

**T.C**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LOKALİZE PROSTATİK ADENOKARSİNOMDA TÜMÖR VOLÜMÜ (TV), NON-  
TÜMÖR VOLÜMÜ (NTV), TV/NTV, FİBRONEKTİN DAĞILIMI,  $\beta$ hCG VE PSA  
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**DR. AYLİN ŞAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. HANDAN ÖZDEMİR**

**ANKARA, 2005**

“Tekrar hayata gelseydin hangi mesleği seğerdin?” sorusuna cevabım “ Eğer tekrar doktor olmak isteseydim uzmanlık sınavında tekrar patoloji seğerdim” derim. Patoloji; dikkatli, alçak gönüllü, gereğinde aslan gibi cesaretli, çok yönlü, yeniliklere açık olmayı, sözünün arkasında durmayı, kendi sınırını bilmeyi öğretir. Şu anda hayatımı gözden geçirdiğimde benim için Başkent Patoloji bölümünden daha doğru bir yer olamazdı diyorum. Uzmanlık eğitimi süresi boyunca bana bilgisini ve tecrübesini aktaran, yol gösterici sayın hocalarım;

Prof. Dr. Yücel Güngen,

Prof. Dr. Beyhan Demirhan,

Prof. Dr. Bülent Celasun,

Doç. Dr. Handan Özdemir,

Doç. Dr. Banu Bilezikçi,

Yrd. Doç. Dr. Ünser Arıkan,

Uzm. Dr. Özlem Özen,

Uzm. Dr. Nihan Haberal,

Uzm. Dr. Hakan Aydın’a

Tez çalışmamda desteği olan;

B.Ü.T.F. Patoloji AD öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Handan Özdemir ve Prof. Dr. Beyhan Demirhan’a

B.Ü.T.F. Üroloji AD öğretim üyesi sayın Uzm. Dr. Ayhan Dirim’e

Tüm çalışma arkadaşlarıma ve kader ortağım Pınar Uyar’a,

Kalben yanımda olan aileme ve tüm sevdiklerime

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Aylin Şar

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1 - 2
GENEL BİLGİLER.....	3 - 25
• Prostat Adenokarsinom .....	3 - 8
• Grade.....	9 – 13
• Prostat Adenokarsinom Varyantları.....	14 - 16
• Prostat Adenokarsinom Prognostik Faktörleri.....	16 - 22
• Prostat-Spesifik Antijen (PSA).....	19 – 20
• Beta- İnsan Koryonik Gonadotropin.....	22 - 23
• Fibronektin.....	23 - 25
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26 - 30
SONUÇLAR.....	30 - 32
TARTIŞMA.....	33 - 35
ÖZET.....	36 - 37
KAYNAKLAR.....	38 - 49

## GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat karsinomu erkeklerde en sık izlenen tümörlerden bir tanesi olup, popülasyonda kansere bağlı ölümlerin %10'unu meydana getirir (1). Tümörün gelişiminde hormonal faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir (2). Ancak sigara, çevresel faktörler gibi bilinen diğer etyolojik faktörler ile ilgisi gösterilememiştir. Vakaların büyük çoğunluğu tanı aldığı 50 yaşından büyüktür. Ancak nadir olmakla birlikte çocuklarda ve adolesanlarda da bildirilmiştir (3,4).

Yıllardır prostat glandının tümör açısından incelenmesi için kullanılması gereken methodlar tartışmalı olarak uygulanmıştır. Yapılan bazı çalışmalar, glandın tümünün örneklenmesinin ve prostat volümü ile tümör volümünün (TV) hesaplanmasının prostat karsinomu tanısında ve hastanın prognozunun tayininde en iyi method olduğunu bildirmiştir (5,6). Ancak bazı çalışmalar hepsinin örneklenmesinin gereksizliğini savunmaktadır (7).

Prostatik spesifik antijen (PSA) undiferansiye prostat adenokarsinomları dışında tüm prostat tümörlerinde salgılanmaktadır (8). Prostat karsinomlarında, normal prostat dokusundan salgılanan PSA'dan ortalama 10 kat daha fazla saptanır (9). Hafif serum PSA yüksekliği aynı zamanda nodüler hiperplazilerde, prostat infarktlarında ve prostatitlerde de izlenmektedir (10,11).

HCG normal olarak plasenta tarafından üretilir. Pankreas, akciğer ve mide karsinomlarını da içeren çeşitli solid tümörlerin  $\beta$ hCG ürettikleri gösterilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda; hCG'nin özellikle mide, karaciğer, meme ve akciğer karsinomları ile böbrek ve mesaneyi de içeren genitouriner tümörler gibi nontrofoblastik neoplazmlarda sanılandan daha fazla salgılandığı bildirilmektedir (13). Germ hücre dışı malignitelere  $\beta$ hCG pozitifliğinin önemi son yıllara kadar bilinmemekte iken, yapılan çalışmalarda  $\beta$ hCG varlığının radyoterapiye kötü

cevap ve mesanenin değişici epitel karsinomunda ise kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14). Aynı zamanda  $\beta$ hCG'nin kolonik karsinomlarda biyolojik marker olarak prognostik öneme sahip olduğu saptanmıştır (16) .

Fibronektin (FN) ekstrasellüler matriksin bir glikoproteini olup, kanser dokusunda yeniden yapılanma gösterir (17). Normalde FN; bronş, mesane, prostat, tiroid ve meme, mide ve kolonda epitelyal ve glandular yapıların bazal membranlarda lokalize olarak izlenir (18). FN'nin kanser invazyondaki lokalizasyonunu saptamak için, normal dokudaki hangi hücrelerin FN sekresyonundan sorumlu olduğunu saptamak gereklidir.

Bu çalışmanın amacı prostat karsinomlarında tümör volümü (TV), non-tümöral prostat volümü (NTV) ve TV/NTV ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemek ve PSA, FN ile  $\beta$ hCG ekspresyonunun prognostik önemini irdelemektir.

# GENEL BİLGİLER

## PROSTAT ADENOKARSİNOM

### KLİNİK

Prostat adenokarsinomlar, tüm malign prostat tümörlerinin %95'ini oluşturmaktadır.

#### *Epidemiyoloji*

Dijital rektal inceleme, serum PSA ve transüretal ultrasonografi tanısal yöntemlerinin gelişmesi ile son dekadlarda prostatik adenokarsinom insidansı dramatik olarak artmıştır. Mortalite nedenlerinden akciğer kanseri, kalp hastalığı yerini ilerleyen yaş ile birlikte prostatik adenokarsinom almıştır (19). Prostatik adenokarsinom tanısı almış erkeklerin yaklaşık %75'i 65 yaş ve üzeri olmakla birlikte; genç erişkin, çocukluk ve adölesan çağda da geliştiği bildirilmiştir (20). Ancak görülme sıklığı yaş ve örnekleme sayısına bağlı olarak etkilenmektedir (21). Postmortem incelemelerde %15-75 arasında insidental olarak prostat adenokarsinomu bildirilmiştir.

#### *Risk faktörleri*

Aile öyküsü, yağlı beslenme, alkol, sigara içimi, hormon, seksüel aktivite, mesleki maruziyet, iyonize radyasyon, venereal hastalıklar, Herpes virus tip 2, Sitomegalovirüs, benign prostatik hiperplazi ve prostatik intraepitelyal neoplazi prostatik adenokarsinom gelişiminde risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür. Ancak, sigara içimi, mesleki maruziyet, seksüel aktivite, herpes virus tip ve sitomegalovirüs ile ilgili kesin bilgi yoktur (19).

#### *Bulgular ve Semptomlar*

Prostatik adenokarsinomun spesifik semptomu yoktur. Nodüler hiperplaziyi taklit eden üriner obstrüksiyona neden olmasına rağmen klinik olarak sessiz seyreder. Kanserın çoğunlukla ilk bulgusu servikal lenf nodu ve kemik gibi organlara metastazı olabilir (22).

### ***Tanı İçin Doku Örneklemeye Yöntemleri***

Örneklemede kor biyopsi, transüretal rezeksiyon (TUR), prostatik enükleasyon ve radikal prostatektomi yöntemleri kullanılır.

Kor biyopsi 1980'lerin sonunda kullanılmaya başlanan prostat örneklemesinde yeni bir yöntemdir. Kullanılan iğne kalınlıklarının incilmesi ile birlikte biyopsi sonrası enfeksiyonun ve hemorajinin belirgin derecede azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca örneklerde daha az sıkışma artefaktı olduğu görülmüştür. Kalınlığının azalması ile de tanı amacıyla alınan prostat dokusunun miktarı azalmaktadır (22).

TUR spesimeni transizyonel zon, üretra, periüretal bölge, mesane boynu ve anterior stromadan oluşmaktadır. TUR sonrası yapılan radikal prostatektomilerin yer aldığı çalışma ile rezeksiyonun santral veya periferal zonları kapsamadığı ve transizyonel zonun tümünün örneklenmediği anlaşılmıştır. İyi diferansiye adenokarsinomlar, TUR spesimeninde insidental olarak saptanabilirken, az diferansiye adenokarsinomlar, periferal zondan transizyonel zona doğru invazyon gösterdiğinden dolayı bu vakalarda TUR spesimenin büyük çoğunluğunu tümör oluşturabilmektedir (23).

TUR spesimeninin optimal olarak değerlendirilebilmesi için ilk 30g doku için altı kaset ve geri kalan doku her bir 10g'lık doku için ise birer kaset örnekleme yapılması gereklidir (6).

Prostat adenokarsinomlarda tedavi seçimi vakadan vakaya değişiklik göstermekle birlikte sıklıkla ilk seçenek olarak radikal prostatektomi yapılmaktadır. Radikal prostatektomilerde retropubik ve perineal olmak üzere iki ana cerrahi yaklaşım vardır. Retropubik radikal prostatektomi cerrahi sırasında lenf nodu biyopsisine olanak vermesi bakımından perineal prostatektomi yöntemine göre daha avantajlıdır. Bunun yanısıra yüksek grade'li ve yaşlı hastalarda hiç radikal prostatektomi yapılmadan adjuvan tedavi ile takip edilmektedir (24).

Radikal prostatektomi spesimenin tümünün incelenmesi patolojik evreyi etkilemektedir (25).

Haggman ve ark. cerrahi sınırdaki tümör invazyonu varlığını saptama açısından sınırlı örnekleme yapılan bir grup hasta ile total örnekleme yapılan diğer bir grubu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada sınırlı örneklemede cerrahi sınır invazyonu %12 olarak saptanırken; bu oran total örnekleme yapılan vakalarda %59'a kadar artış göstermiştir (19). Klinik evre 2 adenokarsinomların prostat dışına yayılımının saptanması örnekleme sayısı ile direkt olarak ilişkilidir (5). Radikal prostatektomi spesimenlerin hazırlanışı ve raporlanması ile ilişkili değişik protokoller uygulamaktadır. Ancak, dokunun tümünün örneklenmesi ile tümörün oryantasyonu, pozitif cerrahi sınırı, prostat dışına yayılımı, seminal vezikül invazyonu, tümör volümü ve tümör grade'i daha doğru ve net olarak saptanacağından dolayı radikal prostatektomi vakalarında özellikle bu yöntemin yapılması gerektiğini savunanlar vardır (6).

## **PATOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **MAKROSKOPİ**

Prostatik adenokarsinomun makroskopik olarak tanınması zordur. Prostat adenokarsinomları multifokal nitelikte olup, özellikle periferik zonlarda yerleşim gösterirler (23). Makroskopik olarak izlenebilen tümörler en az 5 mm çapında ve sarı-beyaz görünümde olup, stromadaki dezmoplazi nedeniyle sert kıvamdadır. Bazı tümörler ise süngerimsi prostat dokusu içinde sarı renkli granüler lezyonla şeklinde izlenir. Bu görünüm tüberküloz, akut ve kronik prostatitler ve granümatöz prostatitler ile karışabilmektedir (19).

### **MİKROSKOPİ**

Prostatik adenokarsinomlar sıklıkla küçük asinerlerin bir veya daha fazla patternde infiltrasyon göstermesi ile karakterizedir. Tanı, yapısal ve sitolojik bulguların bir arada görülmesi ile konulmaktadır (19).



***Prostat Adenokarsinom Tanısı İçin Gerekli Histolojik Yapısal Bulgular:***

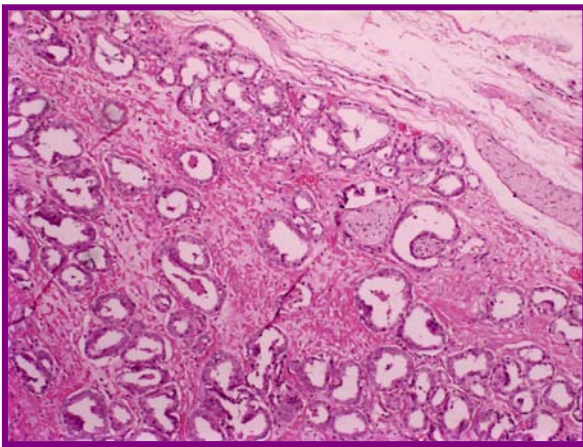
- Karsinomatöz asinerlerin düzensiz şekilde infiltrasyon göstermesi
- Asinilerin stromada kas liflerini yarararak infiltrasyon göstermesi
- Asinilerin birbirine olan mesafenin değişken olması
- Stromada genç kollajen liflerin artması
- Stromada bazen dezmoplazinin olması

***Prostat Adenokarsinom Tanısı İçin Gerekli Sitolojik Bulgular:***

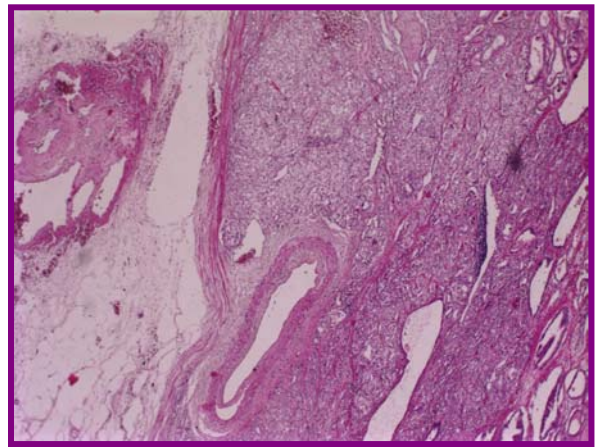
- Karsinom hücrelerinde nükleusta büyüme ve nükleol belirginliği,
  - Asinilerde bazal hücre tabakasının izlenmemesi
- ile karakterize olup çevredeki basık stromal hücreler, bazal hücreleri taklit edebilir.

***Prostat Adenokarsinom Tanısında Diğer Desteleyici Histolojik Bulgular:***

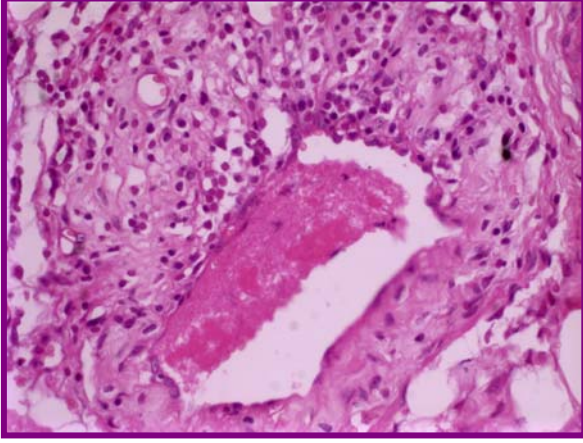
- Adenokarsinomda perinöral invazyon
- Asini lümenlerinde musin bulunması
- Asini çevresinde yarıklanmaların olması



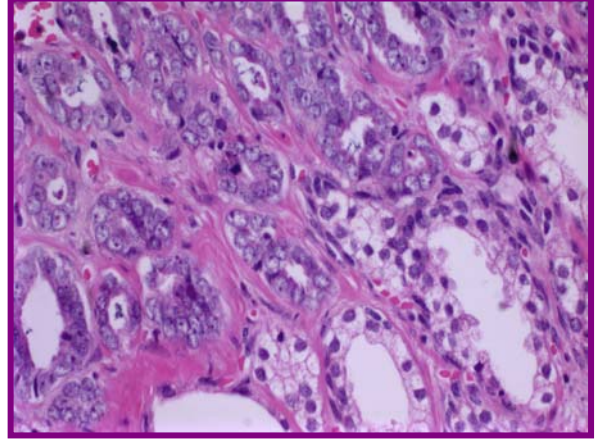
**Resim1** : Prostat adenokarsinom kapsül invazyonu (HE, 100)



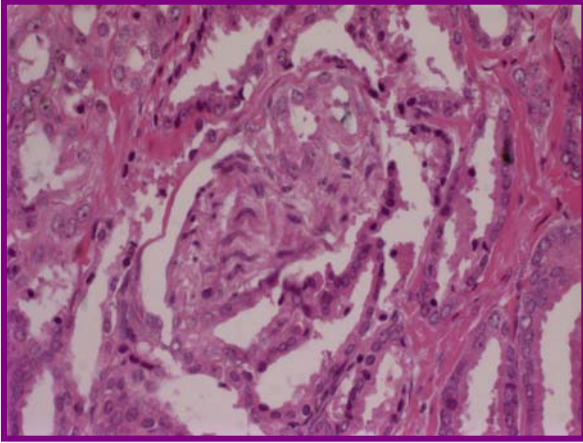
**Resim 2** : Prostat dışı yayılım gösteren Gleason grade 5 adenokarsinom (HE, 40)



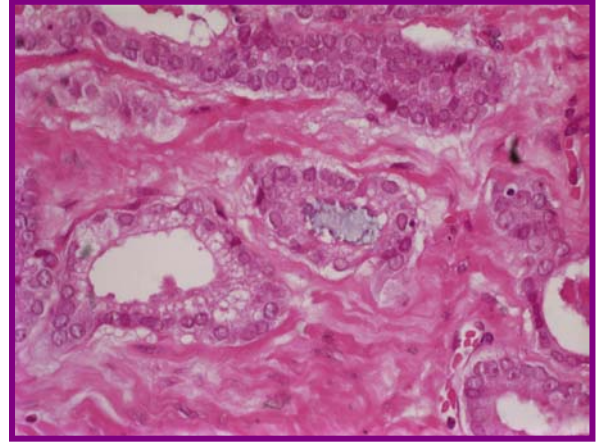
**Resim 3** : Prostat adenokarsinom vasküler invazyon (HE, 400)



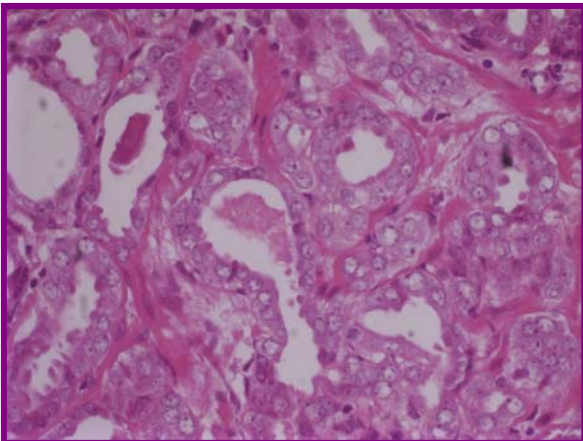
**Resim 4** : Benign prostat glandları arasına infiltre eden karsinomatöz glandlar (HE, 400)



**Resim5** : Prostat adenokarsinom perinöral invazyon (HE, 400)



**Resim6** : Musin üreten prostat adenokarsinom glandı (HE, 400)



**Resim7** : Nükleol belirginliği gösteren karsinom glandı (HE, 400)

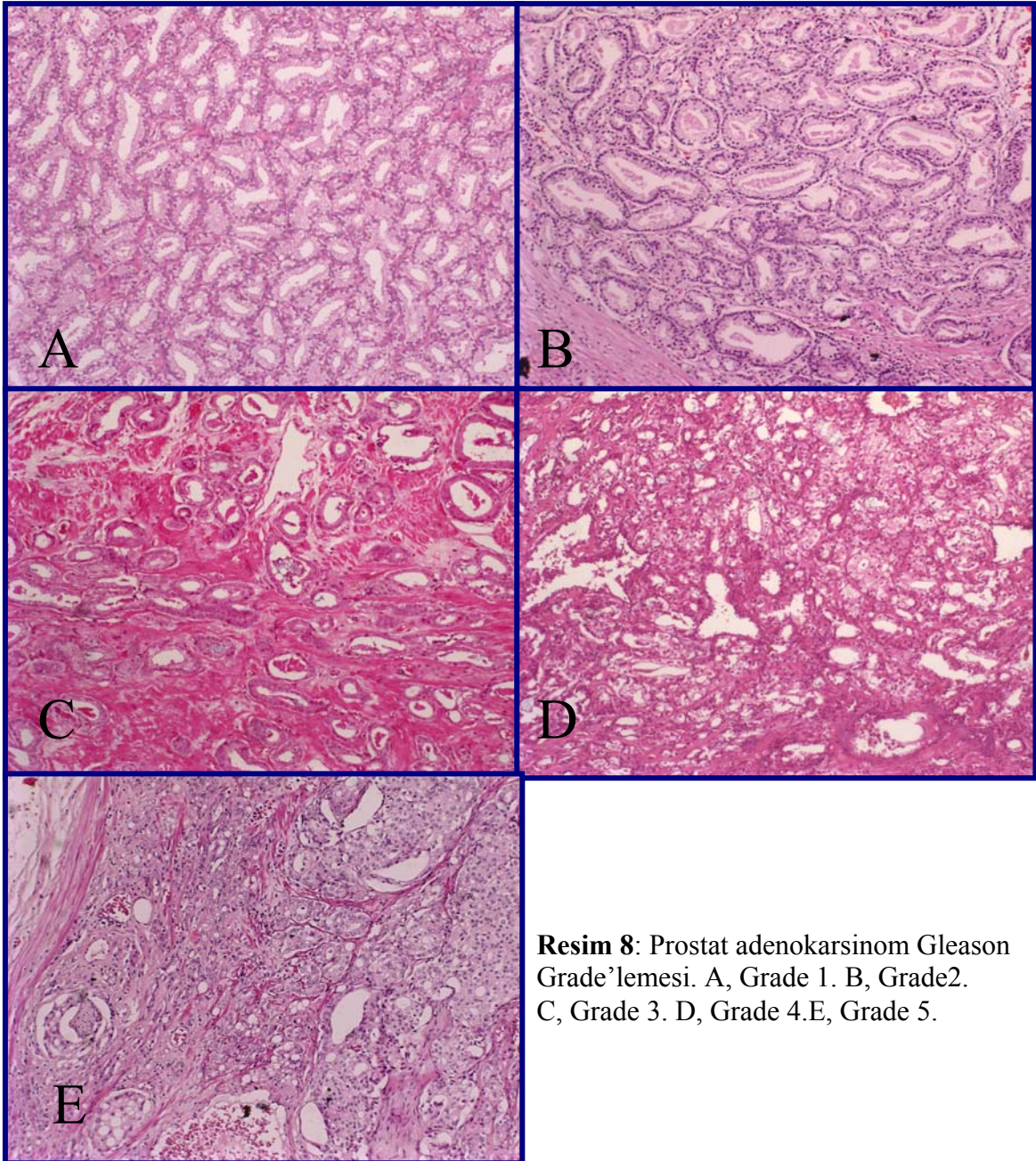
## GRADE

Prostatik adenokarsinomun güçlü prognostik faktörlerinden biri histolojik grade'lemedir. Gleason (26), Mostofi (WHO)(27), Broders (28) ve M.D Anderson Cancer Center (29), Böcking (30) Gaeta (31) ve Helpap (32) popüler grade'leme sistemlerinden bir kaçıdır. Patologlar arasında grade'lemede farklılıkların olması, universal grade'lemenin olmaması nedeniyle sorunlar yaşanmaktadır. Tedavi sonrası adenokarsinomada histolojik değişiklikler görülebildiğinden dolayı grade'lemede farklılıklar izlenebilmektedir (19).

Bir çok merkezde mikroskopik grade'leme sistemi olarak Gleason grade'i kullanılmaktadır. Grade'lemede; küçük büyütmede tümörün glandüler farklılaşması ve büyüme paterni ile stroma ile olan ilişkisi temel alınmıştır (Tablo 1). Baskın tümör paterni 1'den 5'e kadar grade'lenir (Resim 8) ve ikinci baskın tümör grade'i ile toplanır. Sonuç Gleason skor olarak belirtilir (26). Gleason skorlamada primer ve sekonder grupların birleşmesi ile dokuz farklı grup oluşmaktadır (skor 2-10).

Üropatologlar ve genel patologlar arasındaki gözlemciler arasındaki farklılıklar Gleason grade'lemesinde kabul edilebilir seviyededir (33,34).



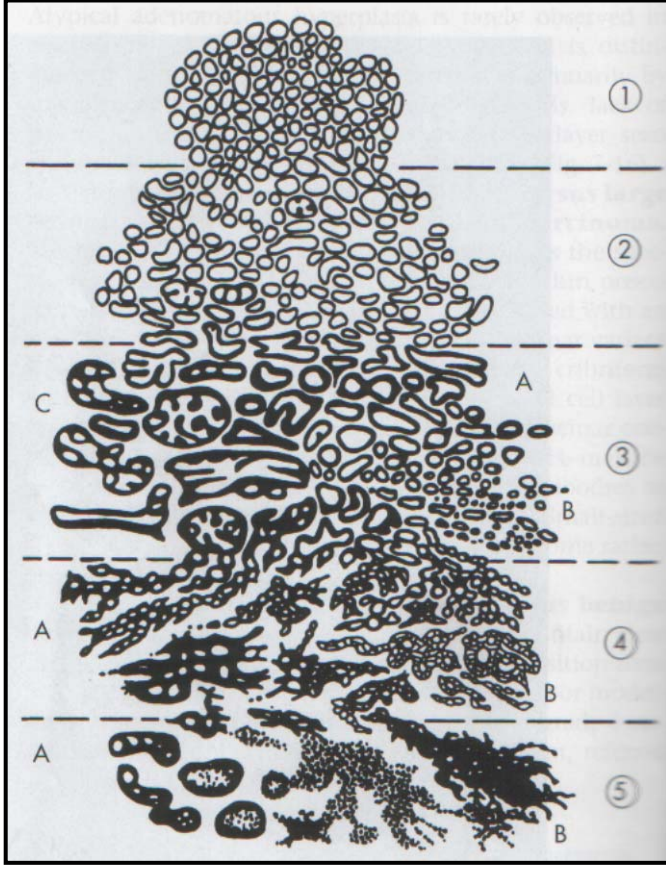


**Resim 8:** Prostat adenokarsinom Gleason Grade'lemesi. A, Grade 1. B, Grade2. C, Grade 3. D, Grade 4.E, Grade 5.

**Tablo 1: Prostatik Adenokarsinomda Gleason Grade'leme Sistemi: Histolojik Pattern**

Pattern	Periferal sınır	Stromal invazyon	Glandların görünümü	Glandların büyüklüğü	Yapısal özellikler	Sitoplazma
1	Sınırlı, itici tarzda	Minimal	Basit, yuvarlak, monoton	Orta, düzenli	Sırt sırta vermiş, kümeleşmiş yuvarlak kitle	Benign epitel gibi
2	Daha az sınırlı, erken infiltratif	Hafif	Basit, yuvarlak, bazılarının değişikliği	Orta, daha az düzenli	Daha gevşek kümeleşmiş yuvarlak kitle	Benign epitel gibi
3A	Infiltratif	Belirgin	Açılanma ve değişikliği	Orta-büyük	Değişen kümeleşen derecede düzensiz kitle	Daha bazofilik
3B	Infiltratif	Belirgin	Açılanma ve değişikliği	Küçük	Değişen kümeleşen derecede düzensiz kitle	Daha bazofilik
3C	Düzgün, yuvarlak	Belirgin	Papiller ve kribriform	Düzensiz	Yuvarlaktan uzamış şekilde kitle	Daha bazofilik
4A	Düzensiz infiltrasyon	Belirgin	Mikroasiner, papiller ve kribriform	Düzensiz	Zincirler, kordonlar şeklinde birleşen kitle	Koyu
4B	Düzensiz infiltrasyon	Belirgin	Mikroasiner, papiller ve kribriform	Düzensiz	Zincirler, kordonlar şeklinde birleşen kitle	Şeffaf
5A	Düzgün, yuvarlak	Belirgin	Komedokarsinom	Düzensiz	Yuvarlaktan uzamış şekilde kitle	Değişken
5B	Düzensiz infiltrasyon	Belirgin	Gland lümenleri seçilemez şekilde	Düzensiz	Birleşen kordonlar ve kitleler	Değişken

Gleason grade'leme sisteminin başarılı olmasındaki faktörler; (1) morfoljik veya histolojik modeller olmadan asiner farklılaşmaya göre histolojik patternin belirlenmesi; (2) histolojik patternin basitleştirilmiş ve standardize edilmiş örnek çiziminin olması (Resim 9); (3) prospektif bilgilerle desteklenmesi; (4) diğer grade'leme sistemlerinden farklı olarak tümör heterojenitesini primer ve sekonder patternlerinin tanımlanmasına izin vermesinden dolayıdır.



Gleason kendi çalışmasında adenokarsinomların %50'sinden fazlasında iki veya daha fazla sayıda pattern olduğunu belirtmiştir (35). Aihara ve ark. ise tümü örneklenmiş 101 prostatektomi spesimeninde; adenokarsinomların %50'inden fazlasında en az üç farklı grade'de patern olduğunu saptamıştır. Ayrıca, kanser volümü arttıkça grade sayısının da arttığını, yüksek grade'li adenokarsinomların iyi ve orta

**Resim 9 : Gleason Gradelemesinin Şeması**

diferansiye adenokarsinomların içinde yer aldığını belirtmiştir (36).

#### ***Grade'lemenin Klinik Önemi:***

Grade; hastanın gidişatı ile ilişkili tümörün biyolojik davranışını belirleyen en önemli faktörlerden biridir (37). Grade ile tümörün evresi, invazyon riski ve metastaz potansiyeli arasında korelasyon mevcuttur (37). Grade; tedaviye karar vermede etkili olan hastanın yaşı, klinik stage'i, serum PSA seviyesi gibi diğer prognostik faktörlerden biridir. Rekürens ve sağkalım ile grade arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır (19). Humphrey ve ark. Gleason skorunun prostatektomi sonrası rekürensi tahmin etmede güçlü bir faktör olduğunu belirtmektedir (38). Ayrıca TUR ve prostatektomi spesimenlerinde Grade ile tümör volümü arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (20,39). McNeal ve ark. düşük grade'li



adenokarsinomların nadiren 1cm<sup>3</sup> 'ten büyük olduğunu; ancak, yüksek grade'li adenokarsinomların ( patern 4 ve 5 ) ise çoğunlukla 1cm<sup>3</sup> 'ten büyük olduğunu bildirmişlerdir (39).

Adenokarsinomda yüksek PSA seviyesi; yüksek grade, geniş hacim ve ileri evre ile ilişkilidir. Gleason skoru 7 ve 7'den büyük olan veya %30'dan daha fazla oranda Gleason grade 4 ve 5 paterni gösteren prostat adenokarsinomu olan hastalarda serum PSA seviyesi daha yüksektir (37).

Blackwell ve ark. serum PSA değeri ile birlikte tümör ve gland volümü kombine edildiğinde patolojik stage ve tümör grade'inin güvenilirliğinin arttığını saptamıştır. İyi ve orta diferansiye adenokarsinomlarda tümör hücreleri, az diferansiye adenokarsinomlardaki tümör hücrelerinden daha fazla oranda PSA üretmektedir. Ancak, az diferansiye adenokarsinomlarda tümör volümünün büyük olması ve normal prostatın yerini alması nedeniyle serum PSA değeri yüksek bulunmaktadır (19).

Grade, patolojik stage içinde yer alan prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu metastazı ve kemik metastazı ile ilişkilidir (19,37,38). Bazı araştırmacılara göre Gleason skoru 8 ve daha büyük olan olgularda lenf nodu metastaz riski yüksektir (40).

Transizyonel zondan gelişen adenokarsinomlar, periferel zondan gelişen tümörlere oranla daha iyi diferansiye olup düşük grade gösterirler ve klinik olarak daha iyi gidişlidirler (37).

## **PROSTATİK ADENOKARSİNOM VARYANTLARI**

### ***Duktal Karsinom***

Periüretral prostatik duktuslardan gelişen, duktus ve duktular sisteme yayılan tümörün papiller ve kribriform olmak üzere iki yapısal paterni vardır (41). Prognozu adenokarsinomdan farklı değildir (42).

***Musinöz Karsinom:***

Tümörün %25'ini veya daha fazla oranını kaplayan intra ve ekstrasellüler musin oluşturmaktadır (43). Musinöz karsinom metastaz paterni prostatik adenokarsinom ile benzer nitelikte olup prostatik adenokarsinomun diğer formlarından daha az agresif ve daha düşük stajetedir (44).

***Yüzük Hücreli Karsinom:***

%25 veya daha fazla oranda yüzük hücrelerinden oluşan tümör olup bazı yazarlar tarafından bu oran %50 olarak kabul edilmektedir (45). Bugüne kadar bildirilen tüm vakalarda klinik stage yüksek bulunmuştur (46).

***Sarkomatoid Karsinom:***

Karsinosarkoma ile sinonim kullanıldığı gibi, sarkomatöz farklılaşma gösteren epitelyal tümör olarak da tanımlayan yazarlar vardır (47-50). Sarkomatoid karsinom ile karsinosarkom ayırımı yapmak zor ve klinik olarak önemli değildir. Epitelyal komponent daha çok skuamöz özellikler içerir (51). Sarkomatöz komponent ise iğsi hücrelerin olabileceği gibi, kemik, kıkırdak veya çizgili kas gibi heterolog elemanlar da içerebilmektedir. Prognostik olarak kötü seyirli tümörlerdir (52).

***Nöroendokrin Özellikler Gösteren Adenokarsinom:***

Bazı prostat adenokarsinomları, tipik veya atipik karsinoid morfojisine benzemektedirler (53,54). Bu tümörlerde prostat gland orjinli alanlar PSA ve PAP ile kuvvetli pozitif boyanma göstermektedir (53,54). Aynı neoplazmda paneth hücre benzeri ve küçük hücreli tip gibi farklı formda nöroendokrin farklılaşma birarada izlenebilir (55). Nöroendokrin farklılaşma gösteren prostat adenokarsinomların prognozu kötüdür (56,57).



***Skvamöz ve Adenoskuamöz Karsinom:***

Adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ile tipik asiner karsinomun kombinasyonundan oluşmakta ve pür skuamöz hücreli karsinoma göre daha nadirdir (58). Prostat skuamöz hücreli karsinomu diğer organlarda benzer morfolojide olup keratinizasyon yapan, keratin incileri olan, düzensiz skuamöz hücre kümelerinden oluşmaktadır. Keratinize skuamöz hücreli karsinom periüretal duktuslardan gelişmektedir (59). Tedavi almaksızın ortalama sağkalım süresi 14 ay olan agresif tümördür (60).

***Adenoid Bazal Hücreli Tümör:***

Bazı yazarlar tarafından tükrük bezinin adenoid kistik karsinomu ile analog olarak kabul edilmektedir (61,62). Vaka sayısı az olduğundan dolayı hastalığın progresyonu ile ilgili net yorum yapılamamaktadır (63).

***Bazaloid Karsinom:***

Üst gastrointestinal kanal bazaloid skuamöz hücreli karsinom ile anal kanal bazaloid karsinoma benzer morfolojide çok agresif ve nadir tümördür (64). Yüksek Ki-67 indeksi ve bcl-2 ekspresyonu ile adenoid bazal hücreli tümörden ayırımı kolaydır (65).

***Tübülökistik Şeffaf Hücreli Adenokarsinom:***

Kadın genital traktın mülleryan tip şeffaf hücreli adenokarsinomuna benzeyen, nadir görülen prostat karsinomudur (66).

***Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom:***

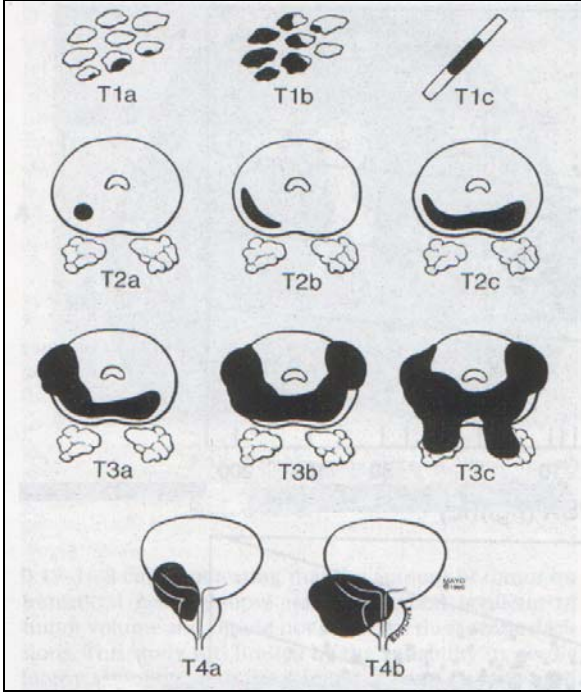
Histolojik olarak nazofaringeal lenfoepitelyoma analogu olan bu tümör literatürde bir olgu bildirilmiştir (67).

## PROSTATİK ADENOKARSİNOM PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ

**Klinik stage:** Önemli prognostik faktörlerden biridir. Klinik ve patolojik evrelemeye göre erken prostatik adenokarsinom, palpable ve nonpalpable tümörler diye iki gruba ayrılmaktadır (68,69). Günümüzde TNM (Resim 10) ve American evreleme sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2 : Prostatik Adenokarsinom Evrelemesi**

	Amerikan	TNM
<b>Nonpalpable tümörler</b>		
TUR spesimenin $\leq$ %5'ini kaplayan tümör	A1	T1a
TUR spesimenin $>$ %5'ini kaplayan tümör	A2	T1b
Biyopside saptanan tümörler	B0	T1c
<b>Kapsül ile sınırlı klinik olarak palpable tümörler</b>		
$\leq$ Bir lobun yarısı	B1	T2a
$>$ Bir lobun yarısı	B1	T2b
Her iki lob	B2	T2c
<b>Tümörün lokal kapsül dışı uzanımı</b>		
Unilateral	C1	T3a
Bilateral	C1	T3b
Seminal vezikül invazyonu	C2	T3c
Mesane boynu, rektum veya eksternal sfinkter tutulumu	C2	T4a
Levator kas veya pelvik invazyon	C2	T4b
<b>Metastatik kanser</b>		
Bölgesel tek lenf nodu, en büyük çap $\leq$ 2 cm	D1	N1
Bölgesel tek lenf nodu, 2-5 cm, veya bölgesel multiple lenf nodu, $\leq$ 5 cm	D1	N2
Bölgesel tek lenf nodu, $>$ 5 cm	D1	N3
Uzak metastaz	D2	M1
Bölgesel olmayan lenf nodu	D2	M1a
Kemik(ler)	D2	M1b
Diğer bölgeler	D2	M1c



**Resim 10: TNM sınıflamasının şematik görünümü**

**Patolojik stage:** Tümörün prostatik kapsülü, seminal vezikül ve lenf nodu invazyonu ile ilişkilidir (70). Araştırmalar sonucunda kapsül invazyonu ile tümörün grade'i, volümü ve rekürensisi arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur (71). Tümör invazyon seviyesi ve kapsül invazyonu ile grade, tümör volümü, tümörün rekürens oranı arasında direkt ilişki saptanmıştır (70).

**Mikroskopik grade:** Klinik veya patolojik stage'leme ile mikroskopik grade arasında korelasyon mevcuttur (72). Gleason skor 7 olan olgularda grade 3+4 ile grade 4+3 arasında önemli prognostik farklılık bulunmamıştır (73). Tümörde üçüncü Gleason paterni var ise raporda belirtmenin faydalı olacağı konusunda vurgu yapılmaktadır (74).

**Cerrahi sınır:** Klinik stage A ve B olan prostat adenokarsinomu tanısı olan 500 retropubik prostatektomi materyallerinde yapılan çalışmada cerrahi sınır pozitif olan vakalarda

progresyonun olduğu saptanmıştır (75). Pozitif cerrahi sınır, tümör progresyon riskinin arttığını gösteren prognostik faktörlerdendir (76,77).

**Tümör volümü:** Gleason grade, kapsüler tutulum, seminal vezikül invazyonu pozitif cerrahi sınır ve lenf nodu metastazı ile tümör volümü arasında korelasyon mevcuttur (5). Organa sınırlı adenokarsinomlarda, tümör volümü temel alınarak prognostik indeks oluşturmuşlardır. Bu indekse göre V1: kanser 1 cm<sup>3</sup>'ten küçük; V2: kanser 1-5 cm<sup>3</sup>; V3: kanser 5 cm<sup>3</sup>'ten büyük olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu prognostik indeksin amacı her hastanın progresyonu ile ilgili bilgiye en doğru şekilde ulaşmaktır. Bu çalışmada indeks, standart volüm hesaplama yönteminin ön hazırlığı şeklindedir (68,69).

Serum PSA seviyesi ile tümör volümü arasında pozitif ve önemli korelasyon izlenmiştir (19). Prostatektomi materyallerinde tümör volümü hesaplanmasında standart yöntem yoktur. Bu nedenle en kolay ve pratik yaklaşımlar tüm spesimendeki tümör yüzdesini vermek olacaktır (19).

**Yaş:** Yaş önemli prognostik faktör olmamasına rağmen, 35 yaş altında izlenen prostat adenokarsinomları daha agresif davranışlı ve kötü diferansiye olduğunu bildiren araştırmalar vardır (78).

**İrk:** Prostat adenokarsinomu olan siyah erkekler, beyaz erkeklerle göre mortalite iki kat daha yüksektir (79).

**Tanı yöntemi:** Hastanın TUR spesimende tanı alması ile tümör yayılımı riskinin iğne biyopsisinde tanı almasına göre daha yüksek bulunmuştur (80).

## **PROSTAT-SPEŞİFİK ANTİJEN (PSA)**

*Serum PSA;* prostatta önemli, güvenilir ve klinik olarak kullanışlı biyokimyasal belirteçdir. Prostat asini ve duktus hücrelerinde endoplazmik retikulum ve sekretuar veziküllerde ve intraluminal sekrette bulunan, 34 kilodalton ağırlılığında serin proteaz'dır (81-89).

PSA, ejakülasyon sonrasında seminal koagulumun lifefaksiyonunu katalize etmektedir. Normalde serum seviyesi 4.0ng/mL olup ancak yaşla birlikte değişkenlik göstermektedir (Tablo 3).

**Tablo 3: Yaşa spesifik serum PSA seviyesi**

Yaş (yıl)	PSA (ng/mL)	Yaş (yıl)	PSA (ng/mL)
40	2.0	60	3.8
41	2.1	61	4.0
42	2.2	62	4.1
43	2.3	63	4.2
44	2.3	64	4.4
45	2.4	65	4.5
46	2.5	66	4.6
47	2.6	67	4.7
48	2.6	68	4.9
49	2.7	69	5.1
50	2.8	70	5.3
51	2.9	71	5.4
52	3.0	72	5.6
53	3.1	73	5.8
54	3.2	74	6.0
55	3.3	75	6.2
56	3.4	76	6.4
57	3.5	77	6.6
58	3.6	78	6.8
59	3.7	79	7.0

Ref 19

Prostatın normal yapısını bozan herhangi bir uyarı sonucu PSA difüzyon yolu ile stromaya, buradan da mikrodolaşıma geçmektedir. Prostatitte, hiperplazide, biyopsi ve muayene sonrasında ve en önemlisi prostatik adenokarsinomda PSA seviyesi yükselmektedir. Adenokarsinom normal epitele göre daha az PSA üretmesine rağmen, tümörü oluşturan hücrelerin sayıca çok olması nedeniyle serum PSA seviyesi yükselmektedir (19). Prostatik adenokarsinom prognozu ile ilişkili olup indirekt olarak tümör volümü, tümör yayılımı ve tedaviye cevabın belirtisidir (85). Serum PSA seviyesinin yüksek olması, daha yüksek grade, daha geniş volüm ve daha ileri patolojik evre ile direkt ilişkilidir (19,86).

*İmmünohistokimyasal olarak PSA'in saptanması ile yüksek grade'li prostatik adenokarsinomu, ürotelyal karsinomdan, kolonik karsinomdan, granüloamatöz prostatitten, lenfomadan ve diğer histolojik olarak taklit eden nedenlerden ayırımında patoloğlara yardımcı olmaktadır (19). PSA ile immünreaksiyon gösteren prostat dışı dokular ve tümörler de mevcuttur (Tablo 4).*

**Tablo 4: Prostat-spesifik antijen (PSA) immünreaksiyon gösteren prostat dışı dokular ve tümörler**

Prostat dışı dokular	Prostat dışı tümörler
Üretra, periüretral glandlar ( erkek ve kadın)	Matür teratom
Mesane, sistitis sistika ve glandularis	Üretra, periüretral gland adenokarsinomu (kadın)
Urakal kalıntı	Mesane, villöz adenom ve adenokarsinom
Nötrofil	Penis, ektramammarian Paget hastalığı
Anüs ve anal glandlar ( sadece erkeklerde)	Tükrük bezi, ploemorfik adenom ( erkek) Tükrük bezi, karsinom (erkek)

\*Ref 19

Düşük grade'li tümörlerde yüksek grade'li tümörlere oranla daha fazla PSA ekspresyonu görülmektedir. Fakat, hücreden hücreye ekspresyonda değişkenlik olabilir (19). Tümör farklılaşması azaldıkça PSA ekspresyonu azalmaktadır (87-89).

PSA; frozen kesite, parafin gömülü kesite, sitolojik yaymalara uygulanabilir. Mikrodalga antijen retrieval gerekli değildir. Boyanma; fiksasyon ve gömmeye bağlı etkenlerden etkilenmez. Dekalsifikasyon işlemi sonrasında immünreaksiyon korunmaktadır (19).

**Prostatik asit fosfataz (PAP) immünreaksiyonu:** Negatif veya zayıf immünreaksiyon gösteren tümöler daha agresiv davranış sergiler (90). Hammond ve ark.ları (85) PAP immünreaktivite şiddeti ile hasta sağkalımı arasında korelasyon bulmuş ve androjen cevabı immünreaktif grupta daha yüksek saptanmıştır.

**Perinöral invazyon:** Prognostik önemi halen tartışmalı olmasına rağmen karsinom tanısı koymada önemli ipuçlarından biridir. Bazı çalışmalara göre rezeksiyonda prostat dışı yayılım ve prostatektomi sonrası progresyon ile perinöral invazyon arasında korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır (91,92).

**Lenfovasküler invazyon:** Vasküler invazyon Gleason skoru, prostat dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu ve tümör progresyonu ile ilişkilidir (93).

**Neovaskülerizasyon:** Bazı araştırmalara göre; mikrodamar yoğunluğu, patolojik ve tümör progresyonunu tahmin etmede bağımsız faktördür (94).

**Nöroendokrin özellikler:** Bağımsız prognostik öneme sahiptirler. Kötü diferansiyasyon ve kötü prognoz ile ilişkilidir (95).

**Androjen reseptör:** Metastatik prostat karsinomlarında androjen reseptör geninde mutasyon saptanmış (96). Androjen reseptör negatifliği kötü prognozu desteklemektedir (97).

**DNA plöidisi:** Akım sitometrisi veya görüntülemesi ile saptanan tümör anöploidisi; yüksek Gleason skor, yakın ve uzak yayılım ile ilişkilidir (98).

**Proliferasyon indeksi:** Histolojik grade ve proliferasyon indeksi kombine kullanıldığında güçlü prognostik araç olacaktır (99).

**Kromozomal anormallikler:** Klonal karyotipik anormallikleri olan hastalarda sağkalım süresi daha kısadır (100).

**P53 ekspresyonu:** İleri evre prostat adenokarsinomlarında p53 geninde mutasyon saptanmıştır (101).

**Ras onkogeni:** Ras onkogen ekspresyonu arttıkça nükleer anaplazide ve hatta mikroskopik grade'de artış görülmüştür (102).

**bcl-2 :** bcl-2 onkoproteininin pozitifliği, prostatik adenokarsinomun rekürens olasılığı ile istatistiksel olarak ilişki vardır (98).

## **BETA İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN ( $\beta$ hCG)**

Normal olarak plasentada sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki zincir yapısından oluşan hormondur. Radyoimmünoassay yöntemi ile tespit edilen ve hCG'e spesifik aktiviteden sorumlu olan kısım  $\beta$  zinciridir (103). Neoplazmlar tarafından üretilen plasental hormonlar özellikle tedavinin takibinde önemli yer tutmaktadır(104). Serum hCG, trofoblastik ve testiküler malignensisi olan hastaların takibinde yaygın olarak kullanılan tümör belirteçidir (105). HCG'nin  $\beta$  subunitesi, germ ve germ dışı hücreli tümörlerde saptanmış olup tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tümörün relaps yapıp yapmadığını saptanmada kullanılmaktadır (106). Diğer malignensilerden mesane, pankreas, servikal karsinom (107), meme, akciğer, karaciğer, mide (108 ), kolon (16),ve prostat (106) kanserleri hCG ürettiği bildirilmiştir. HCG, prostatta nöroendokrin hücreler tarafından üretilen parakrin hormonlardan biri olup komşu (tümör) hücrelerin çoğalmasında uyarıcı etkiye sahiptir. Normal prostat dokusu hCG eksprese etmektedir(105). Prostat kanserinde serum veya idrar hCG seviyesi yükselmekte olduğu bildirilmiştir (109). Bir başka çalışmaya göre; stage 4-C haricindeki prostat kanseri olan hastalarda ve kontrol grubunda  $\beta$ hCG seviyesinin yükselmediği sonucuna varılmıştır (13).

$\beta$  hCG bazı malignensilerde kötü prognoz göstergesidir (110). Germ hücre dışı malignitelere  $\beta$ hCG pozitifliğinin önemi son yıllara kadar bilinmemekte iken, yapılan çalışmalarda  $\beta$ hCG varlığının radyoterapiye kötü cevap ve mesanenin değişici epitel karsinomunda ise kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14).

Campo ve ark.ları aynı zamanda  $\beta$ hCG'nin kolonik karsinomlarda biyolojik marker olarak prognostik öneme sahip olduğunu saptamış; ancak olası nedenleri ileri sürmemişlerdir (16).



Sheaff ve ark.larının yapmış oldukları çalışmaya göre  $\beta$ hCG ile immünreaksiyon veren 12 vaka, histolojik grade'den bağımsız olarak kötü prognoza sahip olup  $\beta$ hCG negatif tümörlerin, histolojik grade ile korele olduğu sonucuna varılmıştır (110).

$\beta$ hCG, serum ve prostat dokusunda testosteron konsantrasyonunu ve prostat kanserinin androjene olan cevabını arttırmaktadır. Böylece  $\beta$ hCG, testosteron konsantrasyonunu arttırarak indirekt yolla tümörün büyümesini uyarılmış olabilir (110). Orşiektomi, anti-androjen ve östrojen, ilerlemiş olan prostat tümörünün progresyonunu durdurmada faydalıdır. Hormonal uyarıma ek olarak  $\beta$ hCG, tümör büyümesinde direkt parakrin etkiye sahip olabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda  $\beta$ -hCG'nin proliferasyonu arttırmaktan çok, apoptosizi bloke ederek direkt etkisini gösterdiği öne sürülmüştür (110).

## **FİBRONEKTİN**

Fibronektin (FN), ekstrasellüler matriks ve plazmada bulunan glikoproteindir. Hücre-matriks ilişkisini sağlayan adhezyon proteini olarak görev yapar. Bir kaç moleküler varyantı vardır (111). Normalde FN; bronş, mesane, prostat, tiroid ve meme, mide ve kolonda epitelyal ve glandular yapıların bazal membranlarda lokalize olarak izlenir (18).

FN, hücre yüzeyinde transmembran reseptör olan integrine bağlanır. Böylece hücrenin ekstrasellüler matrikse bağlanması ile hücrenin sağkalımı modüle edilmiş olur. Apoptozis inhibitörü survivin, insan prostat hücre serisinde in vitro ortamda ekspresyonu görülmüş ve ekspresyon seviyesi agresif prostat kanser hücrelerinde daha da yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışma ile; agresif prostat kanser hücreleri (PC3),  $\beta$ 1 integrin ile FN'e bağlanması sonucu survivin up-regülasyonunu ve tümör nekrozis faktörü tarafından uyarılan apoptozisi engellediği sonucuna varılmıştır. Survivin proteinin inhibisyonu ile ekstrasellüler matriks proteinlerinin hücre koruyucu etkileri engellenir ve tümör hücresi apoptozise gider. Integrin

ve survivin aracılı sağkalım yollarının aktivasyonu kanser hücrelerinin ilaç rezistansına katkıda bulunmaktadır (112). FN'nin kanser invazyondaki lokalizasyonunu saptamak için, normal dokudaki hangi hücrelerin FN sekresyonundan sorumlu olduğunu saptamak gereklidir. Doku hasar gördüğünde FN hasarlı alanda parçalanır ve difüzyon olur. Tüm vucutta bulunan intakt FN'nin aksine, parçalanan FN hasarlı dokudaki hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak hücrelerin invazyon yapmasını ve hasarlı alanın tamirini uyarmaktadır. Bu yolla kanser hücreleri mutasyon olduğunda intakt FN'i uyarır ve invazyon yapabilir (113).

FN, hücre yüzeyinde mesanenin transizyonel hücreli karsinomunda kullanılan BCG reseptörlerine bağlanarak BCG'nin reseptöre bağlanmasını ve hücrel uyarımını başlatmasına engel olmaktadır. FN artması ile mesanenin transizyonel hücreli karsinomunda kullanılan BCG tedavisinin etkinliği azalmaktadır ( 114).

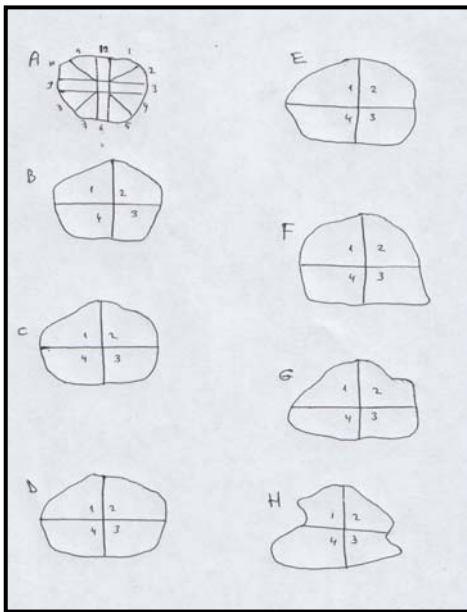
FN'in anormal ekspresyonu hepatoselüler karsinom gibi bazı tümörlerde anormal ekspresyonu saptanmıştır (115)

FN'in, anti-FN antikoları ile bloke edilmesi ile prostat kanser hücrelerinin hücre adhezyonunu azaltmakta ve primer olarak stromal hücrelerinin morfolojisini değiştirmektedir. FN reseptörü sadece prostat epitelinde bulunurken; FN, çoğunlukla prostat stromasında bulunmakla birlikte prostat karsinomda farklı dağılım paterninde izlenmektedir. PCR-RT deneyleri; prostat karsinomda benign propstatik hiperplaziye göre 3,5 kat daha fazla ekspresyon saptanmıştır. FN prostat kanser hücrelerinin hücre adhezyonunda FN önemli rolü vardır. Patolojik olarak değişen insan prostat dokusunda FN mRNA up-regüle olmaktadır (116).

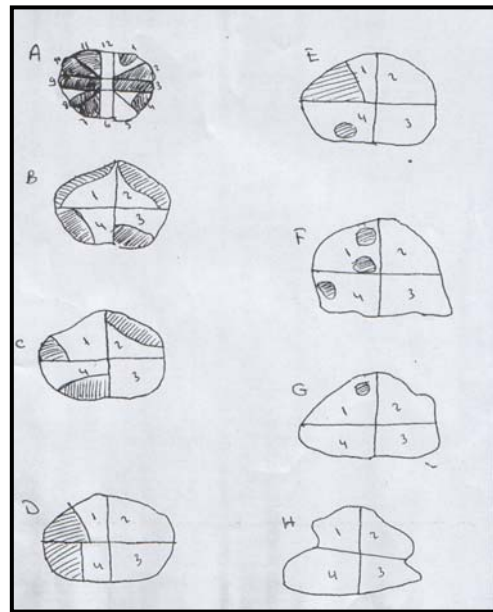
## GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesinde Tıp Fakültesi Hastanesinde 1995-2003 yılları arasında radikal prostatektomi yapılan 50 adet vaka çalışma kapsamına alınmıştır.

Formalin ile 24 saat tesbit edilmiş olan prostat spesimenlerinin dış yüzü tamamen cerrahi sınırları göstermek amacıyla boyanmıştır. Seminal vesiküller tabanlarından kesilerek ayrılmıştır. Rektal yüzeye perpendiküler şekilde 0.5 cm kalınlıkta tüm prostata transvers kesitler yapılmıştır. Sadece prostatın apikal kısmı koni-şeklinde 0.5 cm kalınlığında kesilerek radial şekilde örneklenmiştir. Transvers olarak kesilerek elde edilen tüm kesitler sırasıyla kağıda çizilmiştir. Her kesit dörde bölünerek A,B,C,D olarak kodlanarak takibe alınmıştır (Resim 3). Prostatların hepsinde total prostat volümü hesaplanmıştır. Kesitlerde izlenen tüm tümör içeren alanlar işaretlenmiştir ve daha önce çizilen kesitlerin şeması üzerinde tümöral alanlar çizilerek lokalizasyonları belirlenmiştir. Bu alanların her iki uzunluğu cm değerinde ölçülerek kesit kalınlığını oluşturan 0.5 cm ile çarpılmış ve tümör volümü elde edilmiştir (Resim 11,12).



**Resim 11:** radikal prostatektomi materyalinin şeması ve kodlaması



**Resim 12:** Şema üzerinde tümörün lokalizasyonu ve boyutu

**Mikroskopik Çalışma:**

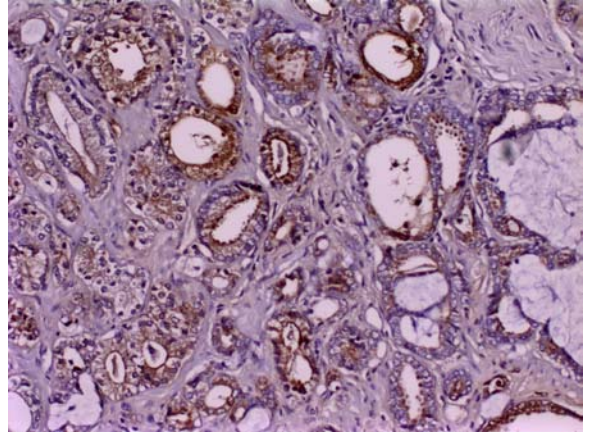
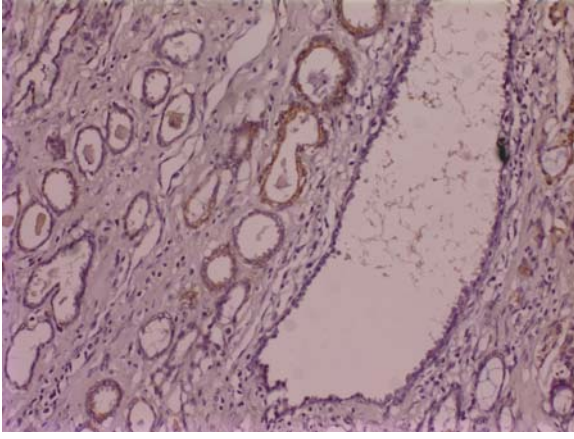
Radikal prostatektomi spesimenlerinin Hemotoksilen & Eozin kesitlerinde; kanserin histolojik tipi, grade'i, gleason skoru, kapsül invazyonu, vasküler invazyonu, perinöral invazyonu, ve veziküloseminalis invazyonu araştırılmıştır.

***Immunohistokimyasal Çalışma:***

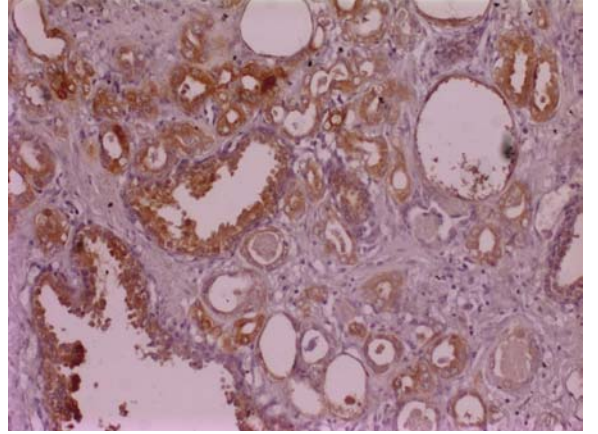
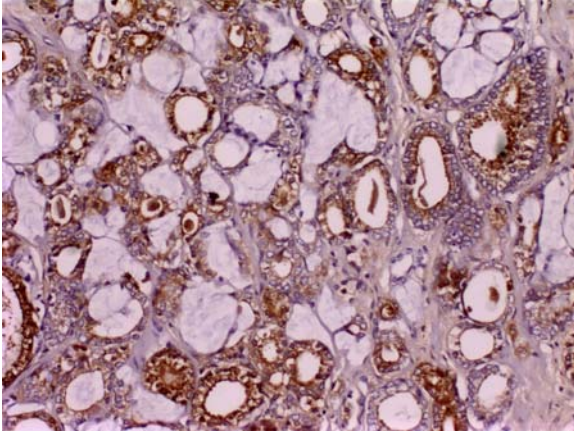
Parafin bloklardan hazırlanan 4µ incelikteki kesitler poly-L-lysin ile kaplanmış lamlara alındıktan sonra mikrodalga fırında her biri 15 dakika olmak üzere üç siklus halinde 700 watt güç ile ısıtılmıştır. %10'luk fiksasyonlu, parafine gömülü radikal prostatektomi materyallerinden hazırlanan 4 µ kalınlığında kesitler deparafinize edildikten sonra 56C'lik etüvde 14 saat ve oda ısısında sitrat tamponunda 1 saat bekletilmiştir. Daha sonra avidin-biotin kompleks method kullanılarak kesitler polyclonal PSA (Prostat-spesifik antijen (PSA), clone ER-PR8, [Dako, USA]), FN (Fibronectin, code A0245, monoclonal, [Dako, USA]) 1:200 dilüsyonla ve βhCG (β human chorionic gonadotrophin, code N1534, polyclonal, [Dako, USA]) primer antikorda 4 saat oda ısısında inkübe edilmiştir. Son olarak da kromojen 3,3-diamino-benzidine-tetrahydrochloryde ile reaksiyon ile görünür hale getirilmiştir.

**PSA Değerlendirilmesi:**

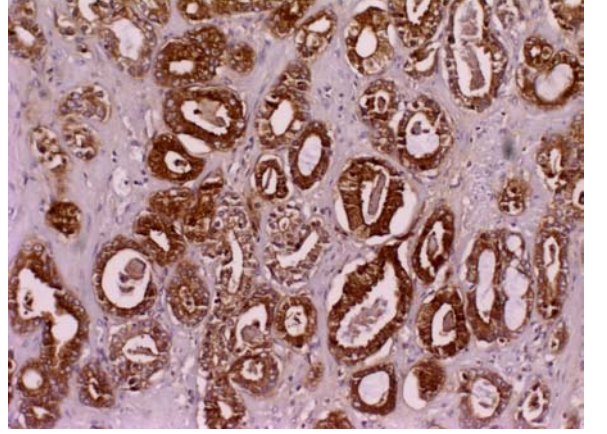
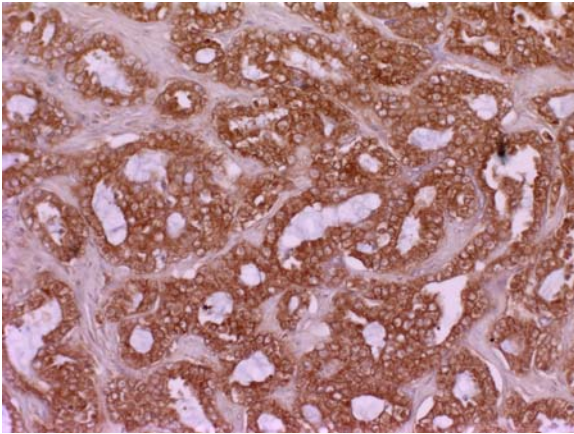
PSA ile boyanan tümör kesitlerinde değerlendirmede semikantitatif yöntem kullanılmıştır. Tümör hücrelerinin boyanma yüzdelerine göre 3 skor belirlenmiştir. P1:<%20, P2:%20-60, P3:>60 (Resim 13-15).



**Resim 13:** Prostat adenokarsinomda PSA 1+ immünreaksiyonu (immünoperoksidaz, 200)



**Resim 14:** Prostat adenokarsinomda PSA 2+ immünreaksiyonu (immünoperoksidaz, 200)

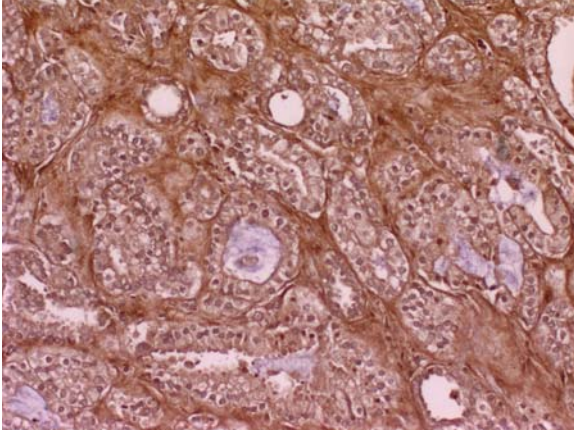


**Resim 15:** Prostat adenokarsinomda PSA 3+ immünreaksiyonu (immünoperoksidaz, 200)

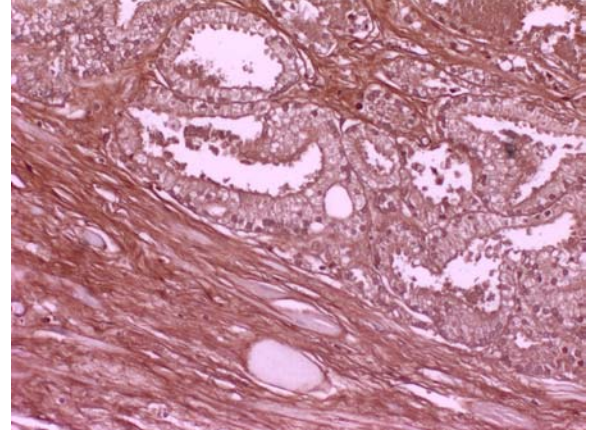
**Fibronektin Değerlendirilmesi:**



Tümörün invazyon gösterdiği sınırdaki, tümör hücrelerini saran FN-pozitif liflerin perisellüler demarkasyon oluşturduğu durumlarda (Resim 16) veya stromal liflerde diffüz boyanma izlendiği zaman (Resim 17) vaka FN boyanması açısından pozitif olarak kabul edilmiştir. Bu paternin dışındaki durumlar negatif olarak kabul edilmiştir (14).



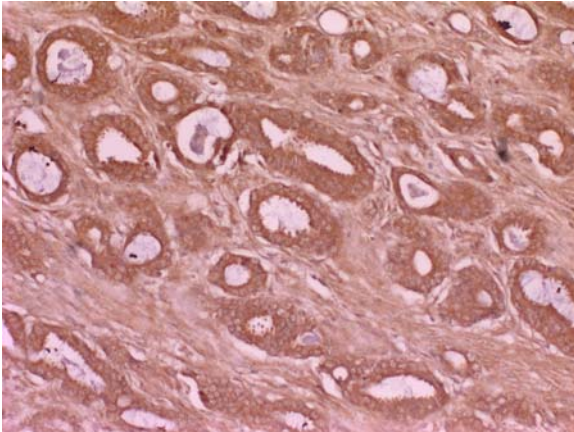
**Resim 16:** Prostat adenokarsinomda perisellüler paternde fibronektin pozitifliği (immünoperoksidaz, 200)



**Resim 17:** Prostat adenokarsinomda diffüz paternde fibronektin pozitifliği (immünoperoksidaz, 200)

**$\beta$ hCG değerlendirilmesi:**

$\beta$ hCG değerlendirilmesi ise pozitif veya negatif olarak yapılmıştır (Resim 18).



**Resim 18:** Prostat adenokarsinomda hCG pozitif boyanma (immünoperoksidaz, 200)

### ***İstatiksel Çalışma:***

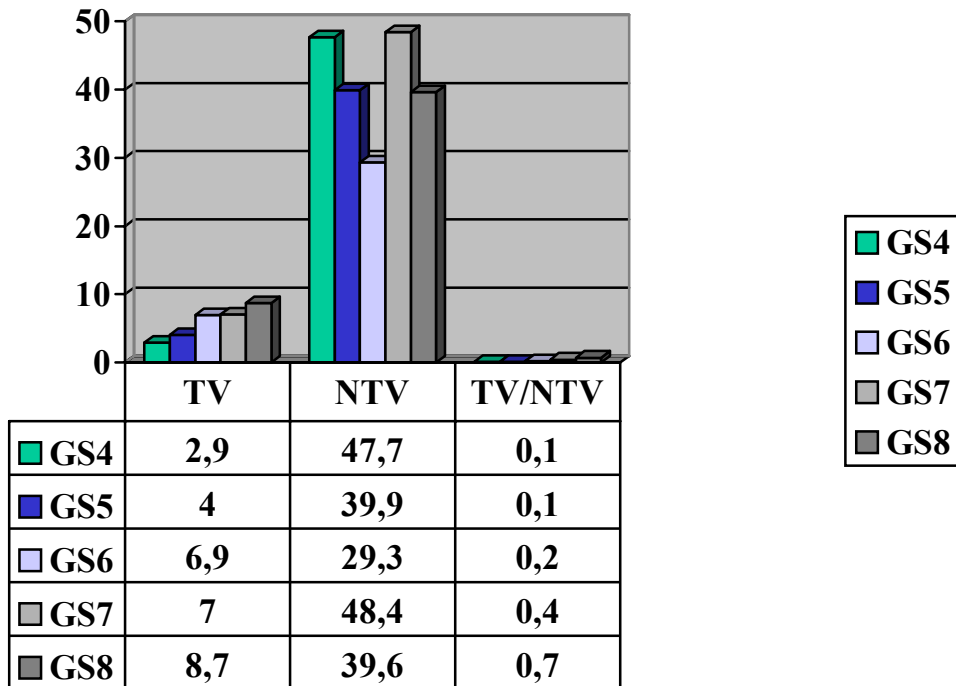
Tüm değişkenler ortalama  $\pm$  standart hata (SE) şeklinde rapor edilmiştir. Ortalama değerlerinin analizi için Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Karşılaştırmalı analizler için ki-kare testi ve veriler arasındaki korelasyonun saptanması için korelasyon testi yapılmıştır.  $P < 0.05$  olan tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## **SONUÇLAR**

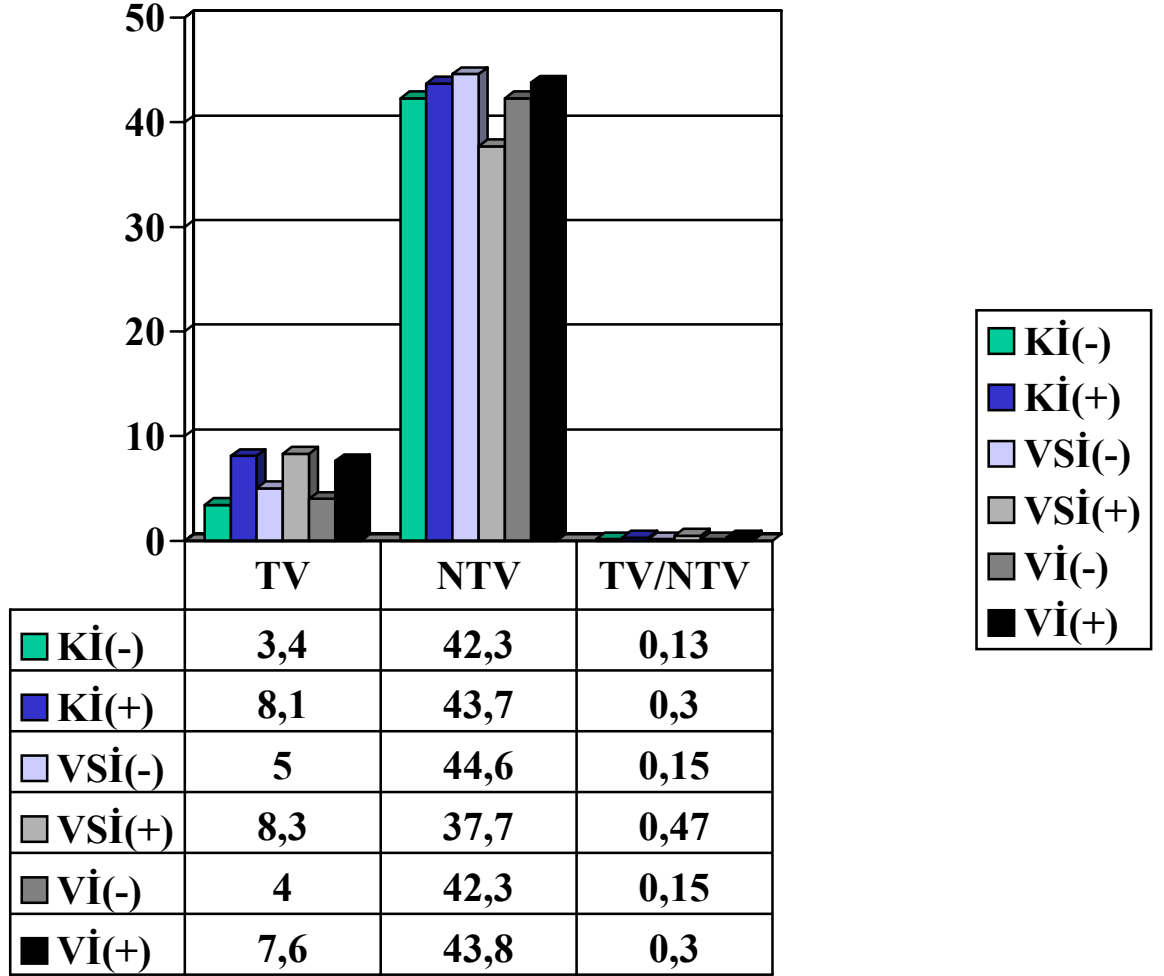
Hastaların ortalama yaşı  $63.1 \pm 0.7$  (54-74) olarak bulunmuştur.

Tümör volümü tüm hastalarda ortalama olarak  $5.7 \pm 0.5 \text{ cm}^3$  (0.5-17.2  $\text{cm}^3$ ) iken, NTV (nontümöral prostat volümü) hepsinde ortalama  $43 \pm 3.8 \text{ cm}^3$  (6.6-142.7  $\text{cm}^3$ ) olarak hesaplanmıştır.

**Tablo 4: Gleason skor (GS) ile Tümör volümü (TV), Non-tümöral Volüm (NTV) ve TV/NTV arasındaki ilişki**

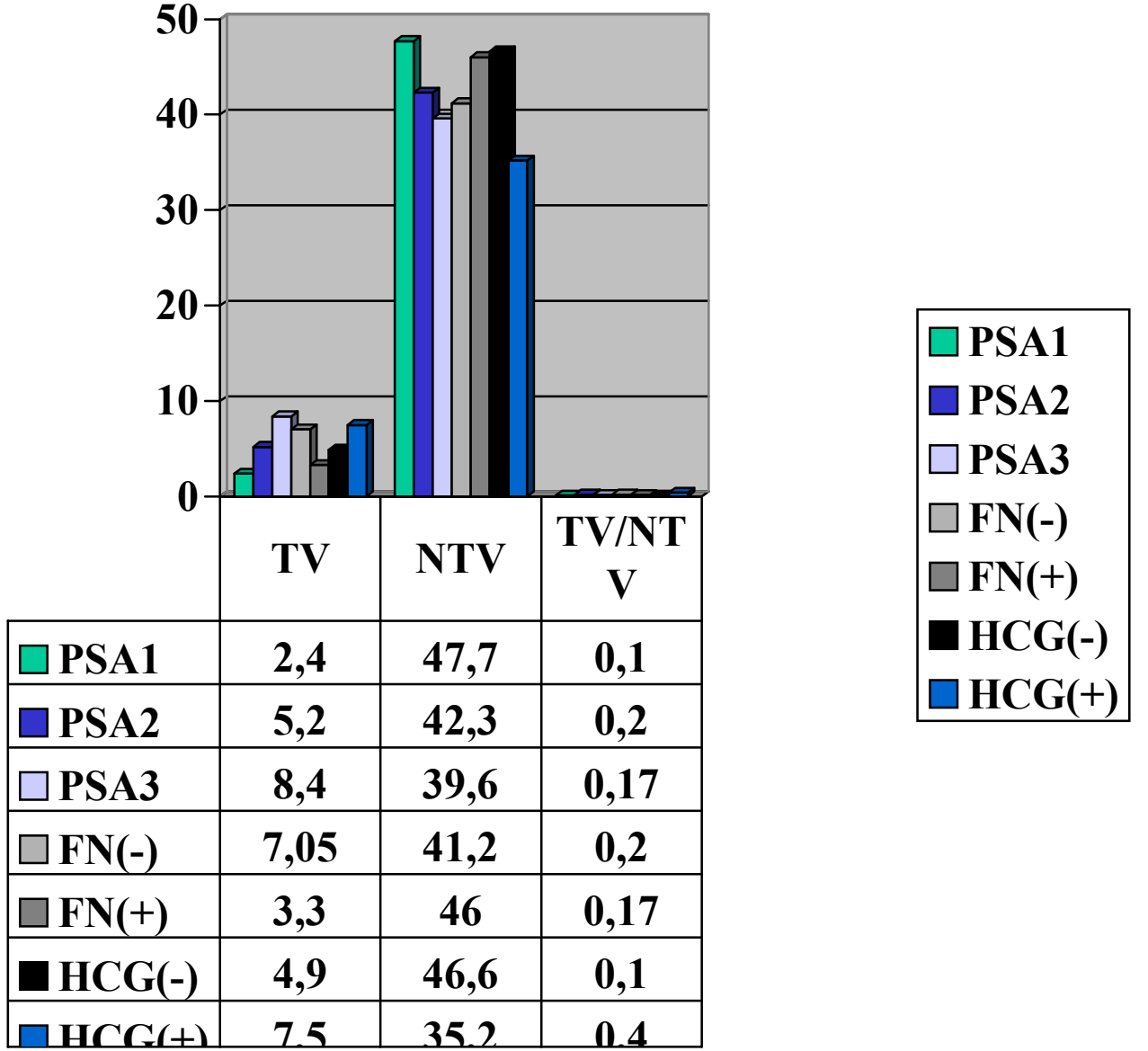


**Tablo 6: Kapsüler invazyon (Kİ) , veziküloseminalis invazyonu (Vİ) ve vasküler invazyonun (Vİ); tumoral volüm (TV), Non-tümoral volüm (NTV) ve TV/NTV ile olan ilişkisi**





**Tablo 7: Prosta-spesifik antijen (PSA), Beta- insan koryonik gonadotropin( $\beta$ hCG) ve Fibronektin (FN) immünreaksiyonu ile TV tumoral volüm (TV), Non-tümoral volüm (NTV) ve TV/NTV TV/NTV ile olan ilişkisi**



Tümörlerin 12 (%24) tanesinde gleason skoru 4 olup, 13'ünde skor 5 (% 26), 4'ünde skor 6 (% 8), 15'inde skor 7 (% 30) ve 6'sında skor 8 (% 12) olarak saptandı.

21 (%42) vakada Vasküler invazyon, 24 (% 48) tanesinde ise kapsüller invazyon izlendi. Vezikülo seminalis invazyonu ise 11 vakada (% 22) saptanmıştır. Hiçbir vakada lenf nodu metastazı mevcut değildir.

TV ve TV/NTV ile prognostik parametreler arasındaki ilişki tablo 5, 6 ve 7'de izlenmektedir. Tablolardan da anlaşılacağı üzere ortalama TV değerleri ile grade ( $p<.0001$ ), kapsül invazyonu ( $p<.0001$ ), vezikülo seminalis invazyonu ( $p<.05$ ), vasküler invazyon ( $p<.01$ ), PSA ekspresyonu ( $p<.001$ ), FN ekspresyonu ( $p<.05$ ) ve  $\beta$ hCG pozitifliği ( $p<.05$ ) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Ortalama NTV değerleri ile hiçbir parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Ayrıca TV/NTV ortalama değerleri ile grade ( $p<.05$ ), kapsül invazyonu ( $p<.05$ ), vezikülo seminalis invazyonu ( $p<.001$ ), vasküler invazyon ( $p<.05$ ), PSA ekspresyonu ( $p<.05$ ) ve  $\beta$ hCG pozitifliği ( $p<.05$ ) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ancak FN ekspresyonu ile TV/NTV ortalama değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. İmmunohistokimyasal olarak boyanan PSA ve FN ekspresyonu ile prognostik parametreler ile ilişki araştırıldığında PSA ekspresyonu ile grade ( $p<.001$ ), vasküler invazyon ( $p<.01$ ), ve kapsüller invazyon ( $p<.001$ ) arasında anlamlı ilişki izlendi. FN ekspresyonu ile grade ( $p<.05$ ), kapsül ve vezikülo seminalis invazyonu ( $p<.05$ ) arasında anlamlı ilişki bulundu. FN pozitif boyanan olgularda, kapsül ve seminal vezikül invazyonun daha düşük olduğu saptandı. TV ve grade, FN-negatif boyanan olgularda FN pozitif olan olgulara göre daha yüksek bulundu. Sadece 16 olguda  $\beta$ -hCG ekspresyonu saptandı (%31.4).  $\beta$ -hCG ile grade ( $p<.001$ ), PSA ekspresyonu ( $p<.01$ ),

kapsüler ( $p<.001$ ), vasküler ( $p<.01$ ), ve seminal vezikül invazyonu ( $p<.05$ ), arasında anlamlı ilişki bulundu.

## TARTIŞMA

Prostatik adenokarsinomun gross olarak izlenebilmesi çok güç veya bazen imkansızdır. Prostatektomi materyallerinde tümör multifokal olup, daha çok periferal zonda yerleşim gösterirler (16). Tümörün multifokal olması nedeniyle patolojik evreyi doğru tanımlayabilmemiz için prostatektomi materyallerinin tamamının örneklenmesi gerektiği bildirilmiştir (5,6). Haggman ve arkadaşları sınırlı örnekleme yapılan prostatektomi materyalleri ile total örneklenmiş prostatektomi materyallerini karşılaştırdıklarında cerrahi sınırdaki tümör invazyonunun %11'den %59'a kadar arttığını saptamışlar (18). Klinik evre T2'nin ekstraprostatik yayılımı olup, olmadığı prostatektomi materyalinden alınan blok sayısına göre değişiklik göstermektedir (5). Tüm bunlara ek olarak, prostatektomi spesimeninin total olarak örneklenmesi tümör volümünün tam ve doğru olarak hesaplanmasına olanak verir. Bir çok çalışmada TV ile gleason grade'i arasında kuvvetli bir ilişki bildirilmiştir (19-21). Mc Neal ve arkadaşları gleason grade 1ve 2 tümörü olan tümörlerin nadiren 1cm<sup>3</sup>'den büyük olduğunu, bununla birlikte gleason grade 4ve 5 tümörü olan vakaların hemen her zaman 1cm<sup>3</sup>'den büyük oldukları bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda bunu destekler nitelikte olup, gleason grade 4 ve üstündeki tümörlerin hepsi 1 cm<sup>3</sup>'den büyük olarak bulundu.

Tümör progresyonunu grade'den sonra en iyi gösteren parametrelerden bir tanesi tümör volümüdür (18,19,20,21,23). Bu çalışmalarda TV ile grade, evre, lenf nodu metastazı ve yaşam oranı ile kuvvetli ilişki bildirilmiştir. Benzer şekilde mevcut çalışmada da TV ile grade, kapsüler invazyon, vasküler invazyon, vezikülo seminalis invazyonu, PSA ekspresyonu ve FN ekspresyonu arasında belirgin anlamlı ilişki saptanmış olup, TV'nin tümörün progresyonunu göstermek açısından önemli bir prognostik parametre olduğu düşünüldü.

Klinik olarak lokalize prostat adenokarsinomaların tedavisinde agresif mi olunması yoksa semptomatik mi gidilmesi gerektiğini ayırmak hemen her zaman kolay olmamaktadır. Gleason gradelemesi çoğu kez tümör hakkında bir fikir vermekle birlikte bazı tümörlerde evre ve grade aynı olmasına rağmen klinik gidiş daha progresif olmaktadır. Bu nedenle muhtemel daha agresif gidebilecek olan tümörlerin daha önceden belirlenebilmesi için başvurulacak yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu çalışmada biz klinikopatolojik prognostik parametreler ile Fibronektin (FN) dağılımı,  $\beta$ -hCG ve PSA ekspresyonun ilişkisini araştırdık. SPSA prostata spesifik önemli bir marker olup, klinikte uygulanabilirliği kolaydır. PSA epitelyal hücreler tarafından salgılanır ve adenokarsinoma hücreleri normal benign epitelden daha az PSA salgırlar. Bununla birlikte, stromaya oranla karsinomatöz hücreler daha fazla olduklarında dolayı, bu karsinomatöz hücrelerden salgılanan PSA miktarı yükselecektir (19). PSA ekspresyonu ile tümörün differansiasyonu arasında ilişki çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (19,25). Bu çalışmalarda artan PSA ekspresyonuna paralel şekilde grade'in yükseldiği ve daha progresif gidiş gösterdikleri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da artan PSA ekspresyonu ile paralel şekilde tümörlerde grade'in ve TV'nun yükseldiği, vasküler ve kapsüler invazyon gelişme riskinin arttığı izlenmiş olup ayrıca PSA ekspresyonunun FN ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

$\beta$ -hCG varlığı testis tümörleri dışında bir çok malign tümörde de izlenmekte olup, kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (13). Özellikle  $\beta$ -hCG pozitif mesane tümörlerinde prognozun kötü olduğu ve radyoterapiye cevabın azaldığı bildirilmiştir (14,15). Az sayıda yapılan çalışmada, prostat adenokarsinomlarında da  $\beta$ -hCG ekspresyonunun kötü prognostik parametre olduğu öne sürülmüştür (110). Ayrıca serum ve idrar  $\beta$ -hCG seviyelerinde prostat adenokarsinomlarında arttığı ve kötü prognostik gösterge oldukları gösterilmiştir (105). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da  $\beta$ -hCG pozitif tümörlerin daha fazla oranda vasküler,

kapsüler ve seminal vezikal invazyonu gösterdiği dikkati çekmiştir. Prostat adenokarsinomları androjenik stimülasyon ile indüklenmektedir ve  $\beta$ -hCG hem serum hemde prostatik testosteron konsantrasyonlarını artırarak tümörün indirekt şekilde indüklenmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte ayrıca  $\beta$ -hCG'nin tümör hücreleri üzerine direkt parakrin etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda  $\beta$ -hCG'nin proliferasyonu artırmaktan çok, apoptosizi bloke ederek direkt etkisini gösterdiği öne sürülmüştür (110).

FN konnektif doku glikoproteini olup, normal prostat dokusunda glandların bazal membranlarında ve hücrelerde perisellüler olarak izlenir (17,18). Normal fibroblastlar stromada iyi-gelişmiş bir FN ağı meydana getirirler. FN'nin tümörde izlenen dezmozoplastik stromada arttıkları bildirilmiştir (17). Aynı çalışmada invaziv meme karsinomu olan vakaların çoğunda stromal FN izlenmiştir. Bununla birlikte yüksek metastatik ve invazyon potansiyeli olan tümörlerin infiltrasyon sınırında, stromada FN ağının izlenmediğini saptamışlar (17). Bu bulguları destekleyecek şekilde bizim çalışmamızda FN-negatif olan tümörlerin daha fazla oranda kapsüler ve seminal vezikül invazyonu gösterdiği ve daha büyük tümör hacmine ulaştıkları saptanmıştır.

Sonuç olarak, prostatik adenokarsinomda; TV, TV/NTV,  $\beta$ -hCG ve PSA ekspresyonu, Gleason gradeden bağımsız olarak güçlü prognostik öneme sahiptir. Pozitif FN dağılımı kanser progresyonu süresince tümörün invazyonu açısından önemli olabilir.

## ÖZET

Lokalize prostat adenokarsinomlarda, tümör volümü ve PSA seviyesi önemli prognostik faktörlerdendir. Prostat adenokarsinomda radikal prostatektomi sıklıkla kullanılan tedavi yöntemidir. Hastanın klinik ve patolojik stage'i, sağkalımı etkilediğinden dolayı bu bilgilere güvenilir şekilde elde etmek gerekmektedir. Radikal prostatektomi spesimenlerinin tümünün örneklenmesi ile tümör volümü, cerrahi sınırlar, seminal vezikül invazyonu, prostat dışı yayılım, Gleason grade ve klinik stage ile ilişkin diğer verilere en doğru şekilde ulaşmamızı sağlamaktadır.

bhCG ekspresyonunun olması, testis, mesane ve prostat tümörlerinde kötü prognoz göstergesidir. Ayrıca tedavi olan yanıtı da etkilemektedir.

ekstrasellüler matriks proteini olan fibronektin, yüksek Metastatik ve invazyon potansiyeli olan tümörlerin infiltrasyon sınırında stromada izlendiği saptanmıştır.

Planladığımız çalışma; retrospektif nitelikte olup, insana ait radikal prostatektomi spesimenlerinde tümör volümü (TV), nontümöral volüm (NTV), TV/NTV, fibronektin dağılımı, bhCG ve PSA ekspresyonunun prognostik önemini irdeleme amacına yöneliktir.

çalışmamızda Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1995-2003 yılları arasında radikal prostatektomi olan 50 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Prostatektomi spesimenlerinin tümü örneklenmiştir. Elde edilen parafin kesitlerde tümör volümü, perinöral, vasküler, veziküloseminalis, lenf nodu ve cerrahi sınır invazyonu ile prostat dışına yayılım tekrar değerlendirilmiştir. Seçilmiş kesitlerde bhCG, PSA ve fibronektin primer antikoları ile immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. PSA ekspresyonu; semikantitatif yöntemle P1: <%20, P2: %20-60, P3: >%60 olmak üzere 3 skor belirlenmiştir. bhCG; pozitif veya negatif

boyanma kabul edilmiştir. tümörün invazyon gösterdiği sınırda, tümör hücrelerini saran FN-pozitif liflerin demarkasyon oluşturduğu veya stromal liflerde diffüz boyanma gösterdiği durumlarda FN boyanması pozitif, geri kalan durumlar için ise negatif boyanma olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel çalışma yapılmıştır.

Sonuç olarak bhCG pozitif olan tümörlerin daha fazla oranda vasküler, kapsüler ve seminal vezikül invazyonu gösterdiği, FN-negatif olan tümörlerin daha fazla oranda kapsüler ve seminal vezikül invazyonu yaptığı ve daha büyük tümör volümüne ulaştığı saptanmıştır.



## KAYNAKLAR

- 1-Miller BA, Ries LAG, Hankey BF et al: Cancer statistics review. 1973-1989 NIH publication 92-2789 Bethesda 1992 National Cancer Institute
- 2-Morra MN, Das S: Prostate Cancer: epidemiology and aetiology. In Das S, Crawford ED eds. Cancer of the prostate, Newyork, 1993, Marcel Dekker
- 3-Culkin DJ, Wheeler JS, Castelli M et al: Carcinoma of the prostate in a 25 year old man: A case report and review of the literature. J Urol 136:684-86, 1986
- 4-Shimida H, Misugi K, Sasaki Y et al: Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence: report of a case and review of the literature. Cancer 46:2534-2542, 1980
- 5-Schmid HP, Mc Neal JE: An Abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer. Am J Surg Pathol 16:184-91, 1992
- 6-Henson DE, Hutter RVP, Farrow GM: Practice protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. Arch Pathol Lab Med 118:779-83, 1994
- 7-Hall GS, Kramer CE, Epstein JI: Evaluation of radical prostatectomy specimens: A comparative analysis of sampling methods. Am J Surg Pathol 16:315-24, 1992
- 8-Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute GG et al: Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. JAMA 270:860-66, 1993
- 9-Kuriyama J, Wang MC, Lee CL et al: Multiple marker evaluation in human prostate cancer with use of tissue specific antigens. J Natl Cancer Inst 68:99-105, 1982
- 10-Brawn P, Johnson EH, Foster DM et al: Characteristics of prostatic infarcts and their effects on serum prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase. Urology 44:71-75, 1994
- 11-Bostwick DG: Prostate specific antigen. Current role in diagnostic pathology of prostate cancer. Am J Clin Pathol 102 (supp 1): S31-37, 1994
- 12- Menon M, Stefani SS: Evaluation of human chorionic gonadotropin-beta levels in prostatic carcinoma. Urol Int 35(4):291-3, 1980

- 13- Fukutani K, Libby JM, Panko WB, Scardino PT: Human chorionic gonadotropin detected in urinary concentrates from patients with malignant tumors of the testis, prostate, bladder, ureter and kidney. *J Urol*. 129(1):74-7, 1983
- 14-Jenkins BJ, Martin JE, Baithun SI, Zuk RJ, Oliver RTD, Blandy JP: Prediction of response to radiotherapy in invasive bladder cancer. *Br J Urol* 65:345-348, 1990,
- 15- Martin JE, Jenkins BJ, zuk RJ, Blandy JP, Baithun SI : Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictor of response to radiotherapy in carcinomas of the bladder. *Virchows arch A Pathol Anat Histopathol* 414:273-277, 1989
- 16- Campo E, Palacin A, Benasco C et al : Human chorionic gonadotrophin in colorectal carcinoma, in immunohistochemical study. *Cancer* 59:1611-1616, 1985
- 17-Yoshida T, Matsumoto E, Hanamura N: Coexpression of tenascin and fibronectin in epithelial and stromal cells of benign lesions and ductal carcinomas in the human breast. *J Pathol* 182:421-8, 1997
- 18-Birembaut P, Gaillard D, Arnaudies J et al: Distribution of fibronectin in normal human tissue. *Bull Assoc Anat* 64:349-65, 1980
- 19- Bostwick DG, Eble JN : Neoplasms of the prostate. In : *Urologic Surgical Pathology* 1th Edition. Epstein JI (ed) Mosby, St. Louis, Missouri 1997, S: 351-397
- 20- Shimada H, Misugi K, Sasaki Y, Lizuka A, Nishihira H. Carcinoma of the prostate in childhood and adolescence. Report of case and review of the literature. *Cancer* 46: 2534-2542, 1980
- 21- Gittes RF. Carcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 324: 236-245, 1991
- 22- Bostwick DG: Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 18:796-803, 1994
- 23-Mc Neal JE, Redwine EA, Freiha FS et al: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 12:897-906, 1988
- 24- See WA, Williams RD: Management of prostate cancer: stage by stage. In Das S, Crawford ED, eds: *Cancer of the prostate*, Marcel Dekker New York, 1993

- 25- Wheeler TM: anatomic considerations in carcinoma of the prostate. *Urol Clin N Am* 16:623-634, 1989
- 26- Allsbrook WC, Mangold KA Jr, Yang X, Epstein JI. The Gleason grading system: an overview. *J Urol Pathol* 10:141-58, 1999
- 27- Mostofi FK: Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemotherapy Reports Part I* 59: 111-117, 1975
- 28- Broders AC: Carcinoma grading and practical application. *Arch Pathol Lab Med* 2:376-381, 1926
- 29- Brawn PN, Ayala AG, von Eschenbach AC et al: Histologic grading study of a new system and comparison with other methods. A preliminary study. *Cancer* 49:525-532, 1982
- 30- Böcking A, Kiehn J, Heinzel-Wach M: Combined histologic grading of prostatic carcinoma. *Cancer* 50:288-294, 1982
- 31- Gaeta JF, Asirwatham JE, Miller G et al: histologic grading of primary prostatic carcinoma: a new approach to an old problem. *J Urol* 123: 689-693, 1980
- 32- Helpap B: Review of the morphology of prostatic carcinoma with emphasis on subgrading and prognosis. *J Urol Pathol* 1: 3-19, 1988
- 33- Allsbrook WC, Mangold KA Jr, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologist. *Human Pathol* 32:74-80, 2001
- 34- Allsbrook WC, Mangold KA Jr, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Human Pathol* 32:81-88, 2001
- 35- Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 23:273-279, 1992
- 36- Aihara M, Wheeler TM, Ohori M et al.: Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 43:60-66, 1994
- 37- Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI et al: Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathologic stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 138:92-98, 1987

- 38-43- Humphrey PA, Frazier HA, Vollmer RT et al: Stratification of pathologic features in radical specimens that are predictive of elevated initial postoperative serum prostate-specific antigen levels. *Cancer* 71:1821-1827, 1993
- 39- Mc Neal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA et al: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1:60-3, 1986
- 40- Barzel W, Bean M, Hilaris B et al: Prostatic adenocarcinoma: relationship of grade and local extent to pattern of metastases. *J Urol* 118: 278-282, 1977
- 41- Ro JY, Ayala AG, Wishnow KI, Ordonez NG: Prostatic duct adenocarcinoma with endometrioid features: immunohistochemical and electron microscopic study. *Semin Diagn Pathol* 5(3):301-11, 1988
- 42- Bostwick DG, Kindrachuk RW, Rouse RV: Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features. Clinical, pathologic, and ultrastructural findings. *Am J Surg Pathol* 9(8):595-609, 1985
- 43- Elbadawi A, Craig W, Linke CA, Cooper RA Jr: Prostatic mucinous carcinoma. *Urology*. 13(6):658-66, 1979
- 44- Ro JY, Grignon DJ, Ayala AG, Fernandez PL, Ordonez NG, Wishnow KI: Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Pathol* 21(6):593-600, 1990
- 45- Guerin D, Hasan N, Keen CE: Signet ring cell differentiation in adenocarcinoma of the prostate: a study of five cases. *Histopathology* 22(4):367-71, 1993
- 46- Ro JY, el-Naggar A, Ayala AG, Mody DR, Ordonez NG: Signet-ring-cell carcinoma of the prostate. Electron-microscopic and immunohistochemical studies of eight cases. *Am J Surg Pathol* 12(6):453-60, 1988
- 47- Wick MR, Young RH, Malvesta R, Beebe DS, Hansen JJ, Dehner LP. Prostatic carcinosarcomas. Clinical, histologic, and immunohistochemical data on two cases, with a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 92(2):131-9, 1989

- 48- Shannon RL, Ro JY, Grignon DJ, Ordonez NG, Johnson DE, Mackay B, Tetu B, Ayala AG: Sarcomatoid carcinoma of the prostate. A clinicopathologic study of 12 patients. *Cancer* 69(11):2676-82, 1992
- 49- Lauwers GY, Schevchuk M, Armenakas N, Reuter VE: Carcinosarcoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 17(4):342-9, 1993
- 50- Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG: Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 76(6):1035-42, 1995
- 51- Berney DM, Ravi R, Baitum SI: Prostatic carcinosarcoma with the squamous cell differentiation: a consequence of hormonal therapy? Report of two cases and review of the literature. *J Urol Pathol* 11:123-132, 1999
- 52- Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, Farrow GM, Bostwick DG: Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 76(6):1035-42, 1995
- 53- Almagro UA, Tieu TM, Remeniuk E, Kueck B, Strumpf K: Argrophilic, 'carcinoid-like' prostatic carcinoma. An immunocytochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 110(10):916-9, 1986
- 54- Azumi N, Shibuya H, Ishikura M: Primary prostatic carcinoid tumor with intracytoplasmic prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen. *Am J Surg Pathol* 8(7):545-50, 1984
- 55- Weaver MG, Abdul-Karim FW, Srigley JR: Paneth cell-like change of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 116(11):1101-2, 1992
- 56- Cohen RJ, Glezerson G, Haffejee Z, Afrika D: Prostatic carcinoma: histological and immunohistological factors affecting prognosis. *Br J Urol* 66(4):405-10, 1990
- 57- Cohen RJ, Glezerson G, Haffejee Z: Neuro-endocrine cells--a new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol*. 68(3):258-62, 1991
- 58- Gattuso P, Carson HJ, Candel A, Castelli MJ: Adenosquamous carcinoma of the prostate. *Hum Pathol* 26(1):123-6, 1995
- 59- Moskovitz B, Munichor M, Bolquier M, Livne PM: Squamous cell carcinoma of the prostate. *Urol Int* 51(3):181-3, 1993

- 60- Mott LJM: Squamous cell carcinoma of the prostate. Report of 2 cases and review of the literature. *J Urol* 121:833-836, 1979
- 61- Frankel K, Craig JR: Adenoid cystic carcinoma of the prostate. Report of a case. *Am J Clin Pathol* 62(5):639-45, 1974
- 62- Kuhajda FP, Mann RB: Adenoid cystic carcinoma of the prostate. A case report with immunoperoxidase staining for prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen. *Am J Clin Pathol* 81(2):257-60, 1984
- 63- Reed RJ: Consultation case: prostate (prostatectomy)--adenoid basal-cell tumor --multifocal basal-cell hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 8(9):699-704, 1984
- 64- Denholm SW, Webb JN, Howard GC, Chisholm GD: Basaloid carcinoma of the prostate gland: histogenesis and review of the literature. *Histopathology* 20(2):151-5, 1992
- 65- Yang XJ, 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* 29(12):1447-50, 1998
- 66- Pan CC, Chiang H, Chang YH, Epstein JI: Tubulocystic clear cell adenocarcinoma arising within the prostate. *Am J Surg Pathol* 24(10):1433-6, 2000
- 67- Adlakha H, Bostwick DG: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the prostate. A new histologic variant of prostatic adenocarcinoma. *J Urol Pathol* 2:319-326, 1994
- 68- Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE: Staging of prostate cancer. *Semin Surg Oncol.* 10(1):60-72, 1994
- 69- Schroder FH, Hermanek P, Denis L, Fair WR, Gospodarowicz MK, Pavone-Macaluso M: The TNM classification of prostate cancer. *Prostate Suppl.* 4:129-38, 1992
- 70- Ahlering TE, Skarecky DW, McLaren CE, Weinberg AC: Seminal vesicle involvement in patients with D1 disease predicts early prostate specific antigen recurrence and metastasis after radical prostatectomy and early androgen ablation. *Cancer* 94(6):1648-53, 2002

- 71- Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT: Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 29(8):856-62, 1998
- 72- Humphrey PA, Walther PJ: Adenocarcinoma of the prostate. Part II: Tissue prognosticators. *Am J Clin Pathol* 100(3):256-69, 1993
- 73- Herman CM, Kattan MW, Ohori M, Scardino PT, Wheeler TM: Primary Gleason pattern as a predictor of disease progression in gleason score 7 prostate cancer: a multivariate analysis of 823 men treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 25(5):657-60, 2001
- 74- Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI: The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 24(4):563-9, 2000
- 75- Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71(11):3582-93, 1993
- 76- Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, Martin SK, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H: Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer* 82(5):902-8, 1998
- 77- Cheng L, Darson MF, Bergstralh EJ, Slezak J, Myers RP, Bostwick DG: Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 86(9):1775-82, 1999
- 78- Sandhu DP, Munson KW, Benghiat A, Hopper IP: Natural history and prognosis of prostate carcinoma in adolescents and men under 35 years of age. *Br J Urol* 69(5):525-9, 1992
- 79- Brawn PN, Johnson EH, Kuhl DL, Riggs MW, Speights VO, Johnson CF 3rd, Pandya PP, Lind ML, Bell NF: Stage at presentation and survival of white and black patients with prostate carcinoma. *Cancer* 71(8):2569-73, 1993
- 80- Forman JD, Order SE, Zinreich ES, Lee DJ, Wharam MD, Mellits ED : The correlation of pretreatment transurethral resection of prostatic cancer with tumor dissemination and disease-free survival. A univariate and multivariate analysis. *Cancer* 58(8):1770-8, 1986

- 81- Bostwick DG: Prostate-specific antigen: current role in diagnostic pathology of prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 102(4, Suppl 1): 31, 1994
- 82- Kuriyama M: Prostate-specific antigen as a tumor marker in prostate cancer. *Intl j Urol* 1:99, 1994
- 83- Epstein JI: PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer. *Urol Clin North Amer* 20(4):757, 1993
- 84- Leigh CJ, Cohen MB: Immunohistochemical detection of prostate-specific antigen. *J Clin Ligand Assay* 18(2): 98, 1995
- 85- Hammond ME, Sause WT, Martz KL, Pilepich MV, Asbell SO, Rubin P, Myers RP, Farrow GM: Correlation of prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen immunocytochemistry with survival in prostate carcinoma. *Cancer* 63(3):461-6, 1989
- 86- Tomita T, Dalton T, Kwok S, Lee S, Noble M, Chiga M: Profile of prostatic-specific antigen in prostatic carcinomas. *Mod Pathol* 1993 6(3):259-64, 1993
- 87- Keillor JS, Aterman K: The response of poorly differentiated prostatic tumors to staining for prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *J Urol* 137(5):894-6, 1987
- 88- Ellis DW, Leffers S, Davies JS, Ng AB: Multiple immunoperoxidase markers in benign hyperplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Pathol* 81(3):279-84, 1984
- 89- Svanholm H: Evaluation of commercial immunoperoxidase kits for prostatic specific antigen and prostatic specific acid phosphatase. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]*. 94(1):7-12, 1986
- 90- Epstein JI, Eggleston JC: Immunohistochemical localization of prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen in stage A2 adenocarcinoma of the prostate: prognostic implications. *Hum Pathol* 15(9):853-9, 1984
- 91- Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 111(2):223-8, 1999



- 92- Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H: Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 26(4):431-9, 2002
- 93- Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM: Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2000 24(6):859-63, 2000
- 94- Brawer MK: Quantitative microvessel density. A staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma. *Cancer* 78(2):345-9, 1996
- 95- Cohen MB, Soloway MS, Murphy WM: Sampling of radical prostatectomy specimens. How much is adequate? *Am J Clin Pathol* 101(3):250-2, 1994
- 96- Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP: Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 332(21):1393-8, 1995
- 97- Pertschuk LP, Schaeffer H, Feldman JG, Macchia RJ, Kim YD, Eisenberg K, Braithwaite LV, Axiotis CA, Prins G, Green GL: Immunostaining for prostate cancer androgen receptor in paraffin identifies a subset of men with a poor prognosis. *Lab Invest* 73(2):302-5, 1995
- 98- Rosai J: Prostate Carcinoma. In *Surgical Pathology* 9<sup>th</sup> edition. Elsevier, China 2004, S: 1385-1387
- 99- Chiusa L, Galliano D, Formiconi A, Di Primio O, Pich A: High and low risk prostate carcinoma determined by histologic grade and proliferative activity. *Cancer* 79(10):1956-63, 1997
- 100- Lundgren R, Heim S, Mandahl N, Anderson H, Mitelman F: Chromosome abnormalities are associated with unfavorable outcome in prostatic cancer patients. *J Urol* 147(3 Pt 2):784-8, 1992
- 101- Bookstein R, MacGrogan D, Hilsenbeck SG, Sharkey F, Allred DC: p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. *Cancer Res* 53(14):3369-73, 1993
- 102- Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, Deb S, Finkel G, Lundy J, Hand P, Thor A, Schlom J: Expression of ras oncogene p21 in prostate cancer. *N Engl J Med* 314(3):133-7, 1986
- 103- Rosai J: Immunohistochemistry. In *Surgical Pathology* 9<sup>th</sup> edition. Elsevier, China 2004, S:54

- 104- Rosen SW, Weintraub BD et al: Placental proteins and their subunits as tumor. *Ann Int Med* 82:71-83, 1975
- 105- Span PN, Thomas CMG, Heuvel JJ et al: analysis of expression of chorionic gonadotrophin transcripts in prostate cancer by quantitative Taqman and modified molecular beacon RT-PCR. *J Endocrinology* 172:489-495, 2002
- 106- Sheaff MT, Martin DF, Badenoch DF, Baithun SI:  $\beta$ hCG as a prognostic marker in adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Pathol* 49:329-332, 1996
- 107- Marcillac I, Troalen F, Bidart JM et al: Free human chorionic gonadotropin beta subunit in gonadal and nongonadal neoplasm. *Cancer res* 52:3901-3907, 1992
- 108- Hattori M, Fukase M, Yoshimi H et al: Ectopic production of human chorionic gonadotropin in malignant tumors. *Cancer* 42:2328, 1978
- 109- Broder LE, Bruce D, Weintraub MD et al: Placental proteins and their subunits as tumor markers in prostatic carcinoma. *Cancer* 40: 211-216, 1977, 14
- 110- Sheaff MT, Martin DF, Badenoch DF, Baithun SI:  $\beta$ hCG as a prognostic marker in adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Pathol* 49:329-332, 1996
- 111- Koshmehl H, Berndt A, Katenkamp D. Molecular variants of fibronectin and laminin: structure, physiological occurrence and histopathological aspects. *Virchow Arch* 429:311-322, 1997
- 112- Fornaro M, Plesca J, Cheang S et al: Fibronectin protects prostate cancer cells from tumor necrosis factor- $\alpha$  induced apoptosis via the AKT/survivin pathway. *J Biol Chem* 278:50402-40511, 2003
- 113- Livant DL: U-M scientists claim non-toxic peptide blocks spread of prostate cancer in rats. *Ann Arbor* 2000
- 114- Zhang et al: *J Urol* 172( 4, part 1 of 2): 1233-1234, 2004
- 115- Torbenson M, Wang J, Choti M et al: Hepatosellular carcinomas show abnormal expression of fibronectin protein. *Mod Pathol* 15:826-830, 2002

116- Albrecht M, Renneberg H, Wennemuth G et al: Fibronectin in human prostatic cells in and in vitro: expression, distribution, and pathological significance. *Histochem Cell Biol* 112(1): 51-61, 1999