent varsa ve tüm tümörün %5'inden daha azsa belirtilmelidir (113).

Prostatik karsinomun derecelendirmesi ilk olarak x4 ve x10'luk objektifler kullanılarak yapılmalıdır. Eğer gereklyse x20'lik objektif kullanılarak skor doğrulanmalıdır (114). Bir patoloji raporunda Gleason skorunu bildirmenin en iyi yolu, Gleason Skor:3+3=6 şeklinde matematiksel denklem olarak belirtmektir. Gleason sistemi ilk olarak 2005'te, daha sonra ise 2014'te modifiye edilmiştir. Yeni modifikasyona göre patologlar arası uyumun son derece az olması ve hemen hemen

tüm vakalarda radikal prostatektomi materyallerinde skorun daha yüksek saptanması nedeniyle iğne biyopsilerinde Gleason skor 2-5 verilmemelidir.

Şekil 2.1 Modifiye Gleason Derecelendirme şematik diagramı, WHO/ISUP, 2015©Indiana Üniversitesi.



Gleason Patern 1: Benign prostat dokusuna infiltrasyon göstermeyen, çok iyi sınırlı, sıkı paketlenmiş, glandlardan oluşmaktadır. Orta büyüklükte, birbirleriyle benzer boyut ve şekillerde glandlardan oluşur. Bu patern genellikle Gleason skor 1+1= 2 olan olan transizyonel zon tümörlerinde görülmektedir.

Gleason patern 2: Gleason patern 1' deki kadar uniform şekil ve boyutta olmayan, ancak Gleason patern 3' teki kadar da farklılık göstermeyen glandlardan oluşurlar. Gleason patern 3 glandlarına göre daha büyük glandlardan oluşur. Tümör nodülleri yuvarlak veya oval şekilli olup, çevre benign prostat glandında minimal infiltrasyon oluşturabilir.

Gleason patern 3: Çevre prostat dokusuna belirgin infiltrasyon gösteren, değişken büyüklüklerde, birbirinden ayrı duran, genellikle düzgün şekilli glandlardan oluşur. Tüm glandlar açık lümenlidir ve etrafında stroma bulundurulur.

Gleason patern 4: 2014 WHO/ISUP ‘Grading’ Konsensus Konferansına göre tüm kribriiform yapı içeren glandlar patern 4 olarak tanımlanmıştır. Kribriiform yapının bir varyantı olan glomerüloid glandlar, düzensiz şekilli ve füzyon yapmış glandlar da patern 4 olarak derecelendirilir (115).

Gleason patern 5: Tümör tabakalarından, tek tek hücrelerden, kordonlardan ve solid hücre kümelerinden oluşur (116). Lümen oluşturan gland yapısı tamamen ortadan kalkmıştır. İntraluminal nekrotik hücreler ya da karyoreksis ile tanımlanan komedonekroz, kribriiform bezlerde mevcut olsa bile Gleason patern 5 olarak derecelendirilir.

Modern Gleason derecelendirme sistemindeki diğer problem ise Gleason skor 7’nin durumudur. Çoğu klinisyen biyopsideki Gleason skor 7’yi orta risk grubunda değerlendirmektedir, halbuki pek çok çalışma göstermiştir ki Gleason skor 4+3=7, Gleason skor 3+4=7’den daha kötü patolojik evre ve biyokimyasal rekürrense sahiptir (117). 2013’te John Hopkins Hastanesinde gruplamaya dayalı yeni bir derecelendirme sistemi yapılması amaçlanmıştır (118). Bu yeni derecelendirme sisteminde, John Hopkins Hastanesinin de içinde olduğu çok merkezli bir çalışmayla toplanan 20,845 radikal prostatektomi olgusu üzerinden ‘grade’ grup kavramı oluşturulmuştur. Bu gruplar arasında biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranları ‘grade’ grup birden beşe doğru sırasıyla %96, %88, %63, %48 ve %26 olarak saptanmıştır. Bu ‘grade’ grupların, progresyon tahmininde Gleason risk sınıflama gruplarından (≤ 6 , 7, 8-10) çok daha güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir (119). Bu yeni sistem prostat karsinomunun biyolojisini daha basit ve daha doğru olarak yansıttığı için, Gleason derecelendirme sistemiyle birlikte kullanılması önerilmektedir. Örneğin; Gleason skor 3+3=6 (‘Grade’ Grup 1) şeklinde raporlanmalıdır. Bu derecelendirme sistemi ‘WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th edition (2016)’da kabul edilmiştir (120).

Tablo 2. 'Grade' gruplar

'GRADE' GRUPLAR	
'GRADE' GRUP 1	'Gleason' Skor=6
'GRADE' GRUP 2	'Gleason' Skor 3+4=7
'GRADE' GRUP 3	'Gleason' Skor 4+3=7
'GRADE' GRUP 4	'Gleason' Skor 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8
'GRADE' GRUP 5	'Gleason' Skor=9-10

2.7. P27

Hücre siklusunda, siklin-siklin bağımlı kinaz (CDK) komplekslerinin aktivitesi CDK inhibitörleri ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. CDK inhibitörleri, Cip/Kip ve INK4/ARF aileleri olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Bunlar, tümör süpresör olarak işlevleri olan proteinlerdir ve malignitelere genellikle değişikliğe uğrarlar. INK4 ailesi p15, p16, p18 ve p19'dan oluşur. Bunlar CDK4 ve CDK6'ya bağlanır ve inhibe ederler, böylece INK4/ARF ailesi G1'deki restriksiyon noktasından geçişi inhibe eder (121). Cip/Kip ailesi p21CIP1, p27KIP1 ve p57KIP2 olarak bilinir. Bunlar CDK 2, 4 ve 6'nın siklin A, D ve E ile yaptıkları komplekslere bağlanarak G1 ve S evreleri boyunca ilerlemenin tüm basamaklarını denetlerler. P21, DNA hasarına yanıt olarak G1'i durdurur. P27, antimitotik uyarılara karşı hücre proliferasyonunu düzenler. P57, hücrenin büyümesi ve farklılaşmasında görevlidir.

P27KIP1 kromozom 12p13'te lokalize bir CDK inhibitörüdür. Hücre proliferasyon fazına girmeden önce p27KIP1, siklinD-CDK4 ile kompleks halde bulunmaktadır. Hücreler çoğalmak için uyarıldıklarında siklinD-CDK4 miktarı giderek artarak p27KIP1'in seviyesini geçer ve p27KIP1'in inhibisyon etkisini ortadan kaldırır. TGF- β , hücrelerde CDK-4 sentezini azaltır ve p27KIP1, siklin E-CDK2 kompleksine katılarak iki kinaz enziminin de inaktive olmasına neden olur. Sonuçta Rb hipofosforile halde korunur ve hücre döngüsü G fazında durdurulur (122, 123).

Düşük p27 seviyeleri, meme, kolon ve akciğer kanserleri, astrositom, oral skuamöz hücreli karsinom, lenfoma ve ovaryan karsinomlarda kötü prognoz ile ilişkilidir. P27'nin düşük ekspresyonu, prostat kanserinde kötü prognozun bağımsız bir prediktörü olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalar, p27 ile Gleason skoru, ekstra kapsüler genişleme, seminal vezikül tutulumu, pelvik lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği, HGPIN birlikteliği, tümör çapı gibi p27 ile kötü prognostik parametreler arasında ilişki olabileceğini göstermiştir (124).

2.8. CD10

'Cluster Designation' (CD) antijenleri, ilk olarak lökositlerde tanımlanan ve daha sonra hem normal hem de patolojik durumlarda çeşitli hücrelerde ekspresyonu saptanan hücre yüzeyi molekülleridir. CD10 ya da yaygın akut lenfositik lösemi antijeni (CALLA), nötral endopeptidaz (NEP), enkefalinaz ya da membran metallo-endopeptidaz (MME) olarak bilinen çinko bağımlı bir enzimdir. CD10, sinyal iletimi için önemli olan belirli peptid hormonlarının bölünmesi ve etkisizleştirilmesinde rol oynayan 100 kDa'lık bir transmembran glikoproteinidir. Böbrek, meme, akciğer, bağırsak ve prostatın epitel hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir (125). CD10 ekspresyonunun erken kaybı, prostat karsinomlarının yüksek bir yüzdesinde rapor edilmiştir (14, 126). CD10 antitümöral etkisiyle, prostat karsinomunda hücre göçü, hücre büyümesi ve hücre viabilitesine yardımcıdır (127).

CD10 ekspresyonu prostat karsinomu dışında, böbrek, mide, kolon, akciğer, tiroid karsinomları, hepatosellüler karsinomlar ve melanomlarda da incelenmiştir. CD10 ekspresyonu daha ileri evre ve metastatik melanomlarda daha fazladır. Normal doku ve iyi diferansiye mide ve kolon karsinomları CD10'u daha kuvvetli eksprese ederken, az diferansiye karsinomlar azalmış ekspresyon gösterir. Akciğer ve böbrek karsinomları normal dokuya kıyasla benzer bir azalmış ekspresyon paterni gösterirken, hepatosellüler karsinom ve tiroid karsinomlarında artmış CD10 ekspresyonu mevcuttur. Bu bulgular CD10 fonksiyonunun doku tipine ve hastalık durumuna göre değişebileceğini gösterir (128).

2.9. AMACR

P504S; 2000 yılında Xu ve arkadaşları tarafından bulunan bir sitoplazmik immün belirteçtir, prostat dokusundan “high throughput microarray” görüntülemesi ile birlikte “cDNA library subtraction” analizi ile elde edilmiştir (129). Xu ve arkadaşları; P504S’in 382 aminoasidden oluşan bir protein olduğunu bildirmişlerdir ve prostat karsinomu için yüksek sensitivite ve spesifite göstererek; benign hücreleri karsinomdan ayıran bir biyobelirteç olduğu ispatlanmıştır. P504S, AMACR’a spesifik olan bir antikordur. AMACR dallanmış zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunda ve safra asidi biyosentezinde rol oynayan mitokondriyal ve peroksizomal bir enzimdir (130). Hepatositler, renal tübüler epitelyal hücreler ve safra kesesi mukozası gibi çeşitli normal dokulardan da eksprese edilir. AMACR; prostat karsinom hücrelerinde ise esas olarak peroksizomlarda lokalizedir, fakat regülasyonu artmıştır; bu da DNA’ya yapılan oksidatif hasarlar ve bilinmeyen başka nedenlerle bazı hücrelerde karsinomun başlamasına ve ilerlemesine neden olmaktadır (131). Prostat karsinomu hücreleri normal hücrelerden daha çok diyet ile alınan dallanmış zincir yağ asitlerini metabolize etme kapasitesine sahiptir (132, 133)

Prostat adenokarsinomlarında yüksek AMACR overekspresyonu görülür ancak prostat adenokarsinomları için spesifik değildir. AMACR overekspresyonu kolorektal adenokarsinomların %92 sinde, meme, akciğer, over, mesane karsinomlarında ve renal hücreli karsinomlarda (özellikle papiller varyant) görülmektedir (134-137). AMACR'ın tek başına pozitif bir belirteç olarak kullanılması yanıltıcı olabilir çünkü benign glandlarda zayıf AMACR ekspresyonu görülebilir ve HGPIN ve AAH'de de AMACR ekspresyonu görülür. Bu nedenle AMACR / P504S, morfoloji ve bazal hücreye özgü bir belirteç ile birlikte prostat karsinomu için doğrulayıcı bir boya olarak kullanılır.

2.10. ERG

ERG overekspresyonu ilk kez 2003'te Vanaja ve ark. tarafından prostat karsinomlarında %50 olarak bildirilmiştir. TMPRSS2-ERG gen füzyonu; kromozom 21q22.3'te lokalize ERG onkogeni (ETS ilişkili gen-eritroblastozis virüs E26 onkogen homolog) ve androjen regülasyonunda görevli bir transmembran proteaz

geni promotörü olan TMPRSS2 arasındaki gen füzyonu olup, ERG ilişkili füzyonların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (138). Prostat kansinomlarında en sık izlenen genetik rearanjman olup, prostat kansinomu hastalarında farklı oranlarda bildirilmiştir. Tomlins ve ark. prostat adenokarsinomunda aday onkojenik kromozomal aberasyonlar bildirmiştir (16, 139). İki ETS transkripsiyon faktörü, ERG ve ETV1 tanımlanmıştır. FISH ile 29 prostat adenokarsinomunun 23'ünde ERG ve ETV1 rearanjmanı gösterilmiştir. TMPRSS2-ERG translokasyonunun, kafkasyalıların yaklaşık %50'sinde bulunduğu, afro-amerikalılarda ve asyalılarda daha az olduğu gösterilmiştir (140). Hücre hattı deneyleri, prostat adenokarsinomunda TMPRSS2'nin androjene duyarlı promotör elemanlarının ETS ailesi üyelerinin aşırı ekspresyonuna aracılık ettiğini göstermiştir (16). ERG, androjen reseptör (AR) ekspresyonunu inhibe edip AR sinyalini durdurarak, AR'ye bağlanarak ve H3K27 metiltransferaz EZH2'nin doğrudan aktive edilmesi yoluyla represif epigenetik programları indükleyerek androjen reseptörü (AR) sinyalini inhibe eder (141). Normal dokularda, TMPRSS2 ve ERG genleri kromozom 21q22'de lokalizedir. TMPRSS2-ERG füzyonu, ERG transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile sonuçlanan TMPRSS2, 1 veya 2 numaralı ekzonlara ERG 2, 3 veya 4 numaralı ekzonların katılması ile oluşur (142). Androjen sinyalleri 21q22.2 kromozomunda bulunan TMPRSS2 ve ERG füzyonunu indükler. DNA çift iplik kopmasına neden olan hücrelerin γ -ışınlarına maruz bırakılması da TMPRSS2-ERG gen füzyonunun oluşumunu kolaylaştırır. Prostat epitel hücrelerinde ETS proteinlerinin artmış ekspresyonunun, epitelyal hiperplazi ve fokal prostatik PIN lezyonlarını indüklemek için yeterli olduğu, ancak kansinomu ilerlemesinde yeterli olmadığı bildirilmiştir (143). ERG, PTEN inhibisyonu veya AKT1 upregülasyonu gibi PI3K sinyalindeki aktivasyonlarla etkileşime girerek iyi farklılaşmış bir adenokarsinom gelişmesine neden olur. Bu nedenle, PTEN kaybı ve TMPRSS2-ERG gen füzyonunun varlığı prostat adenokarsinomu ile ilişkili olaylardır. Prostat adenokarsinomu gelişiminin başlangıçta genomik instabilite, kromozomal rearanjman ve kansinom gelişimine yol açan yüksek dereceli PIN lezyonlarına neden olan PTEN'in homozigot kaybıyla birlikte olabileceği öne sürülmüştür (144). Sonraki bialelik PTEN inaktivasyonu, özellikle agresif bir metastatik ve hormona dirençli prostat adenokarsinomu alt kümesini karakterize eder. HDAC1 upregülasyonu prostat adenokarsinomunda sık görülür ve ERG rearanjmanı olan kansinomlarda artmıştır (145). Prostat adenokarsinomunda ERG aşırı ekspresyonu,

invazyon ve metastaz, yüksek HDAC1 seviyeleri ve ardından HDAC1-hedefli genlerin down-regülasyonu, WNT / β -katenin sinyal yolağının aktive edilmesi ve apoptozun inhibe edilmesinde büyük ölçüde yer alır. AR'nin WNT / β -katenin sinyali yoluyla aktifleştirilmesi, AR ifadesinde artışa, TMPRSS2-ERG'nin transkripsiyonuna ve yüksek ERG seviyelerine neden olur. Artmış ERG, sırayla, myc onkojenini düzenleyerek ve prostat epitelinin farklılaşmasını ortadan kaldırarak karsinom hücrelerinin büyümesini modüle eder (146). Prostat adenokarsinomunda artmış myc ekspresyonu gelecekteki biyokimyasal nüksün bir göstergesi olabilir. HDAC1-WNT / β -katenin-myc yolunun ERG ile aktivasyonu prostat adenokarsinomunda invaziv davranış ile ilişkilidir. (147).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçilmesi

Bu çalışmaya, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2006- 2019 yılları arasında, prostat iğne biyopsi materyallerinde prostat adenokarsinomu, benign prostat hiperplazisi ve atrofi tanısı almış olgular arasından parafin bloklarına, demografik bilgilerine ve serum PSA seviyelerine ulaşılabilen toplam 80 adet olgu dahil edildi. İncelenen olgular patern 3 içeren prostatik adenokarsinom, patern 4 içeren prostatik adenokarsinom, patern 5 içeren prostatik adenokarsinom, benign prostat hiperplazisi ve atrofi tanısı alanlar olmak üzere dört gruba ayrıldı. Olgulara ait klinik bilgiler hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından elde edildi. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 06.03.2018 Tarihinde 04/04 nolu karar ile yerel etik kurulu onayı alındı. Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2018/073 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi

Histopatolojik değerlendirme, %10'luk formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eosin (H-E) ile boyanmış arşiv preparatlarında yapıldı. Kesitler ışık mikroskopunda (Olympus Bx50) incelendi ve 2014 WHO/ISUP 'Grading' Konsensus Konferansı kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. İğne biyopsi materyallerinde, karsinom (Gleason grade 3, 4, 5), benign prostat hiperplazisi ve atrofi odakları belirlendi. Her olguda histolojik grade'i en iyi yansıtan, nekrozsuz ve sellüler özellikte bir parafin blok seçildi.

3.3. İmmünohistokimyasal Boyanma Yöntemi

İmmünohistokimya için primer antikor p27/Kip1(SX53G8), CD10(SP67), AMACR/anti-p504s(SP116), ERG(EPR3864) kullanıldı. Pozitif kontrol olarak p27 için kolon dokusu, CD10 için tonsil dokusu, ERG için iç kontroldeki endotel dokusu kullanıldı. İmmünohistokimyasal çalışma için ilgili parafin doku bloklarından pozitif şarjlı lamlara 0,4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon amacıyla etüvde

70°C’de 1 saat bekletildi. Lamlar Ventana Benchmark XT immünohistokimya cihazına yerleştirildi. 1 saat 45 dakika sonra kullanıma hazır antikorlar lam sayısına göre hazırlanıp her lama 100 µl antikor damlatıldı. Boyama bittikten sonra dokular cihazdan alınarak bir kez su ve %96’lık alkole batırılıp çıkartıldı. Kuruduktan sonra ksilende bekletilip, entellan ile kapatıldı.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi

Antikorların immünoreaktivitesi, hem pozitif boyanmış tümör hücrelerinin oranına hem de tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğuna dayanan semi-kantitatif bir skorlama yöntemi kullanılarak skorlandı. Her antikor örneği ekspresyonu, önceden bildirilen kriterlere göre oran ve yoğunluk skorlarının ürünü olarak toplam immünoreaktif skorun (IRS) hesaplanmasıyla değerlendirildi (148). Oran skoru pozitif boyanmış tümör hücrelerinin tahmini fraksiyonunu yansıtıyordu. (0 : hiç boyanmama, 1 : % 1-10 hücrede boyanma, 2 : % 11-50 hücrede boyanma, 3 : %51-80 hücrede boyanma, 4 : %81-100 hücrede boyanma). Yoğunluk skoru, AMACR için, 0 : Negatif, 1+ : Fokal apikal granüler boyanma, 2+ : Diffüz zayıf sitoplazmik boyanma, 3+ : Diffüz güçlü sitoplazmik boyanma, CD10 için; 0 : Negatif, 1+ : Luminal boyanma, 2+ : Membranöz boyanma, 3+ : Sitoplazmik boyanma, ERG ve p27 için nükleer tahmini boyanma yoğunluğunu temsil ediyordu (0 : negatif, 1+ : zayıf şiddette pozitif boyanma, 2+ : orta şiddette pozitif boyanma, 3+ : kuvvetli şiddette pozitif boyanma). Toplam IRS 0-12 arasında değişiyordu ve puanların ortalaması alındı. Her antikoron pozitif ifadesi, ortalama skor > medyan olarak tanımlandı.

3.5. Verilerin Analizi

Nominal ve ordinal değişkenler ile ilişkili tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ile ilişkili olanlar ise ortalama ve standart sapma olarak verildi. Nominal değişkenlerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher’s exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız gruplarda karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post hoc analizlerin yapılmasında, Bonferroni düzeltmesi yapılarak gruplar arasında Mann Whitney U ile karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için sınır değer olarak $p < 0,05$ alındı.

İstatistiksel analizin yapılmasında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 19.0 programından yararlanıldı.



4.BULGULAR

Çalışmamıza prostat adenokarsinomu Gleason pattern 3 olan 20 hasta, Gleason pattern 4 olan 20 hasta, Gleason pattern 5 olan 20 hasta ve prostat adenokarsinomu olmayan, BPH ve atrofi bulguları içeren 20 kontrol dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen pattern 3 grubundaki hastaların yaş ortalaması 63.9 ± 7.6 yıl, pattern 4 grubunda 73.7 ± 9.2 yıl, pattern 5 grubunda 68.2 ± 7.1 yıl ve kontrol grubunda 64.6 ± 8.3 yıldır.

Pattern 3 grubundaki hastaların prostat spesifik antijen (PSA) ortalaması 11.06 ± 8.80 ng/ml, pattern 4 grubundakilerin 48.54 ± 48.92 ng/ml, pattern 5 grubundakilerin 57.28 ± 42.27 ng/ml ve kontrol grubundakilerin 4.30 ± 1.39 ng/ml'dir. PSA değerlerinin pattern 5 grubunda pattern 4 grubundan, pattern 4'te pattern 3'ten ve pattern 3'te kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazla olduğu bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Tablo 4.1 Gruplarda PSA değerleri

Grup	PSA	p
Pattern 3	11.06 ± 8.80	<0.001
Pattern 4	48.54 ± 48.92	
Pattern 5	57.28 ± 42.27	
Kontrol	4.30 ± 1.39	

*Mann Whitney U testi yapıldı.

AMACR immünohistokimyasal boyası ile boyanma sonuçlarına göre, pattern 3 grubundaki 20 hastanın 12'si şiddetli, 6'sı orta şiddetli, 1'i zayıf boyandı, 1'i ise hiç boyanmadı. Pattern 4 grubundaki 20 hastanın 11'i şiddetli, 9'u orta şiddetli boyandı. Pattern 5 grubundaki 20 hastanın ise 10'u şiddetli, 7'si orta şiddetli, 2'si zayıf boyandı, 1'i ise hiç boyanmadı. Kontrol grubundaki 20 hastanın 1'i orta şiddetli boyanırken geriye kalan 19 tanesi hiç boyanmadı. Hastaların kontrollere göre

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla AMACR immünohistokimyasal boyası ile boyandığı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 2).

Tablo 4.2 Gruplarda AMACR boyanması

AMACR*	Grup				p**
	Pattern 3	Pattern 4	Pattern 5	Kontrol	
Boyanma yok	1	-	1	19	<0.001
Zayıf	1	-	2	-	
Orta şiddetli	6	9	7	1	
Şiddetli	12	11	10	-	

* Hasta grubu kontrol grubu ile boyanma ve boyanmama açısından karşılaştırıldı.

**Ki-kare testi yapıldı.

CD10 immünohistokimyasal boyası ile boyanma sonuçlarına göre, pattern 3 grubundaki 20 hastanın 5'i orta şiddetli, 6'sı zayıf boyandı, 9'u hiç boyanmadı. Pattern 4 grubundaki 20 hastanın 14'ü orta şiddetli, 4'ü zayıf boyandı, 2'si hiç boyanmadı. Pattern 5 grubundaki 20 hastanın ise 6'sı şiddetli, 8'i orta şiddetli, 4'ü zayıf boyandı, 2'si ise hiç boyanmadı. Kontrol grubundaki 20 hastanın 13'ü orta şiddetli boyanırken geriye kalan 7 tanesi zayıf boyandı. Kontrollerin hastalara göre daha sıklıkla CD10 immünohistokimyasal boyası ile boyandığı bulundu ($p=0.031$). Pattern 5 hastaların diğer hastalara göre anlamlı düzeyde daha fazla şiddetli boyandığı bulundu ($p=0.001$) (Tablo 3).

Tablo 4.3 Gruplarda CD10 boyanması

CD10*	Grup				p**
	Pattern 3	Pattern 4	Pattern 5	Kontrol	
Boyanma yok	9	2	2	-	0.031
Zayıf	6	4	4	7	
Orta şiddetli	5	14	8	13	
Şiddetli	-	-	6	-	

* Hasta grubu kontrol grubu ile boyanma ve boyanmama açısından karşılaştırıldı.

**Fisher's Exact testi yapıldı.

ERG immünohistokimyasal boyası ile boyanma sonuçlarına göre, pattern 3 grubundaki 20 hastanın 8'i şiddetli, 2'si orta şiddetli, 2'si zayıf boyandı, 8'i hiç boyanmadı. Pattern 4 grubundaki 20 hastanın 6'sı şiddetli, 1'i orta şiddetli, 3'ü zayıf boyandı. Pattern 5 grubundaki 20 hastanın ise 6'sı şiddetli, 4'ü orta şiddetli, 3'ü zayıf boyandı, 7'si ise hiç boyanmadı. Kontrol grubundaki 20 hastanın hiçbiri boyanmadı. Hastaların kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ERG immünohistokimyasal boyası ile boyandığı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 4.4 Gruplarda ERG boyanması

ERG*	Grup				p**
	Pattern 3	Pattern 4	Pattern 5	Kontrol	
Boyanma yok	8	10	7	20	<0.001
Zayıf	2	3	3	-	
Orta şiddetli	2	1	4	-	
Şiddetli	8	6	6	-	

* Hasta grubu kontrol grubu ile boyanma ve boyanmama açısından karşılaştırıldı.

**Ki-kare testi yapıldı.

p27 immünohistokimyasal boyası ile boyanma sonuçlarına göre, pattern 3 grubundaki 20 hastanın 2'si şiddetli, 13'ü orta şiddetli, 2'si zayıf boyandı, 3'ü hiç boyanmadı. Pattern 4 grubundaki 20 hastanın 1'i şiddetli, 10'u orta şiddetli, 9'u zayıf boyandı. Pattern 5 grubundaki 20 hastanın ise 1'i şiddetli, 6'sı orta şiddetli, 6'sı zayıf boyandı, 7'si ise hiç boyanmadı.

Kontrol grubundaki 20 hastanın 11'i şiddetli, 8'i orta şiddetli, geriye kalan 1 tanesi zayıf boyandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında p27 immünohistokimyasal boyası ile boyanma ve boyanmama açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.059$). Kontrol grubunun hasta grubuna göre şiddetli boyanma sıklığının anlamlı düzeyde fazla olduğu bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5).

Tablo 4.5 Gruplarda p27 boyanması

p27*	Grup				p**
	Pattern 3	Pattern 4	Pattern 5	Kontrol	
Boyanma yok	3	-	7	-	0.059
Zayıf	2	9	6	1	
Orta şiddetli	13	10	6	8	
Şiddetli	2	1	1	11	

*Hasta grubu kontrol grubu ile boyanma ve boyanmama açısından karşılaştırıldı.

**Fisher's Exact testi yapıldı.

AMACR, CD10, ERG ve p27 boyanmanın gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı düzeyde farklılık bulundu ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 4.6 İmmünohistokimyasal boyaların gruplar arasında karşılaştırılması

	Grup				p*
	Pattern 3	Pattern 4	Pattern 5	Kontrol	
AMACR	8,75±4,11	9,45±2,81	8,60±4,00	0,20±0,89	<0,001
CD10	2,80±2,85	4,55±2,37	6,15±4,10	4,60±2,21	0,005
ERG	5,60±5,35	4,45±5,42	5,25±5,04	0	<0,001
p27	4,65±3,03	4,15±2,18	2,60±2,76	9,35±2,85	<0,001

*Kruskal Wallis testi yapıldı.

İkili karşılaştırmalar için bonferroni düzeltmesi yapıldı ve $p<0,008$ sınır değer olarak bulundu.

AMACR ve ERG boyanmalarının kontrol grubunda pattern 3, pattern 4 ve pattern 5'e göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu ($p<0,001$). Öte yandan p27 boyanması kontrol grubunda pattern 3, pattern 4 ve pattern 5'e göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). AMACR, ERG ve p27 boyanmaları açısından pattern 3, pattern 4 ve pattern 5 gruplarının ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmadı.

CD10 boyanmasının pattern 3 ve pattern 4 arasında, pattern 4 ve pattern 5 arasında, kontrol grubu ve pattern 4 arasında, kontrol grubu ve pattern 5 arasında anlamlı fark göstermediği bulundu. Öte yandan pattern 3'teki CD10 boyanmasının pattern 5'ten ve kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu ($p<0,008$) (Tablo 7).

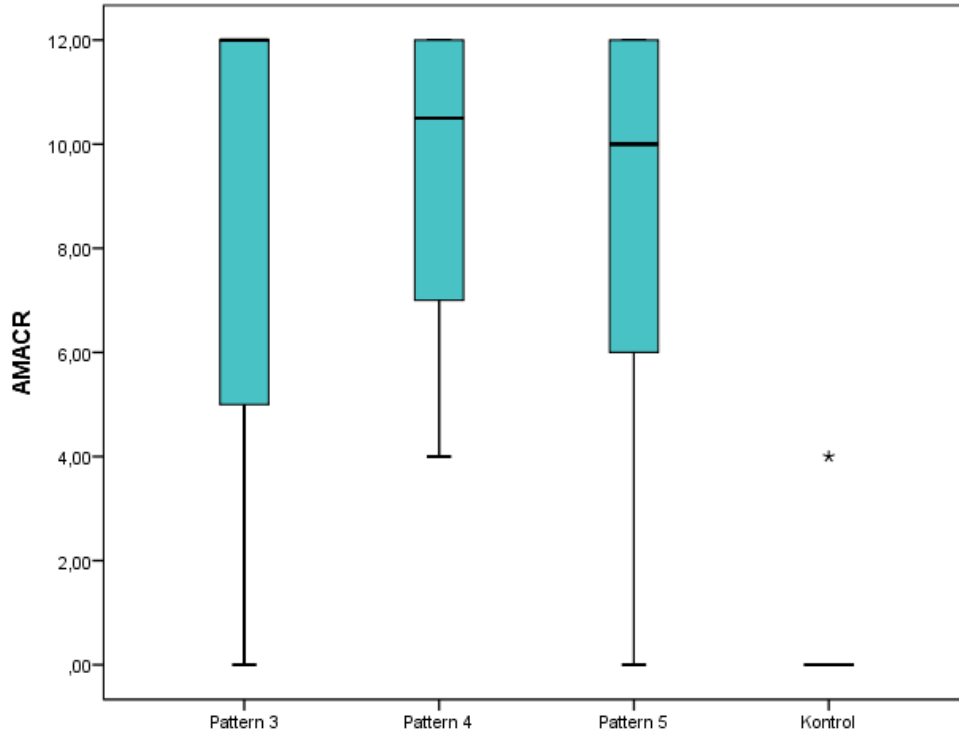
Tablo 4.7 İmmünohistokimyasal boyaların ikili karşılaştırmaları

	İkili Karşılaştırmalar*						p**
	Pattern 3	Pattern 4	p**	Pattern 5	p**	Kontrol	
AMACR	8,75±4,11	9,45±2,81	p ₁ =0,747	8,60±4,00	p ₂ =0,883 p ₃ =0,620	0,20±0,8 9	p ₄ <0,001 p ₅ <0,001 p ₆ <0,001
CD10	2,80±2,85	4,55±2,37	p ₁ =0,010	6,15±4,10	p ₂ =0,003 p ₃ =0,325	4,60±2,2 1	p ₄ =0,004 p ₅ =0,866 p ₆ =0,288
ERG	5,60±5,35	4,45±5,42	p ₁ =0,564	5,25±5,04	p ₂ =0,932 p ₃ =0,501	0	p ₄ <0,001 p ₅ <0,001 p ₆ <0,001
p27	4,65±3,03	4,15±2,18	p ₁ =0,456	2,60±2,76	p ₂ =0,036 p ₃ =0,032	9,35±2,8 5	p ₄ <0,001 p ₅ <0,001 p ₆ <0,001

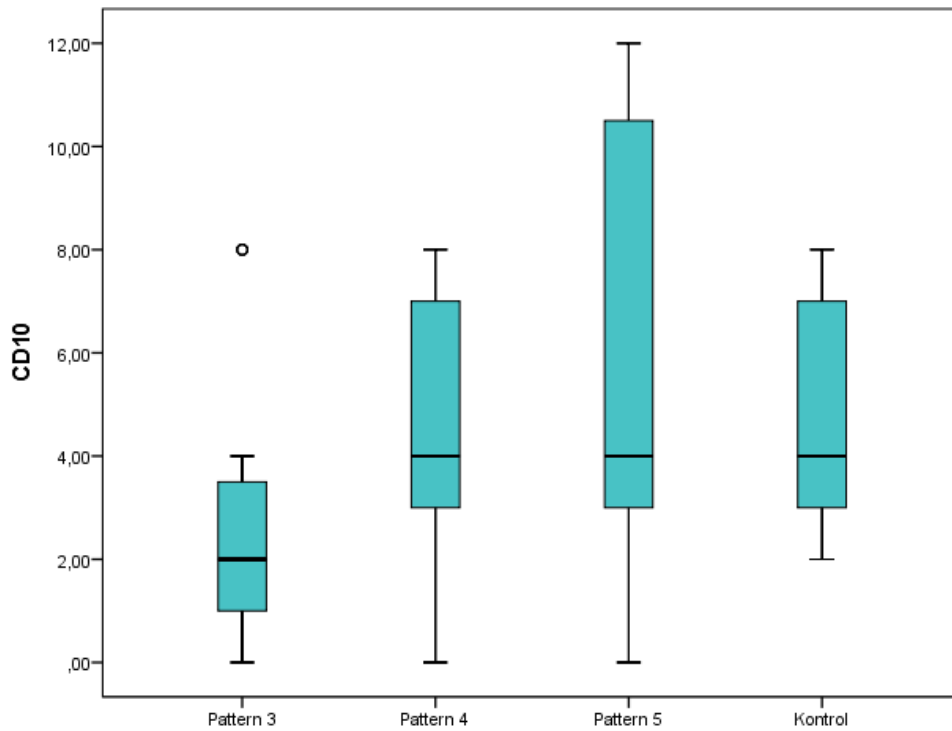
*İkili karşılaştırmalar yapılmadan önce, bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık için sınır değeri $p<0,008$ olarak bulundu ve gruplar arasında ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapıldı.

**p₁=Pattern 3 ve 4 arası, p₂=Pattern 3 ve 5 arası, p₃=Pattern 4 ve 5 arası, p₄=Kontrol grubu ile pattern 3 arası, p₅=Kontrol grubu ile pattern 4 arası, p₆=Kontrol grubu ile pattern 5 arası.

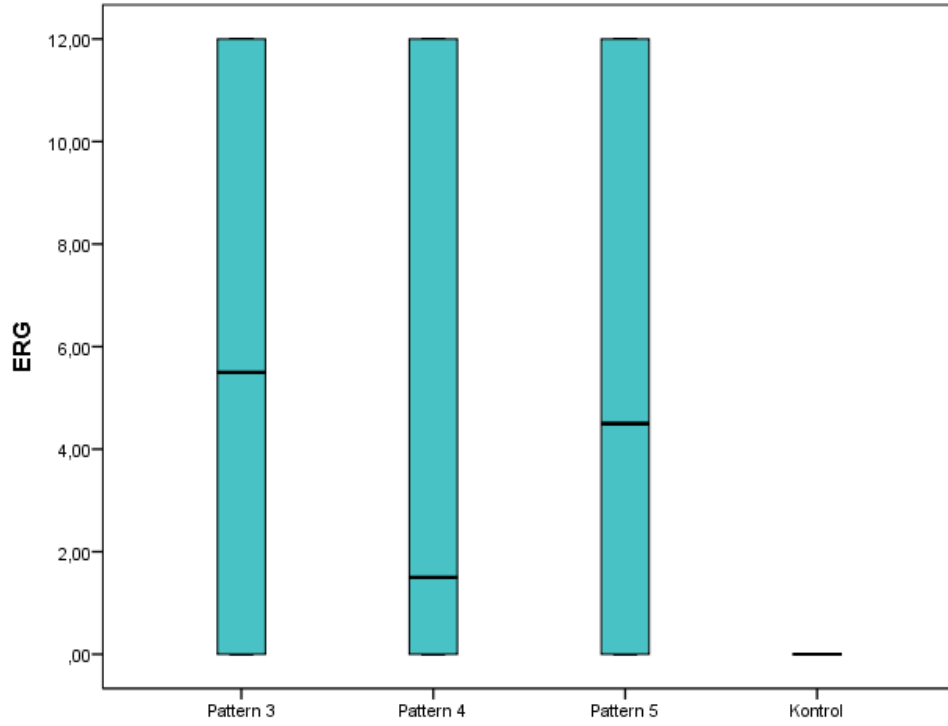
Şekil 4.1 AMACR boyanma kutu bıyık grafiği



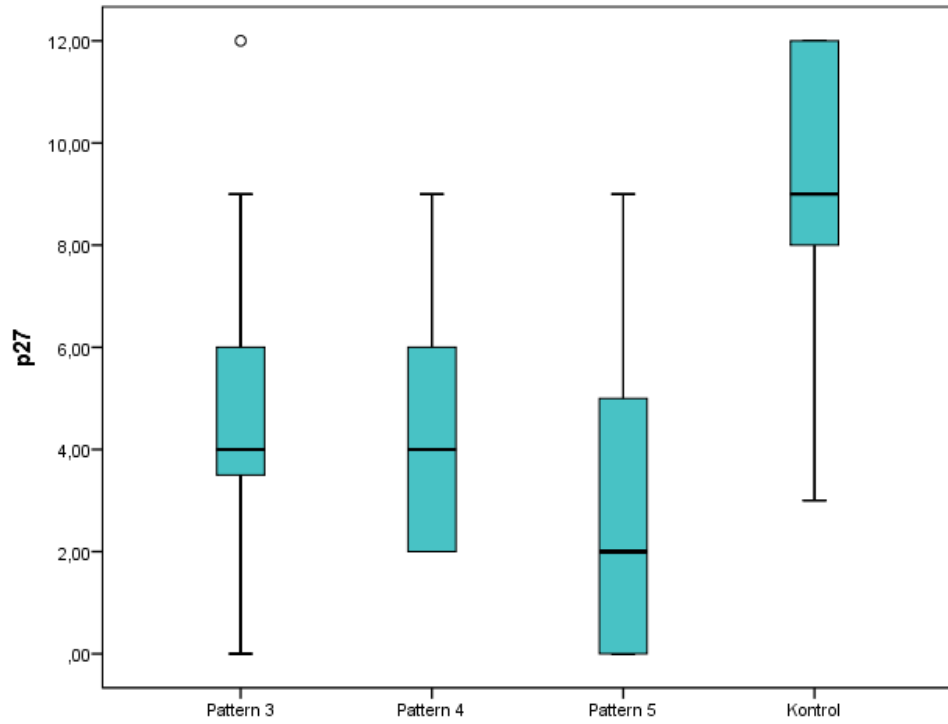
Şekil 4.2 CD10 boyanma kutu bıyık grafiği



Şekil 4.3 ERG boyanma kutu bıyık grafiği



Şekil 4.4 p27 boyanma kutu bıyık grafiği



Pattern 3 grubunda AMACR (p=0.066), CD10 (p=0.519), p27 (p=0.911) boyaları ile boyanması olmayan, zayıf boyanan, orta şiddetli boyanan ve şiddetli boyanan gruplar arasında PSA açısından anlamlı fark yoktu. ERG boyanma şiddeti arttıkça PSA düzeyinin anlamlı düzeyde arttığı bulundu (**p=0.023**). Tablo 8’de pattern 3 grubunun immünohistokimyasal boyalarla boyanma şiddetine göre PSA değerleri verilmiştir.

Tablo 4.8 Pattern 3 grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

İmmünohistokimyasal boyanma		PSA (ng/ml)	p*
AMACR	Boyanma yok	18.94	0.066
	Zayıf	9.34	
	Orta şiddetli	6.14±1.89	
	Şiddetli	12.42±10.39	
CD10	Boyanma yok	11.60±10.60	0.519
	Zayıf	11.06±7.68	
	Orta şiddetli	9.62±8.11	
	Şiddetli	-	
ERG	Boyanma yok	5.95±1.10	0.023
	Zayıf	9.02±0.46	
	Orta şiddetli	17.13±10.49	
	Şiddetli	14.84±12.01	
p27	Boyanma yok	16.56±18.20	0.911
	Zayıf	7.58±2.49	
	Orta şiddetli	10.64±6.66	
	Şiddetli	8.21±2.30	

*AMACR ile ilgili karşılaştırmada birer hasta bulunan boyanma yok ve zayıf boyanma karşılaştırmaya dahil edilmedi, diğer iki grup ile Mann Whitney U testi yapıldı. CD10, ERG, p27 karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi yapıldı.

Pattern 4 grubunda AMACR (p=0.270), CD10 (p=0.817), p27 (p=0.683) boyaları ile boyanması olmayan, zayıf boyanan, orta şiddetli boyanan ve şiddetli boyanan gruplar arasında PSA açısından anlamlı fark yoktu. ERG boyanma şiddeti grupları arasında PSA düzeyi açısından anlamlı fark olduğu bulundu (**p=0.023**). Ancak bu fark boyanma şiddeti ile doğru orantılı olarak artmamaktaydı. Tablo 9’da pattern 4 grubunun immünohistokimyasal boyalarla boyanma şiddetine göre PSA değerleri verilmiştir.

Tablo 4.9 Pattern 4 grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

İmmünohistokimyasal boyanma		PSA (ng/ml)	p*
AMACR	Boyanma yok	-	0.270
	Zayıf	-	
	Orta şiddetli	59.61±58.68	
	Şiddetli	39.50±39.91	
CD10	Boyanma yok	81.83±102.07	0.817
	Zayıf	21.52±11.27	
	Orta şiddetli	51.52±47.57	
	Şiddetli	-	
ERG	Boyanma yok	43.87±40.52	0.023
	Zayıf	134.00±29.60	
	Orta şiddetli	12.68	
	Şiddetli	19.59±10.02	
p27	Boyanma yok	-	0.683
	Zayıf	41.75±35.05	
	Orta şiddetli	44.11±51.54	
	Şiddetli	154.00	

*ERG ve p27 ile ilgili karşılaştırmalara sırasıyla tek hasta olan gruplar dahil edilmedi, ERG'de diğer üç grup ile Kruskal Wallis testi yapıldı. AMACR'de Mann Whitney U testi yapıldı, CD10'da ise Kruskal Wallis testi yapıldı.

Pattern 5 grubunda AMACR (p=0.214), CD10 (p=0.277), ERG (p=0.786), p27 (p=0.566) boyaları ile boyanması olmayan, zayıf boyanan, orta şiddetli boyanan ve şiddetli boyanan gruplar arasında PSA açısından anlamlı fark yoktu. Tablo 10'da pattern 5 grubunun immünohistokimyasal boyalarla boyanma şiddetine göre PSA değerleri verilmiştir.

Tablo 4.10 Pattern 5 grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

İmmünohistokimyasal boyanma		PSA (ng/ml)	p*
AMACR	Boyanma yok	20.52	0.214
	Zayıf	5.02	
	Orta şiddetli	45.05±48.05	
	Şiddetli	82.24±24.03	
CD10	Boyanma yok	8.02±0.36	0.277
	Zayıf	76.68±46.65	
	Orta şiddetli	67.01±38.28	
	Şiddetli	41.58±43.19	
ERG	Boyanma yok	54.37±46.66	0.786
	Zayıf	68.90±53.86	
	Orta şiddetli	36.24±44.22	
	Şiddetli	69.48±37.60	
p27	Boyanma yok	45.83±46.29	0.566
	Zayıf	54.08±44.32	
	Orta şiddetli	65.45±47.57	
	Şiddetli	81.52	

*AMACR ve p27 ile ilgili karşılaştırmalara tek hasta olan gruplar dahil edilmedi. AMACR'de Mann Whitney U testi yapıldı, p27, CD10 ve ERG'de ise Kruskal Wallis testi yapıldı.

Kontrol grubunda CD10 (p=0.606) ve p27 (p=0.121) boyaları ile boyanması olmayan, zayıf boyanan, orta şiddetli boyanan ve şiddetli boyanan gruplar arasında PSA açısından anlamlı fark yoktu. Tablo 11'de kontrol grubunun immünohistokimyasal boyalarla boyanma şiddetine göre PSA değerleri verilmiştir.

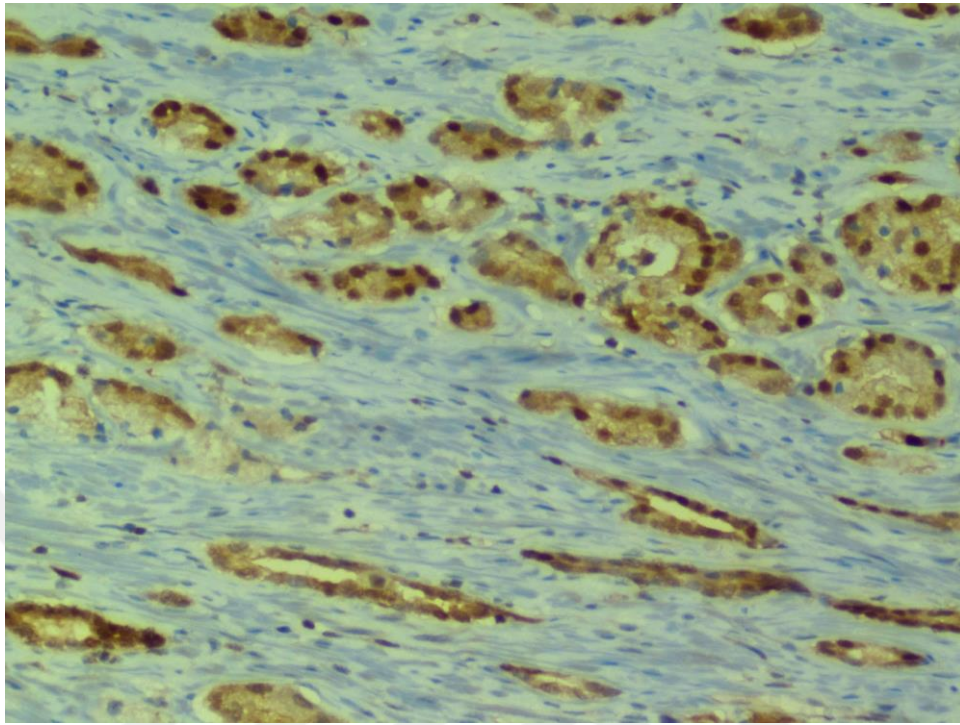
Tablo 4.11 Kontrol grubunda immünohistokimyasal boyanmaya göre PSA değerleri

İmmünohistokimyasal boyanma		PSA (ng/ml)	p*
AMACR	Boyama yok	4.36±1.41	-
	Zayıf	-	
	Orta şiddetli	3.23	
	Şiddetli	-	
CD10	Boyama yok	-	0.606
	Zayıf	4.59±1.56	
	Orta şiddetli	4.15±1.34	
	Şiddetli	-	
ERG	Boyama yok	4.30±1.39	-
	Zayıf	-	
	Orta şiddetli	-	
	Şiddetli	-	
p27	Boyama yok	-	0.121
	Zayıf	2.40	
	Orta şiddetli	4.45±1.33	
	Şiddetli	4.37±1.44	

* p27 ile ilgili karşılaştırmaya tek hasta olan gruplar dahil edilmedi. AMACR'da ve ERG'de karşılaştırma yapılamadı. p27 ve CD10'da Mann Whitney U testi yapıldı.

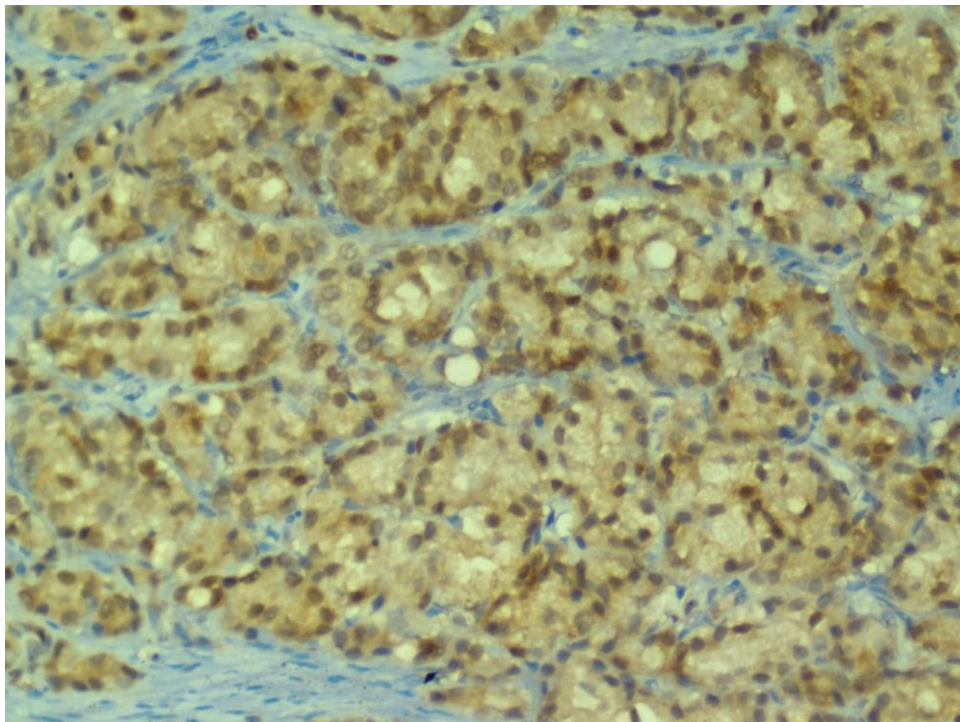
Resim 4.1 Patern 3 prostat adenokarsinomunda orta şiddette p27 boyanması

(x200)

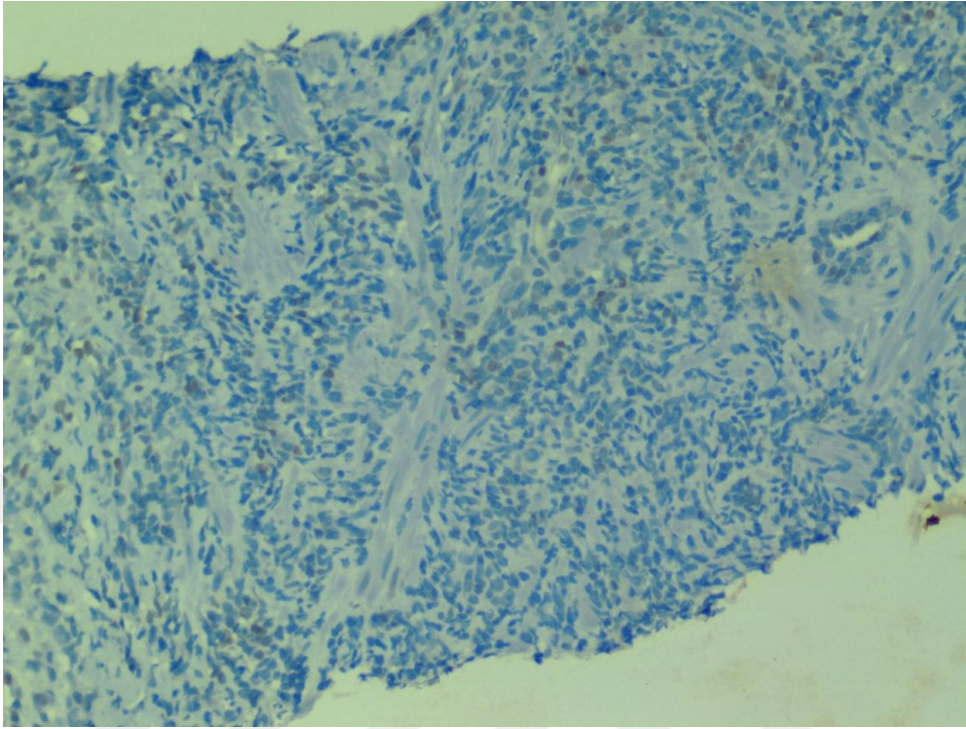


Resim 4.2 Patern 4 prostat adenokarsinomunda orta şiddette p27 boyanması

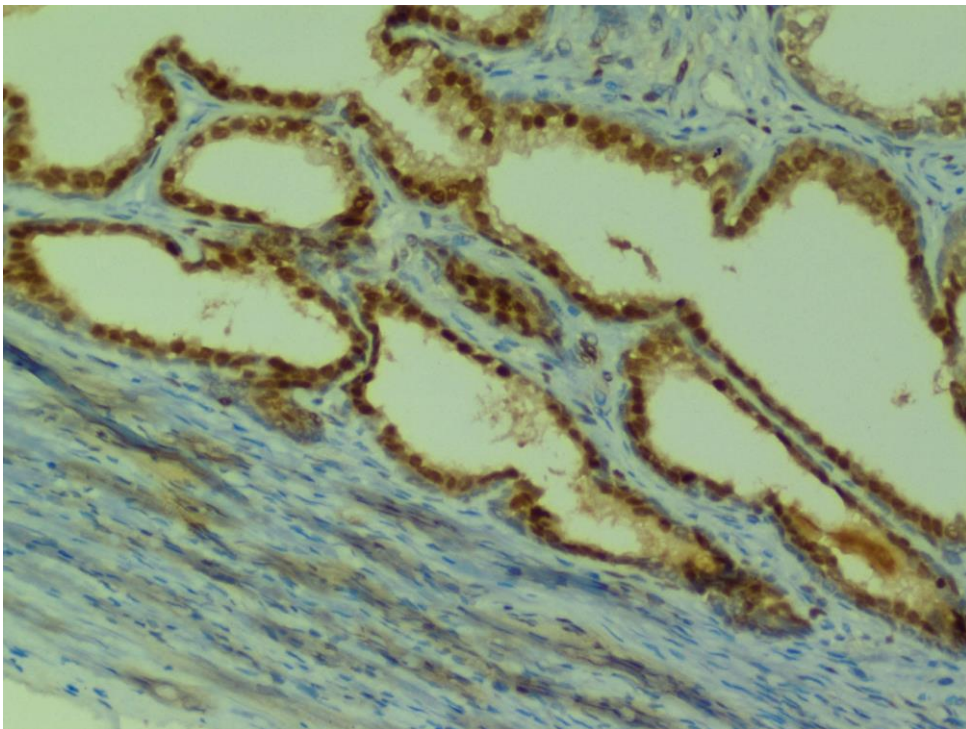
(x200)



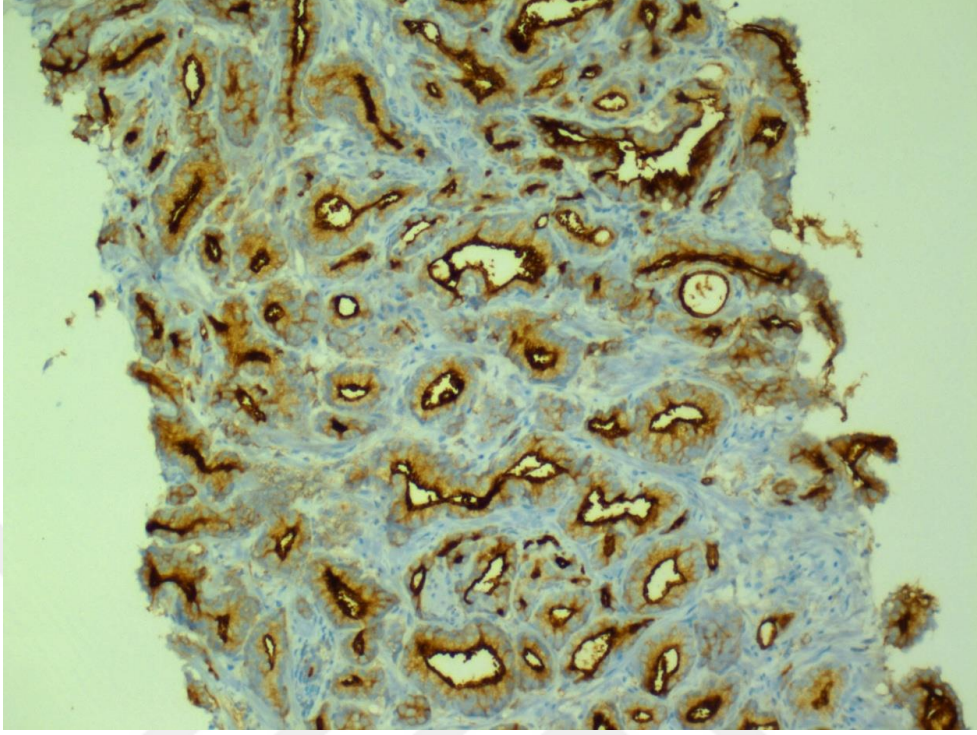
Resim 4.3 Patern 5 prostat adenokarsinomunda p27 ile negatif boyanma (x200)



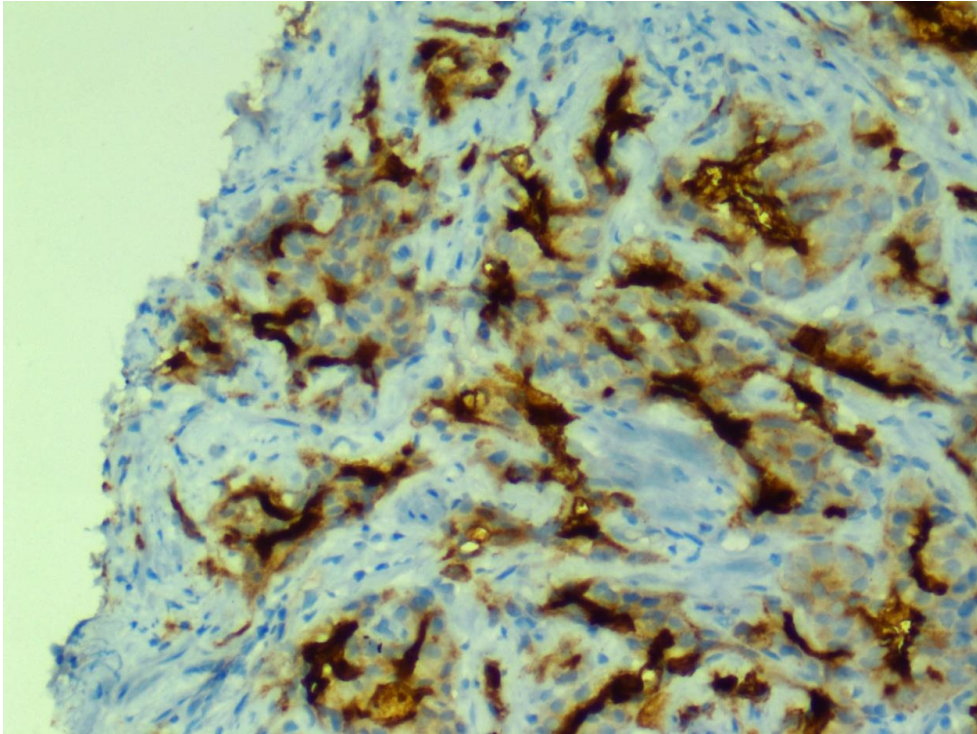
Resim 4.4 Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de şiddetli p27 boyanması (x200)



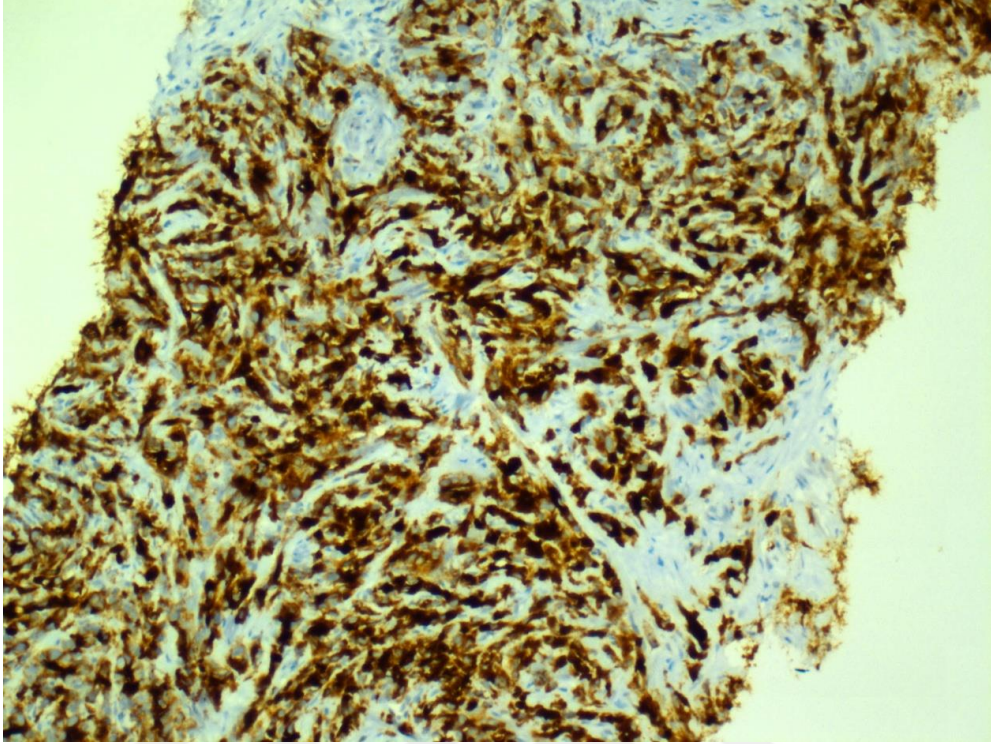
Resim 4.5 Patern 3 prostat adenokarsinomunda orta şiddette CD10 boyanması (x100)



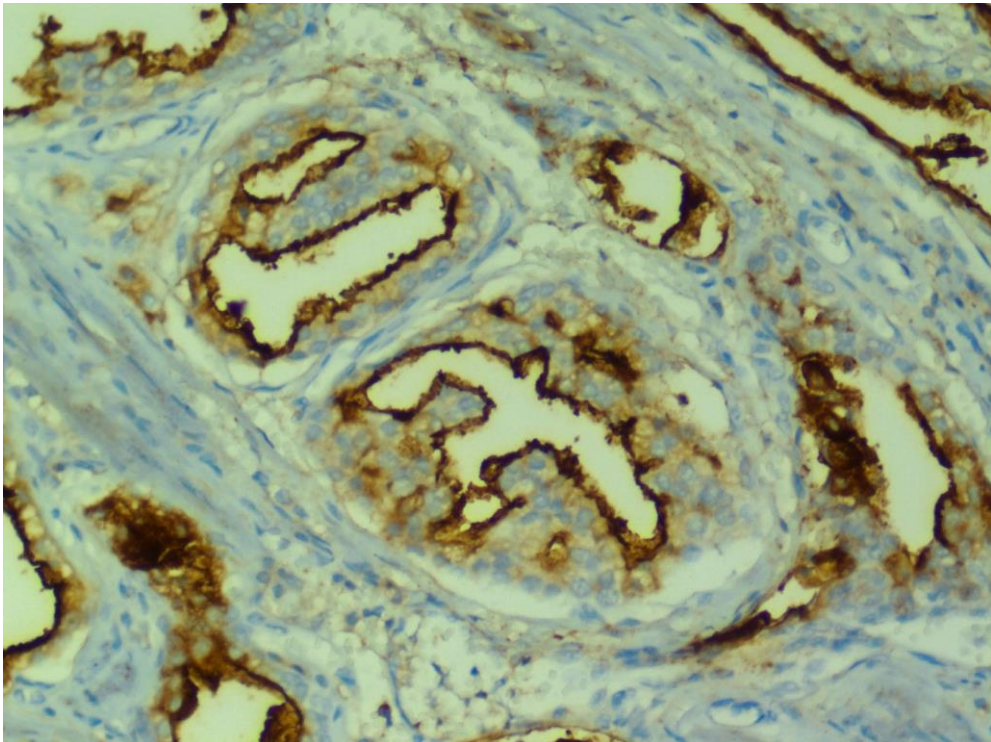
Resim 4.6 Patern 4 prostat adenokarsinomunda orta şiddette CD10 boyanması (x200)



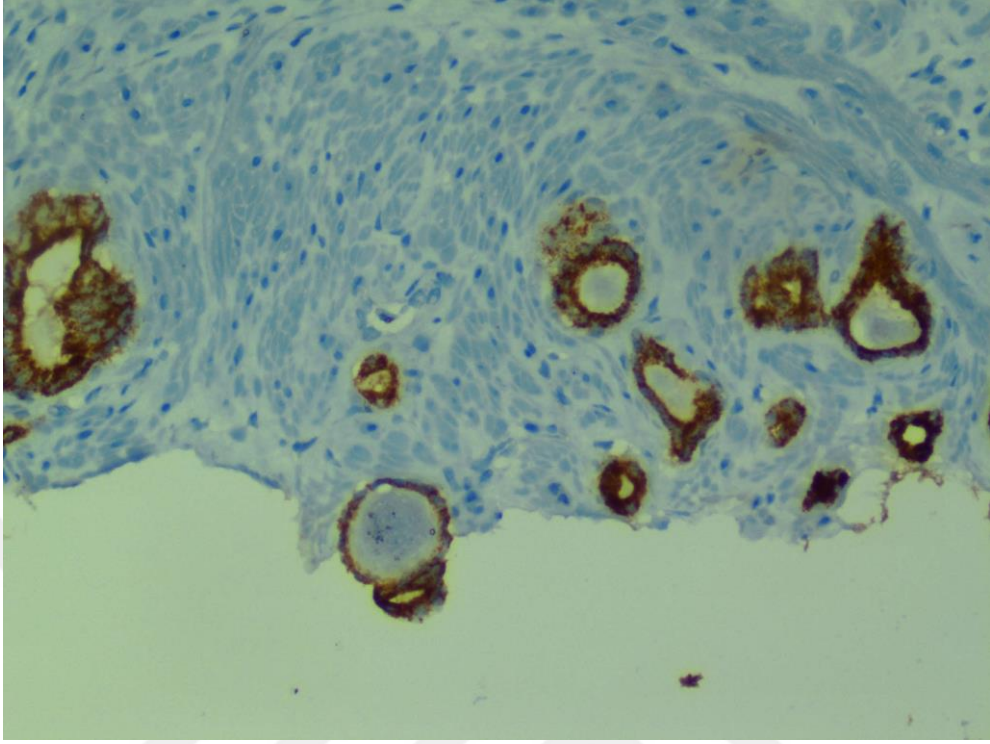
Resim 4.7 Patern 5 prostat adenokarsinomunda şiddetli CD10 boyanması (x100)



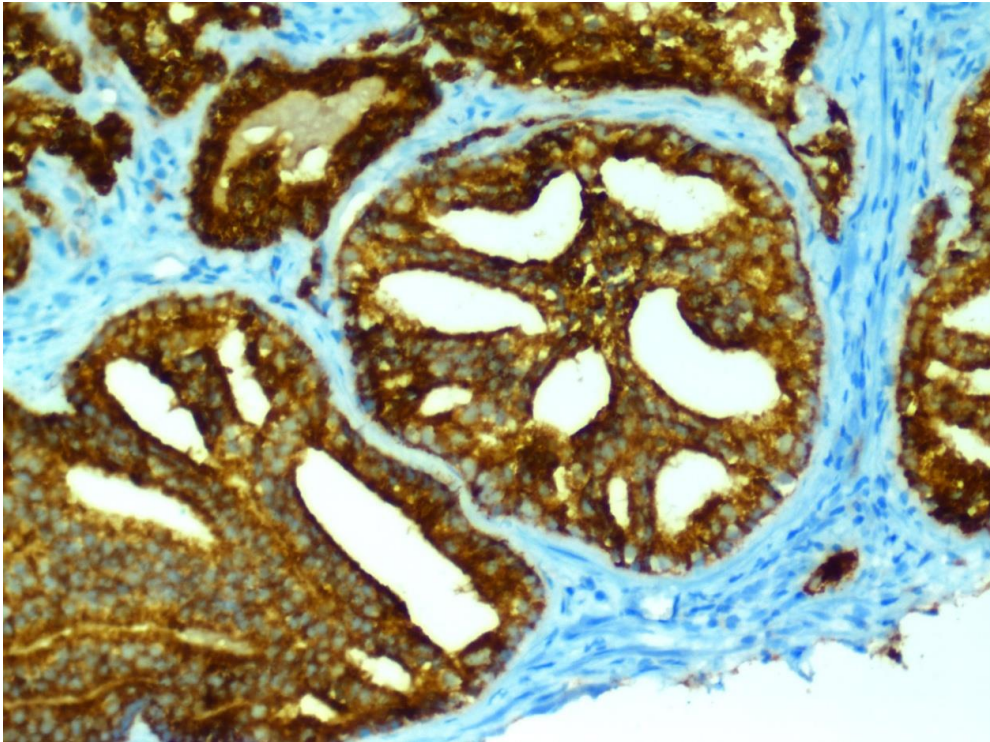
Resim 4.8 Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de orta şiddette CD10 boyanması (x200)



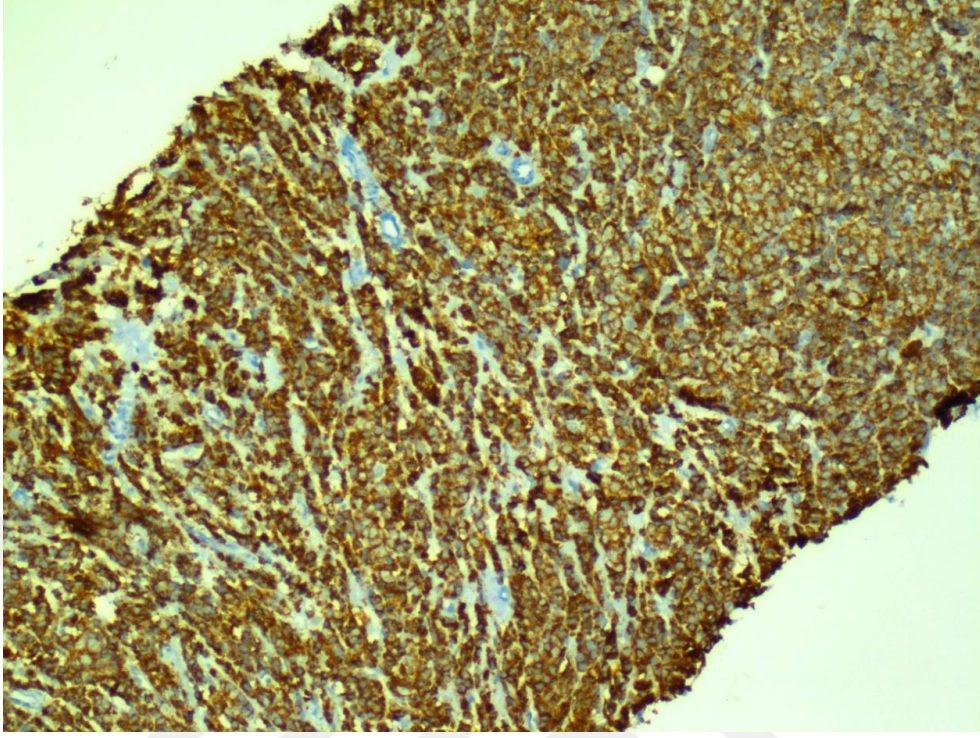
Resim 4.9 Patern 3 prostat adenokarsinomunda şiddetli AMACR boyanması (x200)



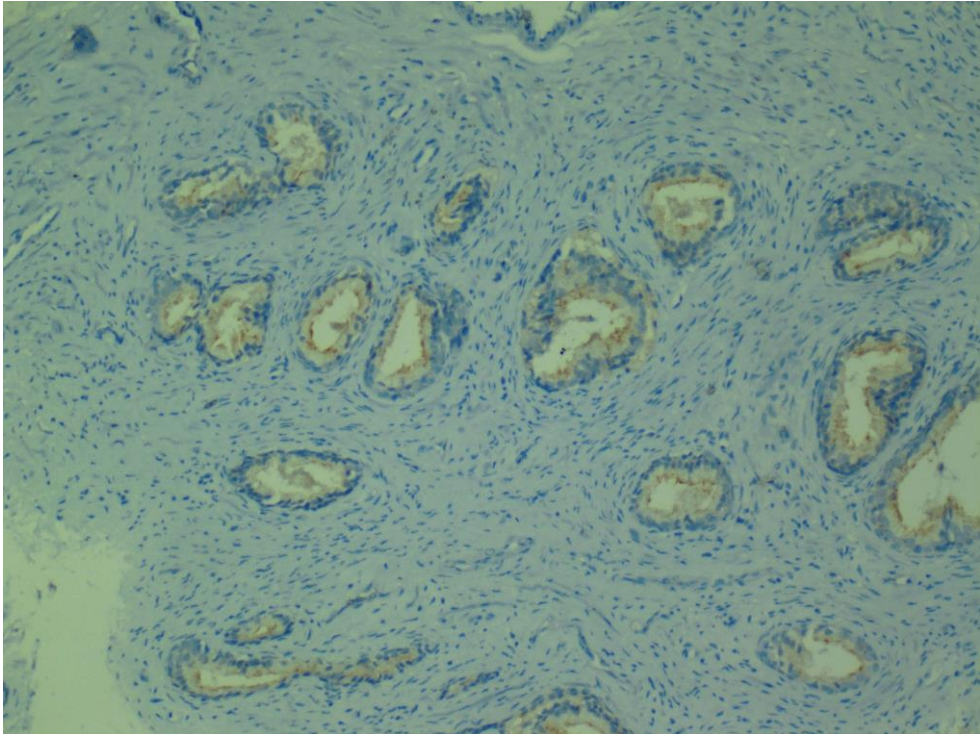
Resim 4.10 Patern 4 prostat adenokarsinomunda şiddetli AMACR boyanması (x200)



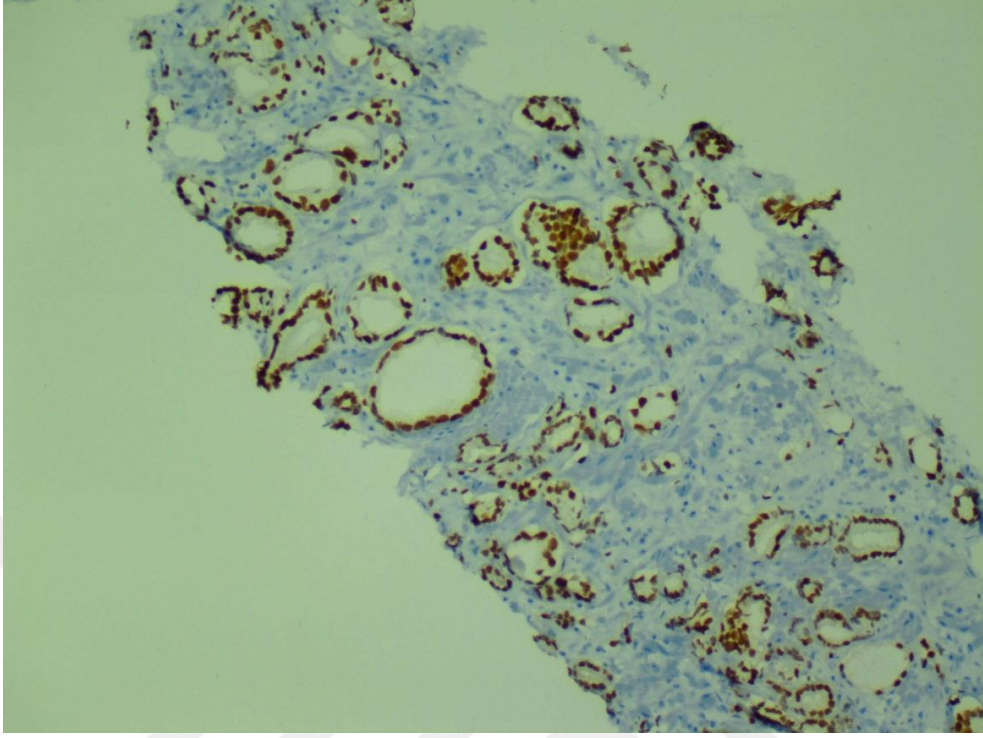
Resim 4.11 Patern 5 prostat adenokarsinomunda şiddetli AMACR boyanması (x100)



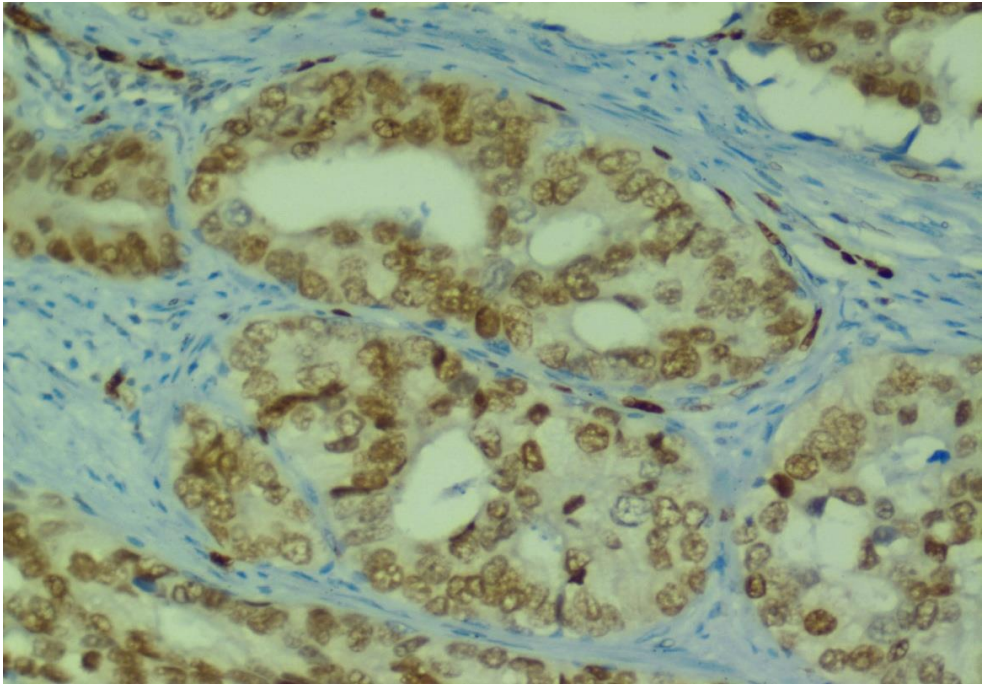
Resim 4.12 Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de hafif şiddette AMACR boyanması (x100)



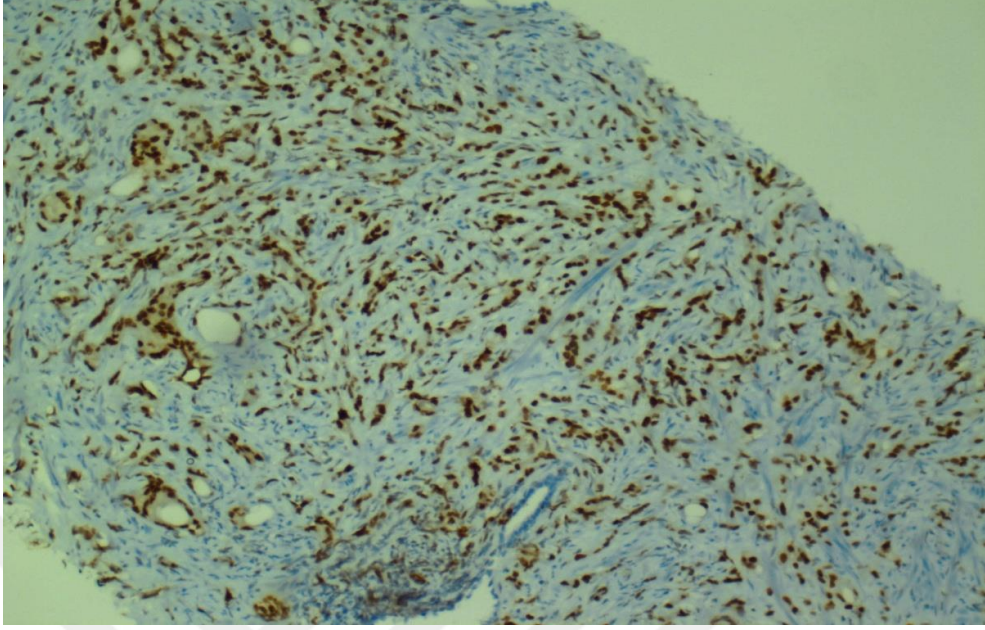
Resim 4.13 Patern 3 prostat adenokarsinomunda şiddetli ERG boyanması (x100)



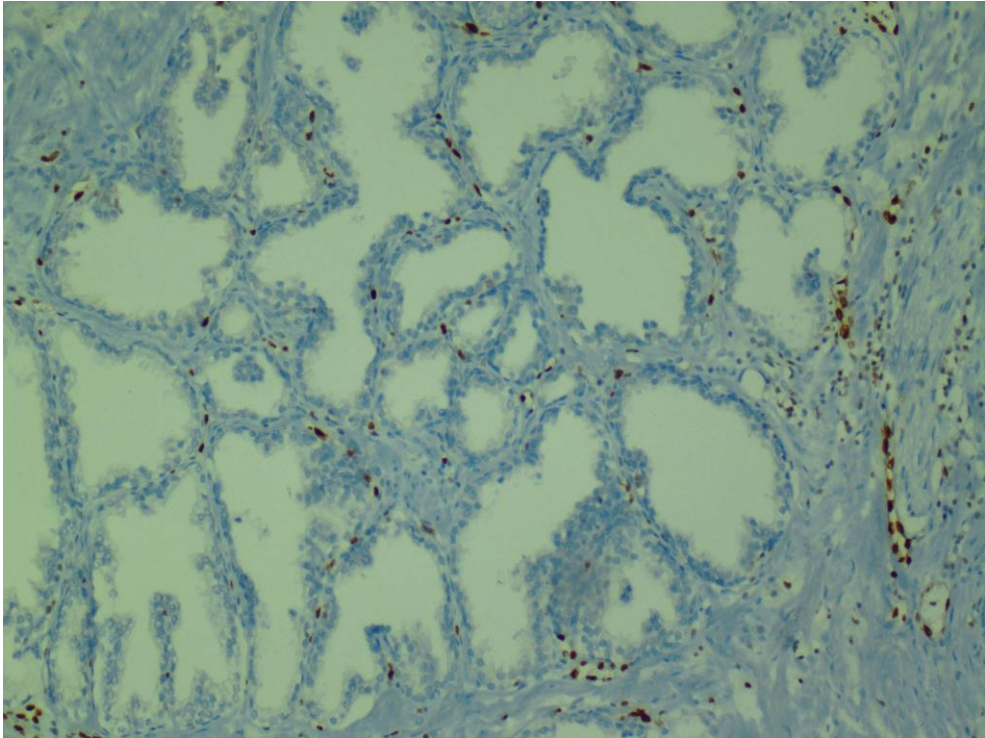
Resim 4.14 Patern 4 prostat adenokarsinomunda orta şiddette ERG boyanması (x200)



Resim 4.15 Patern 5 prostat adenokarsinomunda şiddetli ERG boyanması (x100)



Resim 4.16 Benign prostat hiperplazisi ve atrofi'de ERG ile negatif boyanma (x100)



5.TARTIŞMA

Prostat adenokarsinomu klinik seyir, histopatoloji ve sağkalım oranları açısından önemli bir çeşitlilik sergiler, bu nedenle tüm vakalarda neoplazmın agresif potansiyelinin değerlendirilmesi gerekir (149). Teşhis genellikle üriner obstrüksiyon ve/veya enfeksiyon, yüksek prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri, rektal muayene veya transrektal ultrasonda malignite şüphesi nedeniyle gerçekleştirilen iğne biyopsilerine dayanır. Histopatoloji raporu, Gleason skorunu, tümör infiltrasyonu izlenen kor biyopsi sayısını ve biyopsideki tümör yüzdesini içerir (150). Prostat adenokarsinomunun tanısı, sitolojik ve yapısal özelliklerin bir arada değerlendirilmesine dayanır. Rutin histopatolojik incelemeyi diğer yöntemlerle desteklemek önemlidir çünkü tek başına histopatolojik inceleme adenozis ve atipik adenomatöz hiperplazi gibi prostat karsinom taklitçilerini, sınırlı bir tümör odağını, çok düşük dereceli veya çok yüksek dereceli karsinomu yorumlamada zorluğa neden olur. İmmünohistokimya, prostatın tanısız patolojisinde, özellikle minimal prostatik adenokarsinom teşhisinde çok önemli bir rol oynar. Tipik olarak adenokarsinomda, bazal hücre belirteçlerinin ekspresyonu görülmemesine rağmen, adenozis, atrofi veya benign bezlerde de bazal hücre kaybı görülebilir. Rutin immünohistokimyasal belirteçlerin yorumlanmasındaki bu gibi durumlar bu çalışmaların yararlılığını sınırlayabilir. Bu nedenle, prostat karsinomu hastalarında tanısız doğruluk, terapötik tabakalaşma ve prognoz tayini için, immünohistokimya, FISH ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi tekniklerle çalışılan daha yeni belirteçler kullanılmalıdır. Modifiye Gleason skorunun uygulanması nedeniyle iğne kor biyopsisinde verilen Gleason skoru ile radikal prostatektomilerde patolojik evreleme arasında korelasyonda bir iyileşme olmasına rağmen, hala radikal prostatektomilerde Gleason skorunun daha yüksek verildiği görülmektedir (151). Ayrıca, Gleason sınıflamasında, farklı patolojiler arasında dikkate değer biçimde gözlemciler arası varyasyon görülür. Berg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 350 prostat adenokarsinoma vakasında histopatolojik olarak yeniden değerlendirme yapıldı ve %23 vakada yeniden değerlendirmenin sonuçları orijinal raporlardan farklı bulundu (152). Bu durum, hastalık yönetimini değiştirebilecek düşük ile orta riskli durumlarda önem kazanmaktadır. Bu nedenle, Gleason skorunun uyumunu yeni belirteçlerle destekleyerek arttırmak önemlidir. İğne biyopsisinde toplam prostat hacminin küçük bir yüzdesi (0.05-0.5%) örneklendiğinden, karsinomu en iyi temsil eden alanlar

örneklenebilir. Bu gibi durumlarda, yeni histopatolojik ve moleküler belirteçler, dokudaki histopatolojik değişikliklerden önce moleküler bozulmaların meydana gelmesi nedeniyle, örneklemede kaçırılan yüksek dereceli alanların varlığını öngörebilir (149).

Prostat karsinomu ile ilişkili moleküler yolların anlaşılmasındaki son gelişmeler ile prognostik ve tanısal potansiyeli olan yeni biyobelirteçler geliştirilmiştir. Bununla birlikte, önerilen biyobelirteçlerin klinik değeri, prostat karsinomunun tanı ve prognozu için klinik olarak güvenilir göstergeler olarak kesin onay beklemektedir. Bu çalışmada farklı Gleason paternine sahip prostat adenokarsinomu olguları ile benign karsinom taklitçilerinden atrofi içeren hiperplastik prostat dokusunda p27, CD10, AMACR ve TMPRSS2-ERG protein ekspresyonlarını değerlendirdik. Esas olarak tümörün agresif özelliğini belirleyen histopatolojik büyüme kalıpları ile benign bir lezyon olmasına rağmen malignite ile karışabilen atrofi alanlarına odaklandık.

Prostat karsinomunda, normal prostat epiteline kıyasla sinyal iletiminde rol oynayan genler (c-myc, HER-2/neu) ve apoptoz ile ilgili genler (fas, bcl2) genellikle upregülasyon gösterirken, p53 ve p27 gibi tümör baskılayıcı genler downregülasyon gösterir. Tümör baskılayıcı genlerin düşük ekspresyonu, azalmış apoptotik ve artmış proliferatif aktivite ile birlikte, hastalığın kötü klinik seyrinde etkili olduğu düşünülebilir (153). Diğer CDK inhibitör genlerinden farklı olarak, p27Kip1 geni karsinomlarda nadiren mutasyona uğrar (154). P27Kip1 kaybının daha çok, ubiquitin-proteozom yolağı tarafından hızlandırılmış bozulma ile gerçekleştiği görülmektedir. Bozulma işlemi, fosforile edilmiş p27'nin Skp2 tarafından tanınmasını, ardından bir ubiquitin ligaz kompleksinin aktivasyonunu gerektirir. Yapılan çalışmalarda prostat karsinomunda p27 ekspresyon kaybı, yüksek tümör derecesi ile ilişkilendirilmiştir (155).

P27 ekspresyon kaybının; Ronen S ve ark, artmış Gleason skoru ve evre ile, Roy S ve ark artmış Gleason skoru ve yüksek PSA değerleri ile, Romics I ve ark artmış Gleason skoru ile, Nassif AE ve ark artmış Gleason skoru, daha büyük tümör çapı ve yüksek PSA değerleri ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Thomas ve ark p27 ekspresyon kaybının, artmış Gleason skoru ve evre ile ilişkili olduğunu, ayrıca

preoperatif iğne biyopsileri ile radikal prostatektomi materyallerinin uyum gösterdiğini saptamışlardır. (124, 156-159). Ananthanarayanan V ve ark ise Gleason derecesinden, tümör evresinden ve serum PSA seviyesinden bağımsız olarak düşük p27 ekspresyonu ile karsinom nüks riski arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (160). Wolters T ve ark çalışmasında, P27kip1 ekspresyonu ile Gleason skoru arasında bir ilişki saptamamışlardır ancak düşük p27kip1 düzeylerinin seminal vezikül tutulumu, yüksek tümör hacmi, yüksek preoperatif serum PSA değerleri ile ve lokalize prostat adenokarsinomlarında radikal prostatektomi sonrası artmış biyokimyasal nüks ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (161). Vis ve ark azalmış p27kip1 ekspresyonunun cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğunu, Gleason skoru ve patolojik evre ile yüksek derecede ilişkili olduğunu bulmuşlardır ve daha yakın tarihli bir çalışmada, iğne biyopsi materyalindeki düşük p27kip1 ekspresyonunun hastalığın önemli bir tanısal belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir (162, 163).

Ancak Vlachostergios PJ ve ark ve Revelos K ve ark çalışmalarında düşük p27 ekspresyonu ile Gleason skoru ve tümör evresi arasında korelasyon saptamamışlardır (164, 165).

Çalışmamızda prostat iğne biyopsi örneklerinde, düşük p27 ekspresyonu ile prostat adenokarsinomları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Gleason paterni ile düşük p27 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemekle beraber Gleason paterni arttıkça p27 ekspresyonunun azaldığı izlenmiştir. Serum PSA seviyesi ile düşük p27 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

P27 ekspresyon kaybının benign-malign lezyon ayrımında yararlı olabileceğini, bunun yanı sıra prognozu öngörmeye de yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan çoğu çalışmada p27'nin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmekle birlikte bazı çalışmalarda bu ilişki ispatlanamamıştır. Bu tutarsızlık, çalışmalarda küçük örneklem grubu kullanılması ve skora farklılıklarına bağlanabilir. Belirlenen klinik değişkenler ile anlamlı korelasyon gösterip göstermediği, yapılan çalışmalardaki uyumsuzluklar göz önünde bulundurularak geniş bir prospektif kohortta incelenmelidir.

Nötral endopeptidaz (NEP), membran metallo-endopeptidaz veya enkefalinaz olarak da bilinen CD10, enkefalinler, bombesin ve P maddesi gibi sinyal iletimi için önemli olan belirli peptid hormonların etkisizleştirilmesinde rol oynayan 100 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteinidir. Prostat dokusundaki CD10 substratlarının biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak, prostatik stromal fibromusküler hücreler, CD10 için substrat olabilecek proenkefalin eksprese eder. CD10, normal prostatik luminal epitelyal hücreler tarafından kuvvetle eksprese edilir ve prostat hücrelerinin normal bir bileşenidir. Normal prostat dokusu ve karsinom arasında CD10 molekülünün ekspresyonunda farklılıklar görülmüştür. CD10 ekspresyon kaybının, androjen eksikliğine karşı direnç ile ilişkili olduğu görülmüştür. CD10'un ekspresyonu androjenlerin kontrolü altındadır ve androjenin azalması CD10'un downregülasyonuna neden olur. Androjen bağımsız hücreler tarafından indüklenen bir büyüme faktörü inhibitörünün downregülasyonu, androjenik stimülasyonun yokluğunda önemli olan alternatif büyüme yollarının gelişimi için bir mekanizma olabilir. CD10'un hormon refrakter hücrelerle birleşmesi sonucu meydana gelen büyüme inhibisyonunun prostat karsinomunun ilerlemesinde rol oynadığı öne sürülmüştür (14).

Çalışmamızda, Dall'era MA ve ark., Fleischmann A ve ark. çalışmaları ile uyumlu olarak prostat adenokarsinomlarında, benign prostat hiperplazisi ve atrofi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı CD10 immünreaktivitesi izledik (128; 166). Dall'era MA ve ark çalışmasında yüksek paternlerde artmış CD10 ekspresyonu gösterilmiştir. Yüksek dereceli tümörlerde görülen artmış CD10 ekspresyonu, lenf nodu metastazlarında yüksek CD10 ekspresyonu görülmesini açıklayabilir (167). Çalışmamızda patern 5 grubu vakalar CD10 ekspresyonu, patern 3 vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış CD10 immünreaktivitesi gösteriyordu (128). Kaur M ve ark çalışması ile uyumlu olarak patern 3'te çoğunlukla membranöz ve apikal boyanma izlenirken, patern 5 odaklarda daha çok sitoplazmik boyanma izledik (168). CD10'un paternler arasında gösterdiği heterojen boyanma şekli, membranöz ve sitoplazmatik immünreaktiviteye sahip karsinom hücreleri arasında önemli biyolojik farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu bulgular eşliğinde patern 3 morfolojisine sahip sınırlı alanlarda izlenen düşük dereceli adenokarsinomların tanısında CD10 faydalı bir belirteç olabilir.

AMACR; dallanmış zincir yağ asidi ve yağ asidi türevlerinin beta-oksidasyonu ile safra asidi biyosentezinde görevlidir. İnsan hücrelerinde hem peroksizomda hem de mitokondride lokalizedir (169). Dallı zincirli yağ asitleri ve yağ asitlerinin türevlerinin “racemic” karışımı, beta oksidasyona uğramadan önce bu organellerde AMACR tarafından S izomerlerine dönüştürülür. (169). Yağ asitlerinin mitokondrial beta oksidasyonu; solunum zincirine elektron vererek, ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunu sağlar. Peroksizomlar dallı zincirli yağ asidini açıl Ko A oksidazlar ile transforme edip oksitlenmiş substrat ve hidrojen peroksit elde eder (170). Bu yolla elde edilen hidrojen peroksit neoplastik transformasyonda rol oynar (171).

AMACR ile ilgili yapılan ilk immünohistokimyasal çalışmalar, AMACR ekspresyonunun prostat karsinomu için neredeyse %100 olduğunu göstermiştir, benign bezlerde ise sadece zayıf apikal boyama olabileceği izlenmiştir veya hiç ekspresyon görülmemiştir (172). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda AAH, HGPIN ve atrofi gibi benign durumlarda da AMACR ekspresyonunun görülebileceği bildirilmiştir (173). Çalışmamızda Gleason paterni ile AMACR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır fakat AMACR'ın kuvvetli ekspresyonu patern 3 alanlarında %60, patern 4 alanlarında %55, patern 5 alanlarında %50 oranında görülmüştür.

Murphy AJ ve ark. çalışmasında, karsinomların %38'i heterojen AMACR ekspresyonu göstermekteydi ve bu heterojen ekspresyon en sık Gleason skoru 7 ve üzeri karsinomlarda görülmekteydi. Heterojen AMACR ekspresyonu ile artmış Gleason skoru arasında anlamlı bir korelasyon vardı. (174). Bizim çalışmamızda en yüksek şiddetli boyanmanın patern 3 grubunda, en düşük şiddetli boyanmanın patern 5 grubunda olması bu heterojeniteyi destekleyebilir. Nowroozi M ve ark. çalışmasına göre Gleason skorunun artmasıyla, AMACR ekspresyonunda görülen azalma, kötü prognozun bir işareti ve metastaz riskinde artış ile ilişkili olabilir (3). Ancak Murphy AJ ve ark, Luo J ve ark ve Rubin ve ark çalışmasında AMACR ekspresyonu ile prostat adenokarsinomlarının Gleason derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulguyu destekler şekilde AMACR ekspresyonu ile prostat adenokarsinomlarının Gleason derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (174-176). Yine Murphy AJ ve ark çalışmasında hiperplastik ve atrofik bezlerde morfolojik olarak normal bezlerle

karşılaştırıldığında daha yüksek AMACR ekspresyonu oranları mevcuttur. Ancak bizim çalışmamızda, Adley BP ve ark. çalışması ile benzer şekilde parsiyel atrofinin ortalama AMACR ekspresyonu, komşu benign glandlar ile aynı, ancak adenokarsinomdan farklı olarak bulundu (177). Bitişik benign glandlar ile karşılaştırıldığında, parsiyel atrofinin AMACR boyanma modeli, daha yoğun ve dağınık olan prostatik adenokarsinomdan farklı olarak, komşu benign glandlardaki AMACR boyanma yoğunluğunda olması ile ayırıcı tanıda önemlidir. Ayrıca Alinezhad S ve ark. çalışmasına göre karsinom içeren prostatların benign alanlarında qRT-PCR testiyle AMACR ekspresyonu artmış olarak saptanmıştır. Biyopside negatif tanı alan hastaların karsinom risklerini değerlendirirken AMACR ilerde faydalı bir belirteç olabilir (2).

ETS transkripsiyon faktörleri ailesi 28 üyeden oluşur ve normal hücrel gelişim, proliferasyon, farklılaşma, anjiojenez ve apoptoz ile ilgili genlerin ekspresyonunu düzenler. Bu transkripsiyon faktörlerinin disregülasyonu, karsinomlarda hücre proliferasyonunu hızlandırır ve bazı üyeler belirli gen transkripsiyonlarını aktive ederek invazyon ve metastazlara katılır. ETS1 ve ETS2, ETS ailesinin kurucu üyeleridir ve ETS sekanslarına bağlanarak transkripsiyonu düzenler. ETS genlerini içeren üç kimerik gen, Ewing sarkomunda EWS-FLI1, prostat karsinomunda TMPRSS2-ERG ve akut lenfositik lösemide ETV6-RUNX1 olarak tanımlanmıştır (178). Bu füzyon transkriptleri hastalığın patogeneze katkıda bulunsa da, prognoz üzerindeki etkileri oldukça tartışmalıdır. TMPRSS2-ERG füzyonu ile prostat karsinomunun morfolojik belirtileri arasındaki ilişkinin incelenmesi farklı sonuçlar doğurmuştur. İlk çalışmalar, TMPRSS2-ERG füzyonunu yüksek Gleason skoru ile ilişkili ve kötü prognoz belirteci olarak yorumlama eğiliminde olmakla beraber, TMPRSS2-ERG füzyonu ile Gleason skoru arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını ileri süren ve TMPRSS2-ERG füzyonuna düşük dereceli tümörlerde daha sık rastlandığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Bu çelişkili bulgular eşliğinde, TMPRSS2-ERG rearanjmanının iğne biyopsilerinde Gleason paterni morfolojisi ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda, Liu W ve ark., Wang S ve ark. ve Tello AF ve ark.'nın bulgularına benzer olarak Gleason paterni ile ERG overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (179-181). Ancak, ERG overekspresyonu benign

prostat hiperplazisi ve atrofi kontrol grubunda görülmezken, patern 3 morfolojisindeki tümörlerde %40 oranında şiddetli boyanma, patern 4 ve patern 5 morfolojisindeki tümörlerin her ikisinde de %30 oranında şiddetli boyanma izlenmiştir. Lee SL ve ark. çalışmasında da ERG pozitifliği düşük Gleason skoru olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da örneklem grubunun küçük olması nedeniyle sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış olabilir (182). Yine aynı çalışmada ERG immünohistokimyasal olarak benign prostat hiperplazisi ve maligniteyi taklit eden diğer tüm benign durumlarda, çalışmamızda olduğu gibi, negatif olarak saptanmıştır. Bu nedenle ERG, AMACR'a göre prostat adenokarsinomu tanısında malignite için daha spesifik bir belirteç olmakla beraber, sensitivitesi AMACR'a göre oldukça düşüktür. Tsourlakis MC ve ark ve Lee SR ve ark. çalışmalarında belirttiği gibi intratümöral heterojenitenin yaygın görülmesi özellikle iğne biyopsisi gibi çok az miktarda doku elde edilen örneklerde sınırlayıcı olabilir. (183, 184)

Nie L ve ark çalışmasında düşük Gleason skoru olan vakalarda, yüksek ERG protein ekspresyonu görülmüştür. Aynı çalışmada 27 radikal prostatektomi vakasının 8 tanesinde patern 3 alanları ERG pozitif boyanma gösterirken, aynı vakaların patern 4 alanları negatif olarak boyanmıştır (185). Darnel ve ark. Gleason patern 3 ile ERG overekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuştur (186). Fine SW ve ark. Gleason skoru 7'den küçük olan vakalar ile ERG overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (187). Lee SR ve ark. çalışmasında ISUP grade grup 2 vakalar ile ERG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamıştır (184). Bu çalışmalar, TMPRSS2-ERG füzyonunun, daha düşük Gleason skoruna sahip tümörlerde görülen erken bir moleküler değişiklik olabileceğini göstermektedir. Ancak Minner S ve ark, Mosquera J ve ark ve García-Perdomo HA ve ark çalışmalarında olduğu gibi TMPRSS2-ERG füzyonunun prostat karsinomunda yüksek Gleason skoru, daha yüksek tümör evresi ve metastaz ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (188-190).

6. SONUÇ

Çalışmamızda Gleason patern 3 adenokarsinom, Gleason patern 4 adenokarsinom, Gleason patern 5 adenokarsinom ile BPH ve atrofi odaklarında p27, CD10, AMACR ve TMPRSS2-ERG ekspresyonlarının hasta yaşı, serum PSA seviyesi ve Gleason paterni ile ilişkisi iğne biyopsi materyallerinde araştırılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Buna göre:

Çalışmamızda prostat adenokarsinomlarında, BPH ve atrofi kontrol grubuna göre p27 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Gleason paterni ile p27 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemekle beraber Gleason paterni arttıkça p27 ekspresyonunun azaldığı izlenmiştir. Serum PSA seviyesi ile p27 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tanısal iğne biyopsilerinde p27'nin belirlenmesi özellikle düşük riskli prostat karsinomu olan hastaların tedavi öncesi risk değerlendirmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda prostat adenokarsinomlarında, BPH ve atrofi kontrol grubuna göre CD10 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda patern 5 grubu vakalar, patern 3 vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış CD10 immünreaktivitesi göstermektedir. Patern 3 odaklarında çoğunlukla membranöz ve apikal boyanma izlenirken, patern 5 odaklarda daha çok sitoplazmik boyanma izlendi. CD10 ekspresyonu, tümörün biyolojik davranışının tahmininde, prostat karsinomunu stratifiye etmede ve adjuvan tedaviler için terapötik bir hedef olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda prostat adenokarsinomlarında, BPH ve atrofi kontrol grubuna göre AMACR ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Gleason paterni ile AMACR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. AMACR'ın şiddetli ekspresyonu patern 3 alanlarında %60, patern 4 alanlarında %55, patern 5 alanlarında %50, benign prostat hiperplazisi ve atrofi kontrol grubunda %5 oranında izlenmiştir. Nonneoplastik prostat dokusunda ekspresyon gösterebilmesi nedeniyle, bazal hücreye özgü bir negatif işaretleyici ile birlikte pozitif bir işaretleyici olarak AMACR kullanılması, prostat karsinomunda tanısal doğruluğu artıracak ve yanlış tanı olasılığını azaltacaktır.

Çalışmamızda prostat adenokarsinomlarında, BPH ve atrofi kontrol grubuna göre ERG ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Gleason paterni ile ERG ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemekle beraber patern 3 morfolojisindeki tümörlerde %40 oranında şiddetli boyanma, patern 4 ve patern 5 morfolojisindeki tümörlerin her ikisinde de %30 oranında şiddetli boyanma izlenmiştir. Nonneoplastik prostat dokusunda ERG ekspresyonu görülmemiştir. TMPRSS2-ERG'nin prognostik ve fonksiyonel değeri şu ana kadar tam olarak anlaşılammakla beraber TMPRSS2-ERG gen füzyonunun prostat karsinomunun tanısında ve prognoz tahmininde spesifik bir belirteç ve potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini öngörmekteyiz. Ancak, karsinogenez sürecindeki rolü belirsizliğini koruduğundan daha ileri çalışmalar gereklidir.



7.KAYNAKÇA

1. Al Diffalha S, Shaar M, A. Barkan G et al. Immunohistochemistry in the workup of prostate biopsies: Frequency, variation and appropriateness of use among pathologists practicing at an academic center. *Ann Diagn Pathol.* 2017 Apr;27:34-42.
2. Alinezhad S, Väänänen RM2, Ochoa NT et al. Global expression of AMACR transcripts predicts risk for prostate cancer - a systematic comparison of AMACR protein and mRNA expression in cancerous and noncancerous prostate. *BMC Urol.* 2016 Feb 29;16:10.
3. Nowroozi M, Ayati M, Amini E et al. Is there a role for genetic information in risk assesment and decision making in prostate cancer ? *Nephrourol Mon.* 2016 November ; 8 (6); e41505 .
4. Berg KD. The prognostic and predictive value of TMPRSS2-ERG gene fusion and ERG protein expression in prostate cancer biopsies. *Dan Med J.* 2016 Dec;63(12). pii: B5319.
5. Dall'Era MA, True LD, Siegel AF et al. Differential expression of CD10 in prostate cancer and its clinical implication. *BMC Urol.* 2007 Mar 2;7:3.
6. -Marije Hoogland A, Kweldam CF, Van Leenders GLJH. Prognostic Histopathological and Molecular Markers on Prostate Cancer Needle-Biopsies: A Review. *Nephrourol Mon.* 2016 Oct 23;8(6):e41505.
7. Saied EM, Alshenawy HA. Prostatic carcinogenesis: More insights. *J Microsc Ultrastruct* 2017. doi.org/10.1016/j.jmau.2016.12.001 .
8. Jiang N, Zhu S, Chen J et al. A-Methylacyl- CoA Racemase (AMACR) and Prostate- Cancer Risk: A Meta-Analysis of 4,385 Participants. *PLoS One.* 2013; 8(10): e74386.
9. Brimo F, Epstein JI. Immunohistochemical pitfalls in prostate pathology. *Hum Pathol.* 2012 Mar;43(3):313-24.
10. Macri E, Loda M. Role of p27 in prostate carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 1998- 1999;17(4):337-44.
11. Thomas GV1, Schrage MI, Rosenfelt et al. LPreoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason grade and pathological stage. *J Urol.* 2000 Dec;164(6):1987-91.
12. Thomas GV1, Schrage MI, Rosenfelt et al. LPreoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason grade and pathological stage. *J Urol.* 2000 Dec;164(6):1987-91.
13. Vis AN1, van Rhijn BW, Noordzij MA et al. Value of tissue markers p27(kip1), MIB-1, and CD44s for the pre-operative prediction of tumour features in screen-detected prostate cancer. *J Pathol.* 2002 Jun;197(2):148-54.

14. Freedland SJ1, Seligson DB, Liu AY et al. Loss of CD10 (neutral endopeptidase) is a frequent and early event in human prostate cancer. *Prostate*. 2003 Apr 1;55(1):71-80.
15. Tawfic S1, Niehans GA, Manivel JC. The pattern of CD10 expression in selected pathologic entities of the prostate gland. *Hum Pathol*. 2003 May;34(5):450-6.
16. Tomlins SA1, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):644-8.
17. Hägglöf C, Hammarsten P, Strömvall K et al. TMPRSS2-ERG expression predicts prostate cancer survival and associates with stromal biomarkers. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2):e86824 .
18. Andrews C1, Humphrey PA. Utility of ERG versus AMACR expression in diagnosis of minimal adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. *Am J Surg Pathol*. 2014 Jul;38(7):1007-12 .
19. Berg KD1, Vainer B2, Thomsen FB3 et al. ERG protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Nov;66(5):851-60 .
20. Hägglöf C, Hammarsten P, Strömvall K et al. TMPRSS2-ERG Expression Predicts Prostate Cancer Survival and Associates with Stromal Biomarkers. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2):e86824 .
21. Fine S.W., McKenney J.K., *Histology for pathologists (4th ed.)*, Prostate. Chapter 36, Philadelphia: Mills, Stacey E., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
22. Shapiro E. Prostatic morphogenesis, stromal-epithelial interactions, zonal anatomy, and quantitative morphometry. In: Fitzpatrick JM, Krane RJ, eds. *The prostate*. New York: Churchill Livingstone, 1989, 8-16.
23. Wong YC, Wang XH, Ling MT. Prostate development and carcinogenesis. *Int Rev Cytol* 2003;227:65–130.
24. Zhuang TN, Ly LP, Cumming RG, et al. Growth and development during early manhood as determinants of prostate size in later life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6055–63.
25. Matsuda T, Fujime M, Suda K. Relationship between the prostatic tissue components and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2006;28: 121–4.
26. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic surgical Pathology (3rd ed.)*. Elsevier Saunders; 2014.

27. SJ B, DS C, PC W, LL. E. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132:474-9.
28. Snell R.S. The pelvis: Part II-The pelvic cavity. Snell R.,S. *Clinical Anatomy*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2004: 378-382.
29. Gray H. Reproductive System. Williams P.L., Bannister L.H., Berry M.M., Collins P., Dyson M., Dussek J.E., Feguson M.W.J., *Gray's Anatomy*. 34th ed. London: Pearson Professional Ltd. 1995:1858-1861.
30. Bostwick DG. Normal anatomy and histology. In: Bostwick DG, Dundore PA, eds. *Biopsy pathology of the prostate*. London: Chapman & Hall Medical, 1997;1–26.
31. Partin AW, Coffey DS. The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, et al., eds. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2002.
32. Humphrey P.A., *Urological Pathology (1st ed.)*, Nonneoplastic diseases of the prostate and seminal vesicles, Chapter 8, Amin M.B., Grignon D.J., Srigley J.R., Eble J.N., Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
33. Amin MB, Grignon DJ, Srigley JR, Eble JN, *Urological Pathology (1st edition)*, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
34. Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:427.
35. Amin MB, Bostwick DG. Pigment in prostatic epithelium and adenocarcinoma: a potential source of diagnostic confusion with seminal vesicular epithelium. *Mod Pathol* 1996;9:791.
36. Srigley JR, Dardick I, Hartwick RWJ, et al. Basal epithelial cells of human prostate gland are not myoepithelial cells. *Am J Pathol* 1990;136:957.
37. Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:88.
38. Goldstein NS, Underhill J, Roszka J, et al. Cytokeratin 34 beta E-12 immunoreactivity in benign prostatic acini. Quantitation, pattern assessment, and electron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1999;112:69.
39. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Recent findings and new concepts. *Cancer* 1995;75:1850.
40. Cohen RJ, Gleason G, Taylor LF, et al. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. *J Urol* 1993;150:365.
41. Humphrey PA, Vollmer RT. Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: prevalence in 100 prostatectomies and clinicopathologic correlations. *Surg Pathol* 1990;3:133.

42. Woods JE, Soh S, Wheeler TM. Distribution and significance of microcalcifications in the neoplastic and nonneoplastic prostate. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:152.
43. Cristol DS, Emmett JL. The incidence of coincident calculi, prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate gland. *JAMA* 1944;124:646.
44. Wasserman NF. Benign prostatic hyperplasia: a review and ultrasound classification. *Radiol Clin North Am* 2006;44:689–710.
45. . McNeal JE. The pathobiology of nodular hyperplasia. In: Bostwick DG, ed. *Pathology of the prostate*. New York: Churchill Livingstone, 1990;31–6.
46. Babinski MA, Chagas MA, Costa WS, et al. Prostatic epithelial and luminal area in the transition zone acini: morphometric analysis in normal and hyperplastic human prostate. *BJU Int* 2003;92:592–6.
47. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992;70:291–301.
48. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue remodeling. *Exp Gerontol* 2005;40:121–8.
49. Franks LM. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Pathol Bacteriol* 1954;68:617–21.
50. Amin MB, Tamboli P, Varma M, et al. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: a detailed analysis of its morphology in needle biopsy specimens. *Am J Surg Pathol* 1999;23:925–31.
51. Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1073–7.
52. Hossain D, Meiers I, Qian J, et al. Prostatic stromal hyperplasia with atypia: follow-up study of 18 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1729–33.
53. Wang DG, Johnston CF, Liu WH, et al. Expression of a breast-cancer-associated protein (pS2) in human neuro-endocrine tumours. *Int J Cancer* 1997;74:270–4.
54. Montironi R, Scarpelli M, Mazzucchelli R, et al. The spectrum of morphology in non-neoplastic prostate including cancer mimics. *Histopathology* 2012;60:41–58. .
55. Hosler GA, Epstein JI. Basal cell hyperplasia: an unusual diagnostic dilemma on prostate needle biopsies. *Hum Pathol* 2005;36:480–5. .
56. Devaraj LT, Bostwick DG. Atypical basal cell hyperplasia of the prostate: immunophenotypic profile and proposed classification of basal cell proliferations. *Am J Surg Pathol* 1993;17:645–59.

57. Yang XMJ, McEntee M, Epstein JI. Distinction of basaloid carcinoma of the prostate from benign basal cell lesions by using immunohistochemistry for bcl-2 and Ki-67. *Hum Pathol* 1998;29:1447–50.
58. Yang XJ, Tretiakova MS, Sengupta E, et al. Florid basal cell hyperplasia of the prostate: a histological, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol* 2003;34:462–70.
59. Luebke AM, Schlomm T, Gunawan B, et al. Simultaneous tumour-like, atypical basal cell hyperplasia and acinar adenocarcinoma of the prostate: a comparative morphological and genetic approach. *Virchows Arch* 2005;446:338–41. .
60. Atik E, Unsal I. Basal cell adenoma of prostate. *Urol Res* 2004;32:421–2.
61. Mehlhorn J. Frequency and differential diagnosis of cribriform structures of the prostate [in German]. *Zentralbl Pathol* 1991;137:349–54.
62. Dema A, Borda A, Lazar E, et al. Prostate lesions with cribriform/pseudocribriform pattern. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51:413–25.
63. Frauenhoffer EE, Ro JY, el-Naggar AK, et al. Clear cell cribriform hyperplasia of the prostate. Immunohistochemical and DNA flow cytometric study. *Am J Clin Pathol* 1991;95:446–53.
64. Ayala AG, Srigley JR, Ro JY, et al. Clear cell cribriform hyperplasia of prostate: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1986;10:665–71.
65. Nagar M, Epstein JI. Epithelial proliferations in prostatic stromal tumors of uncertain malignant potential (STUMP). *Am J Surg Pathol*. 2011;35:898–903.
66. Bostwick DG, Srigley J, Grignon D, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:819–32. 2012;32:114–17.
67. Bostwick DG, Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1995;19:506–18.
68. Humphrey PA. Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate. *J Urol* 2012;188:2371–2.
69. Goldstein NS, Qian J, Bostwick DG. Mucin expression in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Hum Pathol* 1995;26:887–91.
70. Yang XJ, Wu CL, Woda BA, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2002;26:921–5.
71. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Sclerosing adenosis of the prostate: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 1991;15:660–7.

72. . Kuroda N, Katto K, Ohtsuki Y, et al. Hybrid sclerosing adenosis and basal cell hyperplasia of the prostate. *Med Mol Morphol* 2010;43:226–30.
73. Luque RJ, Lopez-Beltran A, Perez-Seoane C, et al. Sclerosing adenosis of the prostate: histologic features in needle biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:e14–16.
74. Srigley JR, Dardick I, Hartwick RW, et al. Basal epithelial cells of human prostate gland are not myoepithelial cells: a comparative immunohistochemical and ultrastructural study with the human salivary gland. *Am J Pathol* 1990;136:957–66. .
75. . Grignon DJ, Ro JY, Srigley JR, et al. Sclerosing adenosis of the prostate gland: a lesion showing myoepithelial differentiation. *Am J Surg Pathol* 1992;16:383–91.
76. Gagucas RJ, Brown RW, Wheeler TM. Verumontanum mucosal gland hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1995;19:30–6.
77. Perimenis P, Speakman M. Incidental presentation of leiomyoma of bladder with carcinoma of the prostate. *Int Urol Nephrol* 2000;32:279–80.
78. Muezzinoglu B, Erdamar S, Chakraborty S, et al. Verumontanum mucosal gland hyperplasia is associated with atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:358–60.
79. Chen YB, Fine SW, Epstein JI. Mesonephric remnant hyperplasia involving prostate and periprostatic tissue: findings at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1054–61.
80. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60:4–27.
81. Bostwick DG. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur Urol* 1996;30:145-52.
82. Bostwick DG, Shan A, Qian J, et al. Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma. *Cancer* 1998;83:1995–2002.
83. Bostwick DG, Montironi R, Sesterhenn IA. Diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group/consensus report. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;205:3–10.
84. Ananthanarayanan V, Deaton RJ, Yang XJ, et al. Alteration of proliferation and apoptotic markers in normal and premalignant tissue associated with prostate cancer. *BMC Cancer* 2006;6:73.
85. Montironi R, Hamilton PW, Scarpelli M, et al. Subtle morphological and molecular changes in normal-looking epithelium in prostates with prostatic intraepithelial neoplasia or cancer. *Eur Urol* 1999;35:468–73.

86. Drago JR, Mostofi FK, Lee F. Introductory remarks and workshop summary. *Urology* 1989;34(Suppl):2–3.
87. Egevad L, Allsbrook WC Jr, Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. *Hum Pathol* 2006;37:292–7.
88. Richie JP, Kavoussi LR, Ho GT, et al. Prostate cancer screening: role of the digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Ann Surg Oncol* 1994;1:117–20.
89. Perachino M, di Ciolo L, Barbetti V, et al. Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur Urol* 1997;32:155–9.
90. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1997;28:143–8.
91. Koh CM, Gurel B, Sutcliffe S, et al. Alterations in nucleolar structure and gene expression programs in prostatic neoplasia are driven by the MYC oncogene. *Am J Pathol* 2011;178:1824–34.
92. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, et al. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993;24:298–310.
93. Reyes AO, Swanson PE, Carbone JM, et al. Unusual histologic types of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1215–22.
94. Rioux-Leclercq N, Leray E, Patard JJ, et al. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2005;36:531–5.
95. Zhou M, Shah R, Shen R, et al. Basal cell cocktail (34betaE12 + p63) improves the detection of prostate basal cells. *Am J Surg Pathol* 2003;27:365–71.
96. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E., (2016) *Who classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Tumours of the prostate, Chapter 3.* IARC Press Lyon, :132-172.
97. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>: International Agency for Research on Cancer. Accessed 19-11-2014.
98. Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS (1999). Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol*. 161:152-5.

99. Center MM, Jemal A, Lortel· Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. (2012) International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 61:1079-92.
100. Andreoiu M, Cheng L (2010). Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. *Hum Pathol*. 41 :781-93.
101. . Grubb RL 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT, Izmirlian G, Miller AB, Hickey TP, et al (2008) Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a random.
102. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB (1994). Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer *JAMA* 271 :368-74.
103. Epstein JI (1995), Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol*. 26:223-9.
104. Aydin H, Zhou M, Herawi M, Epstein JI (2005). Number and location of nucleoli and presence of apoptotic bodies in diagnostically challenging cases of prostate adenocarcinoma on needle biopsy. *Hum Pathol* 36:1172-7.
105. Epstein JI, Fynheer J (1992). Acidic mucin in the prostate: can it differentiate adenosis from adenocarcinoma? *Hum Pathol*. 23:1321-5.
106. Christian JD, Lamm TC, Morrow JF, Bostwick DG (2005) Corpora amylacea in adenocarcinoma of the prostate: incidence and histology within needle core biopsies. *Mod Pathol*. 18:36-9.
107. Kruslin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Cupit H, Beticza M, et al (2003). Periacinar retraction clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact? *Virchows Arch* 443:524-7.
108. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI (1999). Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol*, 23:91 8-24.
109. Ali TZ, Epstein JI (2005). Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. 29:11 59-63.
110. Gleason DF, Mellinger GT (1974). Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111 :58-64.
111. Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, et al., editors. *Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer Stockholm, Sweden* 12-13 May, 1993.

112. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer chemotherapy reports Part 1. 1966;50(3):125-8.
113. Gordetsky J, Epstein J, Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn pathol.* 2016 Mar 9;11:25.
114. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma, *Am J Surg Pathol.* 29:1 228-42.
115. Lotan TL, Epstein JI (2009) Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. *Hum Pathol*, 40:471-7.
116. Gottipali S, Warncke J, Vollmer R, Humphrey PA (2012) Usual and unusual histologic patterns of high Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. *Am J Surg Pathol.* 36:900-7.
117. Burdick MJ, Reddy CA, Ulchaker J, et al. Comparison of biochemical relapse-free survival between primary Gleason score 3 and primary Gleason score 4 for biopsy Gleason score 7 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1439–45.
118. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013;111:753–60.
119. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative.
120. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading.
121. Cooper GM, Hausman RE, Hucre: Molekuler Yaklaşım. 3. Baskı, İzmir Tıp Kitabevi, 2006.
122. Kumar W, Abbas A, Fausto N *Pathologic Basis of Disease* 8th edition .
123. Lloyd RV1, Erickson LA, Jin L, Kulig E, Qian X, Cheville JC, Scheithauer BW. p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am J Pathol.* 1999 ;154(2):313-23.
124. Nassif AE, Tâmbara Filho R. Immunohistochemistry expression of tumor markers CD34 and P27 as a prognostic factor of clinically localized prostate adenocarcinoma after radical prostatectomy. *Rev Col Bras Cir.* 2010 Oct;37(5):338-44.

125. 9. Erdös EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J.* 1989; 3: 145-51.
126. 8. Liu AY, Roudier MP, True LD. Heterogeneity in primary and metastatic prostate cancer as defined by cell surface CD profile. *Am J Pathol.* 2004; 165: 1543-56.
127. 1. Sumitomo M, Shen R, Nanus DM. Involvement of neutral endopeptidase in neoplastic progression. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1751: 52-9.
128. Dall'Era MA, True LD, Siegel AF, Porter MP, Sherertz TM, Liu AY. Differential expression of CD10 in prostate cancer and its clinical implication. *BMC Urol.* 2007 Mar 2;7:3.
129. Zhong Jiang, Bruce A.Woda. (2004) Diagnostic Utility of alpha-Methylacyl CoA Racemase (P504S) on Prostate Needle Biopsy. *Anatomic Pathology:* 11:316-321.
130. Lloyd MD, Darley DJ, Wierzbicki AS, Threadgill MD. Alpha-methylacyl- CoA racemase--an 'obscure' metabolic enzyme takes centre stage. *FEBS* 2008; 275(6):1089-102.
131. Siqun L. Zheng, Bao-li Chang, Dennis A.Faith, Jill R. Johnson, Sarah D. Isaacs, Gregory A. Hawkins, Aubrey Turner, Kathy E. Wily, Eugene R.Bleecker, Patrick C. Walsh, Deborah A. Meyers, William B.Isaacs and Jianfeng Xu. (2002, Ekim 15) Sequence Variants o.
132. Zha S, Ferdinandusse S, Hicks JL, Denis S, Dunn TA, Wanders RJ, Luo J, De Marzo AM, Isaacs WB. (2004, December 14) Peroxisomal branched chain fatty acid beta-oxidation pathway is upregulated in prostate cancer. *Prostate:* 63(4), 316-323.
133. Chandan Kumar-Sinka, Rajal B. Shah, Bharathi Laxman, Scott A. Tomlins, Jason Harwood. (2004) Elevated Alpha-Methylacyl-CoA Racemase Enzymatic Activity in Prostate Cancer. *American Journal of Pathology :* 164, 787-793).
134. Noske A, Zimmermann AK, Caduff R, Varga Z, Fink D, Moch H, et al. Alpha methylacyl-CoA racemase (AMACR) expression in epithelial ovarian cancer. *Virch Arch* 2011;459:91-7.
135. Gunia S, May M, Scholmann K, Störkel S, Hoschke B, Koch S, et al. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase correlates with histopathologic grading in noninvasive bladder cancer. *Virch Arch* 2008;453:165-70.
136. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(7):926-31.
137. Suh N, Yang XJ, Tretiakova MS, Humphrey PA, Wang HL. Value of CDX2, villin, and alpha-methylacyl coenzyme A racemase immunostains in the distinction

between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18.

138. Shah RB, Tadros Y, Brummell B, Zhou M. The diagnostic use of ERG in resolving an "atypical glands suspicious for cancer" diagnosis in prostate biopsies beyond that provided by basal cell and alpha-methylacyl-CoA-racemase markers. *Human pathology*. 2013;44.

139. Tomlins SA, Laxman B, Dhanasekaran SM, Helgeson BE, Cao X, Morris DS, Menon A, Jing X, Cao Q, Han B, Yu J, Wang L, Montie JE, Rubin MA, Pienta KJ, Roulston D, Shah RB, Varambally S, Mehra R, Chinnaiyan AM. Distinct classes of chromosomal rearrangements.

140. Williams JL, Yoshimoto M, Boag AH, Squire JA, Park PC. TMPRSS2:ETS gene fusions in prostate cancer. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2011;15:699–716.

141. Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, Wang X, Wu L, Li J, Hu M, Gong Y, Cheng H, Laxman B, Vellaichamy A, Shankar S, Li Y, Dhanasekaran SM, Morey R, Barrette T, Lonigro RJ, Tomlins SA, Varambally S, Qin ZS, Chinnaiyan AM. An integrated network of andro.

142. Mani R-S, Tomlins SA, Callahan K, Ghosh A, Nyati MK, Varambally S, Palanisamy N, Chinnaiyan AM. Induced chromosomal proximity and gene fusions in prostate cancer. *Science* 2009;326:1230.

143. Zong Y, Xin L, Goldstein AS, Lawson DA, Teitell MA, Witte ON. ETS family transcription factors collaborate with alternative signaling pathways to induce carcinoma from adult murine prostate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:12465–12470.

144. Bismar TA, Yoshimoto M, Vollmer RT, Duan Q, Firszt M, Corcos J, Squire JA. PTEN genomic deletion is an early event associated with ERG gene rearrangements in prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:47785.

145. Burdelski C, Ruge OM, Melling N, Koop C, Simon R, Steurer S, Sauter G, Kluth M, Hube-Magg C, Minner S, Wittmer C, Wilczak W, Hinsch A, Lebok P, Izbicki JR, Heinzer H, Graefen M, Hulan H, Schlomm T, Krech T. HDAC1 overexpression independently predicts.

146. Sun C, Dobi A, Mohamed A, Li H, Thangapazham RL, Furusato B, Shaheduzzaman S, Tan SH, Vaidyanathan G, Whitman E, Hawksworth DJ, Chen Y, Nau M, Patel V, Vahey M, Gutkind JS, Sreenath T, Petrovics G, Sesterhenn IA, McLeod DG, Srivastava S. TMPRSS2-ERG f.

147. Zhang H, Shang YP, Chen HY, Li J. Histone deacetylases function as novel potential therapeutic targets for cancer. *Hepatol Res* 2017;47:149–159.

148. Mizukami T, Kamachi H, Mitsuhashi T, Tsuruga Y, Hatanaka et al. Immunohistochemical analysis of cancer stem cell markers in pancreatic

adenocarcinoma patients after neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Cancer*. 2014; 14: 687.

149. Hoogland AM, Kweldam CF, van Leenders GJ. Prognostic histopathological and molecular markers on prostate cancer needle biopsies: A review. *Biomed Res Int* 2014;2014:341324.

150. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl CG, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: The Screening for Prostate .

151. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1.

152. Berg KD, Toft BG, Røder MA, Brasso K, Vainer B, Iversen P. Prostate needle biopsies: Interobserver variation and clinical consequences of histopathological reevaluation. *APMIS* 2011;119:23946.

153. Eder IE, Bektic J, Haag P, Bartsch G, Klocker H (2004) Genes differentially expressed in prostate cancer. *BJU Int* 93:1151–1155.

154. Zhang Z, Rosen DG, Yao JL, Huang J, Liu J. Expression of p14ARF, p15INK4b, p16INK4a, and DCR2 increases during prostate cancer progression. *Mod Pathol*. 2006;19:1339–1343.

155. Guo Y, Sklar GN, Borkowski A, Kyprianou N. Loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade. *Clin Cancer Res*. 1997;3:2269–2274.

156. Ronen S, Abbott DW, Kravtsov O, Abdelkader A, Xu Y, Banerjee A, Iczkowski KA. PTEN loss and p27 loss differ among morphologic patterns of prostate cancer, including cribriform. *Hum Pathol*. 2017 Jul;65:85-91.

157. Thomas, GV, Schrage, MI, Rosenfelt, L et al. Preoperative prostate needle biopsy p27kip1 correlates with subsequent radical prostatectomy p27kip1, Gleason grade and pathological stage. *J Urol* 2000; 164: 1987– 91.

158. Roy S, Singh RP, Agarwal C, Siriwardana S, Sclafani R, Agarwal R. Downregulation of both p21/Cip1 and p27/Kip1 produces a more aggressive prostate cancer phenotype. *Cell Cycle*. 2008;7(12):1828- 35. Epub 2008 Jun 30.

159. Romics I, Bánfi G, Székely E, Krenács T, Szende B. Expression of p21(waf1/cip1), p27 (kip1), p63 and androgen receptor in low and high Gleason score prostate cancer. *Pathol Oncol Res*. 2008 Sep;14(3):307-11.

160. Ananthanarayanan V, Deaton RJ, Amatya A, Macias V, Luther E, Kajdacsy-Balla A, Gann PH. Subcellular localization of p27 and prostate cancer recurrence:

automated digital microscopy analysis of tissue microarrays. *Hum Pathol.* 2011 Jun;42(6):873-81.

161. Wolters T, Vissers KJ, Bangma CH, Schröder FH, van Leenders GJ. The value of EZH2, p27(kip1), BMI-1 and MIB-1 on biopsy specimens with low-risk prostate cancer in selecting men with significant prostate cancer at prostatectomy. *BJU Int.* 2010 Jul;106(2):28.

162. Vis AN, Noordij MA, Fitoz K, Wildhagen MF, Schroder FH and Van der Kwast TH: Prognostic value of cell cycle proteins p27kip1 and MIB-1 and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. *J Urol* 164: 2156-2161, 2000.

163. Vis AN, van Rhijn BW, Noordij MA, Schroder FH and van der Kwast TH: Value of tissue markers p27 (kip1), MIB-1, and CD44s for the preoperative prediction of tumour features in screen-detected prostate cancer. *J Pathol* 197: 148-154, 2002.

164. Vlachostergios PJ, Karasavvidou F, Kakkas G, Kapatou K, Gioulbasanis I, Daliani DD, Moutzouris G, Papandreou CN. Lack of prognostic significance of p16 and p27 after radical prostatectomy in hormone-naïve prostate cancer. *J Negat Results Biomed.* 2012 J.

165. Revelos K, Petraki C, Gregorakis A, Scorilas A, Papanastasiou P, Tenta R, Koutsilieris M. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In Vivo.* 2005 .

166. Fleischmann A, Schlomm T, Huland H, Köllermann J, Simon P, Mirlacher M, Salomon G, Chun FH, Steuber T, Simon R, Sauter G, Graefen M, Erbersdobler A. Distinct subcellular expression patterns of neutral endopeptidase (CD10) in prostate cancer predict div.

167. Liu AY, Roudier MP, True LD. Heterogeneity in primary and metastatic prostate cancer as defined by cell surface CD profile. *Am J Pathol.* 2004 Nov;165(5):1543-56.

168. Kaur M, Verma S, Gupta R, Pant L, Singh S. CD10 expression pattern in prostatic adenocarcinoma: Elucidation of differences between Gleason's grades. *Malays J Pathol.* 2018 Apr;40(1):57-60.

169. Ferdinandusse S, Denis S, Li J, vd. (2000) Subcellular localization and physiological role of alpha-methylacyl-CoA racemase. *Journal Lipid Res:* 41,1890-6.

170. Wanders RJ, Vreken P, Ferdinandusse S, vd. Peroxisome fatty acid alpha and beta oxidation in humans: Enzymology, peroxisomal metabolite transporters and peroxisomal diseases. *Biochem Society Trans* 29:250-267,2001.

171. Ockner RK, Kaikaus RM, Bass NM (1993) Fatty acid metabolism and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: Review and hypothesis . *Hepatology* : 18: 669-76.
172. Jiang Z, Woda BA, Rock KL et al. P504S: a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25; 1397–1404.
173. Farinola MA, Epstein JI. Utility of immunohistochemistry for alpha-methylacyl-CoA racemase in distinguishing atrophic pros- tate cancer from benign atrophy. *Hum. Pathol.* 2004; 35; 1272– 1278.
174. Murphy AJ, Hughes CA, Lannigan G, Sheils O, O'Leary J, Loftus B. Heterogeneous expression of alpha-methylacyl-CoA racemase in prostatic cancer correlates with Gleason score. *Histopathology.* 2007 Jan;50(2):243-51.
175. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, et al. Alphamethylacyl- CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res.* 2002;62(8):2220–6.
176. Jain D, Gupta S, Marwah N, Kalra R, Gupta V, Gill M, Jain N, Lal S, Sen R. Evaluation of role of alpha-methyl acyl-coenzyme A racemase/P504S and high molecular weight cytokeratin in diagnosing prostatic lesions. *J Cancer Res Ther.* 2017 Jan-Mar;13(1):21-2.
177. Adley BP, Yang XJ. Alpha-methylacyl coenzyme A racemase immunoreactivity in partial atrophy of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 2006 Dec;126(6):849-55.
178. Fry EA, Mallakin A, Inoue K. Translocations involving ETS family proteins in human cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2018 Aug;5(4).
179. Liu W. DNA alterations in the tumor genome and their associations with clinical outcome in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2016;18:533–542.
180. Tello AF, Juanpere N, deMuga S, et al. Association of ERG and TMPRSS2-ERG With Grade, Stage and Prognosis of Prostate Cancer is Dependent on Their Expression Levels. *Prostate.* 2015;75:1216–1226.
181. Wang S, Zhang Q, Xu D, Pan Y, Lv Y, Chen X, Zuo Y, Yang L. Characterize the difference between TMPRSS2-ERG and non-TMPRSS2-ERG fusion patients by clinical and biological characteristics in prostate cancer. *Gene.* 2018 Dec 30;679:186-194.
182. Lee SL, Yu D, Wang C, Saba R, Liu S, Trpkov K, Donnelly B, Bismar TA. ERG Expression in Prostate Needle Biopsy: Potential Diagnostic and Prognostic Implications. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015 Aug;23(7):499-505.
183. Tsourlakis MC, Stender A, Quaas A, et al. Heterogeneity of ERG expression in prostate cancer: a large section mapping study of entire prostatectomy specimens from 125 patients. *BMC Cancer.* 2016;16:641.

184. Lee SR, Choi YD, Cho NH. Association between pathologic factors and ERG expression in prostate cancer: finding pivotal networking. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Sep;144(9):1665-1683.
185. Nie L, Pan X, Zhang M, Yin X, Gong J, Chen X, Xu M, Zhou Q, Chen N. The expression profile and heterogeneity analysis of ERG in 633 consecutive prostate cancers from a single center. *Prostate*. 2019 Jun;79(8):819-825.
186. Darnel AD, LaFargue CJ, Vollmer RT, Corcos J, Bismar TA. TMPRSS2-ERG fusion is frequently observed in Gleason pattern 3 prostate cancer in a Canadian cohort. *Cancer Bio Ther*. 2009; 8:125–130.
187. Fine SW, Gopalan A, Leversha MA, Al-Ahmadie HA, Tickoo SK, Zhou Q, Satagopan JM, Scardino PT, Gerald WL, Reuter VE. TMPRSS2-ERG gene fusion is associated with low Gleason scores and not with high-grade morphological features. *Mod Pathol*. 2010 Oct;23(10):13.
188. Minner S, Enodien M, Sirma H, et al. ERG Status Is Unrelated to PSA Recurrence in Radically Operated Prostate Cancer in the Absence of Antihormonal Therapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5878–5888.
189. Mosquera J, Mehra R, Regan MM, et al. Prevalence of TMPRSS2-ERG Fusion Prostate Cancer among Men Undergoing Prostate Biopsy in the United States. *Clin Cancer Res*. 2009;15:4706–4712.
190. García-Perdomo HA, Chaves MJ, Osorio JC, Sanchez A. Association between TMPRSS2:ERG fusion gene and the prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol*. 2018;71(4):410–419.

8.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Gülhan

Soyadı: Özdemir

Doğum Yeri ve Tarihi: Kırıkkale, 14.03.1989

Eğitimi:

İlköğretim: 1995-2003, Tınaz İlköğretim Okulu, Kırıkkale

Ortaöğrenim: 2003-2007, Kırıkkale Fen Lisesi, Kırıkkale

Yüksek Öğretim: 2007-2013, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Uzmanlık Eğitimi: 2015-Devam ediyor, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Mesleki Deneyimi:

Pratisyen Hekimlik: Ekim 2013- Aralık 2013, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kırıkkale

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Patoloji Dernekleri Federasyonu
Ankara Patoloji Derneği

SSCI/SCI Harici Uluslararası Atıf İndekslerine (PubMed, MedScape, BioMed vb) Giren Yayınlar:

- 1) Balci M, Ozdemir G. Differential Expression of EGFR-1, MMP-3, and MMP-9 in Spontaneous Abortions, Induced Abortions, and Tubal Pregnancies. Turk Patoloji Derg. 2019;35(1):1-8.
- 2) Devrim T, Atac F, Altunkaya C, Ozbek A, Ozdemir G, Eryol M. Rare Plasmacytoid Urothelial Carcinoma of the Bladder: Two Case Reports. Urol J. 2019 Feb 21;16(1):86-88.

Ulusal Kongre Bildirileri:

- 1) Özdemir G., Özbek A., ve Atasoy P. (Kasım 2017) Memede izole bir kist hidatik olgusu. (Poster Bildirisi). 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Türkiye.

- 2) Özdemir G., Eryol M., ve Atasoy P. (Kasım 2017) Memede tüberküloz tanısı alan bir idiyopatik granülomatöz mastit olgusu. (Poster Bildirisi). 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Türkiye.
- 3) Özbek A., Atasoy P., Özdemir G. ve Eryol M. (Kasım 2017) Prostatın küçük hücreli karsinomu, olgu sunumu. (Poster Bildirisi). 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Türkiye.
- 4) Özbek A., Atasoy P., Eryol M. ve Özdemir G. (Kasım 2017) Nadir bir olgu: primer iskelet kası tutulumu gösteren diffüz büyük B hücreli lenfoma. (Poster Bildirisi). 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Türkiye.
- 5) Eryol M., Devrim T., Balcı M., Özbek A. ve Özdemir G. (Kasım 2017) Endometrial biyopsi materyalinde nadir bir olgu: malign mikst müllerian tümör. (Poster Bildirisi). 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya, Türkiye.
- 6) Özdemir G., Altunkaya C. ve Balcı M. (Ekim 2018) Ektopik peritoneal desiduozis: olgu sunumu. (Poster Bildirisi). 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara, Türkiye.
- 7) Eryol M., Aydemir M., Özdemir G. ve Atasoy, P. (Ekim 2018) Memenin invaziv apokrin karsinomu, olgu sunumu. (Poster Bildirisi). 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara, Türkiye.

Katıldığı Ulusal Bilimsel Kongre, Kurslar ve Akademik Sertifikalar:

- 1) 7. Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara 18-19 Şubat 2017 ve 18-19 Mart 2017.
- 2) 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya 15-18 Kasım 2017.
- 3) Nöropatoloji Kursu, 27. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya 15 Kasım 2017.
- 4) Servikal Sitolojinin A'sı, B'si; ama C'si değil, Servikal Sitoloji Kursu, Sitopatoloji Derneği, Ankara 13 Ocak 2018.
- 5) 7. Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara 17-18 Şubat 2018, 14-15 Nisan 2018.
- 6) Jinekopatoloji Kursu, Olgular Eşliğinde Jinekopatolojide Merak Edilenler, Anadolu Patoloji Derneği, Trabzon 31 Mart 2018.
- 7) Çekinmeye gerek yok, aslında sitoloji kolay bir şeydir, Temel Sitoloji Kursu, Sitopatoloji Derneği, Ankara 29 Eylül 2018.
- 8) 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara 27-30 Ekim 2018.
- 9) Gastrointestinal Sistem Patolojisi Kursu, 28. Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara 30 Ekim 2018.
- 10) 8. Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara 23-24 Şubat 2019, 13-14 Nisan 2019.
- 11) Kemik İliği Patolojisi Kursu, Türk Patoloji Derneği, Edirne 27 Nisan 2019.
- 12) Yumuşak Doku Tümörleri Kursu, Çukurova Patoloji Derneği, Adana 11 Mayıs 2019.