

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİNDE SAPTANAN İZOLE YÜKSEK DERECELİ
PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİNİN HİSTOMORFOLOJİK
ÖZELLİKLERİ VE PROGNOZİK ÖNEMİ

Dr. Gupse TURAN

Patoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

2006

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİNDE SAPTANAN İZOLE YÜKSEK DERECELİ
PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİNİN HİSTOMORFOLOJİK
ÖZELLİKLERİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Gupse TURAN

Patoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Bahar MÜEZZİNOĞLU

Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Kürşat YILDIZ

2006

Etik Kurul Onayı: İAEK 1/3 Proje No: 2006/1

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	i
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iiii
1. AMAÇ ve KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'nin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Prostat Kanseri ile İlişkisi	2
2.2. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'nin Tanı Kriterleri ve Derecelendirilmesi	4
2.3. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'nin Yapısal Paternleri ve Histolojik tipleri	9
2.4. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'de Ayırıcı Tanı ve İmmunohistokimyasal Özellikler	9
2.5. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'de Tedavi	11
2.5.1. Androjen Baskılayıcı Tedavinin Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Üzerindeki Etkisi	11
2.5.2. Radyoterapinin Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'ye Etkisi	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	13
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	44
9. KAYNAKLAR	46

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

PİN	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
YDPİN	: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
DDPİN	: Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi
ASAP	: Atipik küçük asiner proliferasyon
BPD	: Benign prostat dokusu
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
TUR	: Transüretal rezeksiyon
PSA	: Prostat spesifik antijen
PAP	: Prostatik asit fosfataz
DRM	: Digital rektal muayene
TRUS	: Transrektal ultrasonografi
AMACR	: alpha- metyl-acyl-CoA racemase
PİA	: Proliferatif inflamatuvar atrofi
HE	:Hematoksilen-Eozin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil-1: Kümelenme patern gösteren YDPİN; X200, HE	24
Şekil-2: Kümelenme patern gösteren YDPİN; X400, HE	24
Şekil-3: Kümelenme patern gösteren YDPİN; X200, HE	25
Şekil-4: Yassı patern gösteren YDPİN; X200, HE	25
Şekil-5: Yassı patern gösteren YDPİN; X200, HE	26
Şekil-6: Yassı patern gösteren YDPİN; X200, HE	26
Şekil-7: Eleksi patern gösteren YDPİN; X400, HE	27
Şekil-8: Eleksi patern gösteren YDPİN; X400, HE	27
Şekil-9: Mikropapiller patern gösteren YDPİN; X200, HE	28
Şekil-10: Mikropapiller patern gösteren YDPİN; X400, HE	28

TABLolar DİZİNİ	Sayfa
Tablo 1: PİN'in derecelendirme ölçütleri.	8
Tablo 2: İlk biyopsilerde örneklenen kor sayılarının gruplara göre dağılımı	17
Tablo 3: İlk Tekrar Biyopsilerinde Örneklenen Kor Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı	17
Tablo 4: İkinci Tekrar Biyopsilerinde Örneklenen Kor Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı	18
Tablo 5: İlk Biyopsilerde Saptanan PİN'li Kor Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı	19
Tablo 6: YDPİN'in bez içi yaygınlığının Gruplara Göre Dağılımı	20
Tablo 7: Çekirdekçik Belirginliğinin Gruplara Göre Dağılımı	21
Tablo 8: YDPİN'li Biyopsi Örneklerinde Pleomorfizmin Gruplara Göre Dağılımı	21
Tablo 9: YDPİN'li Biyopsi Örneklerinde Aynı Korda Eşlik Eden Atrofinin Gruplara Göre Dağılımı	22
Tablo 10: PİN Paterninin Gruplara Göre Dağılımı	23

TEŞEKKÜR

Kocaeli Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim dört yıllık uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkısı olan anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Kürşat Yıldız'ın şahsında teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına bana yol gösteren, destekleyen, deneyimlerini paylaştan tez danışmanı hocam Sn. Doç. Dr. Bahar Müezzinoğlu'na teşekkür borçluyum.

Uzmanlık eğitimim boyunca Patoloji Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Uzman Dr. Nur Köse'ye gösterdikleri dostluk, yardımlaşma ve paylaşım için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tezimin tüm aşamalarında yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm Patoloji laboratuvarı teknisyenleri ve bölüm sekreteri arkadaşlarıma çabalarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesini yapan, yol gösteren Sn. Yrd. Doç. Dr. Cavit Işık Yavuz'a göstermiş olduğu sabır, nezaket ve yardımlardan ötürü teşekkür borçluyum.

Üroloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine yardım ve katkılarından dolayı Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Ali Gökalg'ın şahsında teşekkür ederim.

Beni her zaman sevgi, özveri ve hoşgörüyle destekleyen eşim Dr. Ahmet İrfan Turan'a ve aileme de şükranlarımı sunuyorum.

Kasım 2006

Dr. Gupse TURAN

1. AMAÇ ve KAPSAM

Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (YDPİN) prostatik adenokarsinomun öncülü olarak kabul edilen bir lezyondur. Prostatın duktal-asiner sistemine ait salgı yapan hücrelerin bez içinde sınırlı proliferasyonu şeklinde tanımlanmakta olup atipik sitolojik özelliklerin varlığıyla karakterizedir. Biyopsi örneklerindeki varlığı, eşzamanlı ya da daha sonra saptanabilecek karsinom olasılığı açısından uyarıcı kabul edilmektedir ve tekrar biyopsi alma endikasyonu oluşturmaktadır. Palpe edilebilir bir kitle yapmamakta, ultrasonografi ile tespit edilememektedir. Prostatik intraepitelyal neoplazinin tek tanı yöntemi histopatolojik incelemedir.

Bu araştırmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1996-2005 yılları arasında değerlendirilmiş olan prostat iğne biyopsilerinde bir ya da daha fazla takip biyopsisi olan izole YDPİN tanısı almış olguların klinik bulguları, YDPİN odaklarının yaygınlığı ve histomorfolojik özelliklerinin karsinom gelişimi ile ilişkisinin sorgulanması ve literatürde bildirilen diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca ikincil amaç olarak, son 10 yıllık süreçte elde edilen bulgularla, kurumumuzda bu konuda yapılacak diğer çalışmaların amaç, içerik ve yöntemleri için veri tabanı oluşumuna katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'nin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Prostat Kanseri ile İlişkisi

Prostat kanseri, Batı dünyasında erkeklerde tanı konulan en sık deri dışı tümördür. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Batıda prostat kanserine bağlı mortalite oranı % 2.82 ile % 4.73 arasında değişmektedir (1). Son 10 yılda saptanma sıklığı üç kat artmış olup bunun temel nedeni tarama testi olan serum prostat spesifik antijen ölçümü (PSA), digital rektal muayene (DRM) ve transrektal ultrasonografinin (TRUS) kullanımının yaygınlaşmasıdır (2).

DRM prostat kanseri taramasında sıklıkla önerilen bir yöntemdir, ancak erken dönemdeki hastalığı yakalamada duyarlı bir tarama testi değildir. Serum PSA taraması da yaygın kabul görmeye birlikte serum PSA düzeylerinin yaşla birlikte artış göstermesi, düşük serum PSA düzeylerine sahip erkeklerde de prostat kanseri görülebilmesi gibi nedenlerden ötürü prostat kanseri için yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip değildir (3). Prostat kanserini saptamadaki standart yöntem TRUS eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsisidir. Sistemik 6 korlu iğne biyopsi tekniği Hodge ve arkadaşlarınca 1989 yılında önerilmiş ve ilerleyen yıllarda standart protokol haline gelmiştir (4). Son yıllarda ise 10 ile 18 kor arasında örneklemeyi hedefleyen değişik protokoller kullanılmaya başlanmıştır.

Prostatik intraepitelyal neoplazi prostat kanserine eşlik eden ve kansere öncül olarak kabul edilen histolojik bir lezyondur. PİN'i klinik olarak DRM, PSA ya da TRUS yoluyla saptamak mümkün değildir. PİN tanısı yalnızca prostat dokusunun histopatolojik incelemesiyle konulabilir (1).

PİN prostatik duktus ve asinusları döşeyen epitelin intraglandüler neoplastik dönüşümü olarak nitelendirilebilir. Duktal ve asiner sistemdeki salgı yapan hücrelerin bez içinde sınırlı proliferasyonu ve sitolojik atipisi ile karakterizedir. Bu intraduktal / asiner proliferasyonu bir bazal hücre tabakası çevrelemektedir. İzlenen sitolojik özellikler hafif atipi ile karsinomla ayırt edilemeyecek kadar ağır hücresel atipi arasında değişiklik gösterebilir. PİN yüksek dereceli ve düşük dereceli olmak üzere iki grup halinde derecelendirilmiştir.

PİN'in epidemiyolojisi hakkında yapılmış çalışmalar kısıtlı sayıdadır. A.B.D.'de izole YDPİN'in görülme sıklığının prostat biyopsilerinde ortalama %9 olduğu ve her yıl kansere eşlik etmeksizin 115.000 yeni YDPİN olgusunun saptandığı bildirilmiştir (5).

PİN'in görülme sıklığı, yaygınlığı ve hacmi hasta yaşı ile artış göstermektedir (6,7,8). Irk ve coğrafya da YDPİN'in görülme sıklığında etkilidir (9). Irklar arasında spesifik yaş grupları kıyaslandığında YDPİN sıklığında anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür. Örneğin 50-60 yaş grubunda Afrika kökenli Amerikalılarda YDPİN prevalansı beyaz ırka göre daha yüksektir (10,11,12,13). Japonya Osaka'da yaşayan Japon erkeklerinde ise YDPİN sıklığı A.B.D.'de yaşayan erkeklere göre belirgin derecede düşük olarak bildirilmiştir (14,15).

PİN ve prostat kanseri arasındaki morfolojik, genetik ve moleküler ilişkilere göz atmak gerekirse; YDPİN'in görülme sıklığı ve yaygınlığı tıpkı prostat kanseri gibi hasta yaşı ile birlikte artış göstermektedir. Kanserli prostatlarda PİN yaygınlığı ve sıklığı daha fazladır. Hem PİN hem prostat kanseri çoğunlukla çok odaklı olup esas olarak periferik zonda yer almaktadırlar (5). Qian ve arkadaşlarının kanser nedeniyle radikal prostatektomi yapılmış 195 olguyu kapsayan bir çalışmalarında tüm olguların %72'sinde YDPİN'in çok odaklı olduğu, %63'ünde yalnız periferik ve santral zonda, %36'sında tüm zonlarda ve %1'inde ise yalnız transizyonal zonda izlendiği bildirilmiştir (6). Bu bulgular %75-80 oranında periferik zondan %20-25 oranda ise transizyonal zondan çıkan prostat karsinomunun zonal dağılımına benzemektedir.

Normal prostatik epitelden invaziv karsinoma geçiş morfolojik bir devamlılıktır. Düşük dereceli PİN (DDPİN) hafif displaziyi, YDPİN orta-derecede displazi ve karsinoma insitu'yu temsil eder. YDPİN'de bazal hücre tabakası bozulmuş ya da parçalanmıştır. Bu yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (34βE12) ile yapılan immunhistokimyasal boyanma ile görülür. Prostat karsinomunda bazal hücre tabakasında tam bir kayıp söz konusudur (16). Kollagenaz Tip IV PİN ve prostat karsinomunda normal epitelle kıyaslandığında daha yüksek ekspresyon göstermektedir. Bu enzim bazal membran parçalanmasından sorumludur ve invazyonu kolaylaştırır.

Prostat karsinomu hücrelerinde karşılaşılan genetik değişiklikler PİN lezyonlarında da görülür. En sık görülen kromozomal anomaliler, Kromozom 7p, 7q, 8q'da overekspresyon ve kromozom 8p, 10q, 13q, 16q ve 18q'da inaktivasyonudur. NKX3-1 (8p) ve PTEN (10q) gibi tümör supresor genlerinde inaktivasyon, c-myc (8q) gibi onkogenlerin overekspresyonu ve bcl-2, prostat karsinomunun başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol oynar (17,18).

2.2.Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'nin Tanı Kriterleri ve Derecelendirilmesi

PİN çekirdek atipisi ile karakterize olmasına rağmen, sıklıkla buna eşlik eden yapısal anormallikler vardır. Küçük büyütmede; normal yapıda, ortalama miktarda stroma ile ayrılmış bezler izlenir. Bu bezler büyük, dallanan, lümeninde papiller oluşumlar barındıran görüntüde olup normal bezlere benzerler. Küçük büyütmede YDPİN'li bezler bazofilik görünürler. Bu bazofilik görüntünün nedeni büyük çekirdek, hiperkromazi, üst üste binmiş çekirdekler ve epitel hiperplazisidir. YDPİN'in en erken formu, belirgin epitel hiperplazisi olmaksızın ortaya çıkan çekirdek atipisi ile karakterizedir. Sıklıkla bazal hücre tabakası izlenebilmektedir ve atipik çekirdeklerden normal çekirdeklere birdenbire geçiş vardır. Yüksek dereceli PİN'in daha belirgin formlarında çekirdekler daha çok yığılma gösterir ve mikropapiller uzantılar oluşturur. Bu epitel uzantılarının çekirdekleri bezin merkezine bakan kısmında, bazal membranın karşısında daha periferde yerleşmiş çekirdeklere göre daha sakin bir sitolojik görünüm taşırlar. PİN'in derecelendirilmesi de bu periferde yerleşen, bazal membranın karşısında dizilen çekirdekler esas alınarak yapılır. Epitel hiperplazisi arttıkça, Roman köprüleri gibi daha kompleks yapısal patern belirir.

PİN intraduktal displazi, ağır displazi, büyük asiner atipik hiperplazi, duktal-asiner displazi olarak da isimlendirilmiştir. Bu lezyonların ilk referansları Orteil ve Andrews'tır (19,20). 1965'te McNeal bu proliferatif değişikliğin olası malignite öncülü doğasını vurgulamış ve 1986'da Bostwick'le birlikte tanı kriterlerini tanımlayarak üç dereceli sınıflama sistemini ortaya koymuşlardır (21).

Intraduktal displazi terimi de ilk olarak Mc Neal ve Bostwick tarafından 1986'da kullanılmıştır. Bu çalışmada lezyon sitolojik olarak atipik hücrelerle dşeli yapıca benign prostat duktus ve asinuslarını tariflemektedir. İntraduktal displazi üç

derecede sınıflandırılmıştı. Grade 1 intraduktal displazi (hafif displazi); artmış çekirdek boyutu, çekirdek boyutlarında değişkenlik, epitelde fokal düzensiz kalabalıklaşma ve çok tabakalanma ile karakterize idi. Grade 2 intraduktal displazide (orta derecede displazi); Grade 1 intraduktal displazideki özelliklere ek olarak hiperkromazi ve ara sıra küçük belirgin çekirdekçik tarif edilmişti. Grade 3 intraduktal displazinin (ağır displazi) belirteci ise çok sayıda belirgin çekirdekçiğin varlığı olarak bildirilmişti. Sonraki yıllarda intraduktal displazi terimine karşı eleştiriler oluşmuş ve giderek çoğalmıştır. Öyle ki bazı yazarlar sitolojik atipi gösteren lezyonları tanımlarken displazi terimini kullanmayı benimsememişlerdir. Çünkü “böbrek displazisi” örneğinde olduğu gibi, displazi tanımı embriyogenezis sırasında oluşmuş anomaliler için de kullanılmaktadır.

Bostwick ve Brawer 1987 yılında yayınladıkları makalede intraduktal displazi yerine PİN terimini kullandılar ve PİN için derecelendirme kriterlerini ortaya koydular (22). Bu kriterler intraduktal displazideki derecelendirme kriterlerinden uyarlanmıştı ve prostatik intraepitelyal lezyonlar PİN1, PİN2, PİN3 olarak üç aşamada derecelendirilmişti. Bu dereceleme sistemine göre; PİN1’de yapısal olarak epitel hücrelerinde çoğalma ve tabakalanma artışı ile birlikte sitolojik olarak çekirdeklerde belirgin boyut değişkenliği ve büyüme, normal kromatin yapısı, seyrek izlenen çekirdekçikler, bunlara ek olarak sağlam bazal hücre tabakası ve bazal membran vardır. PİN2’deki yapısal özellikler PİN1’dekilere benzemekle birlikte daha kalabalık ve daha çok tabakalanma gösteren epitel söz konusudur. Kromatin artışına ara sıra izlenen büyük ve belirgin çekirdekçikler eşlik eder, bazal membran ve bazal hücre tabakası sağlamdır. PİN3’de izlenen yapısal özellikler PİN2 ile benzerlik gösterirken ara sıra lüminal köprüleşmeler görülebilir. Kromatin belirgin olarak artmıştır, çekirdekçikler sıklıkla büyüktür, invaziv karsinomdakilere benzerler. Bazal hücre tabakası ve bazal membranda az da olsa bozulma gözlenebilir (22).

Tüm organ sistemlerinde atipinin en hafif formunun histolojik tanısı oldukça görecelidir ve klinik önemi azdır. McNeal ve Bostwick, Troncoso ve arkadaşları gibi yazarlar çalışmalarında yalnızca PİN’in baskın ya da en kötü derecesini rapor etmişlerdir (21,23). Bu nedenle, PİN1 ve PİN2 olgularının insidansını belirlemek de oldukça zordur. Epstein ve arkadaşları ile Allam ve arkadaşları PİN tanısında

gözlemciler içi ve gözlemciler arası değişkenlik konusunu özellikle incelemişlerdir (24,25,26). İlk grubun yayınladığı çalışmaya katılan patoloji uzmanlarının hiçbiri iğne biyopsileri ya da transüretal rezeksiyon (TUR) materyallerinde düşük dereceli PİN (PİN1) tanısı koymamıştır. Bunun da ötesinde iğne biyopsisinde düşük dereceli PİN tanısını hak edecek bir lezyon bulunsa bile patoloji uzmanlarının hiçbiri bloklarda ileri seviyeleri inceleme ya da TURP materyallerinde dokunun kalanını işleme alma gereği duymamışlardır. PİN1'in normal prostat bezlerinden ayrımı sıklıkla görecelidir. Tüm araştırmacılar tarafından PİN1 tanısı almış hiçbir olgu yoktur. Tüm olgularda en azından bazı patologlar biyopsileri normal olarak değerlendirmişlerdir.

Anlaşıldığı gibi, PİN1'i normal ya da reaktif epitelden ayırt etmek oldukça güçtür. Ayrıca yapılan çalışmalarda prostat iğne biyopsilerinde PİN1 saptanan hastaların tekrarlanan biyopsilerinde kanser bulunma olasılığının, ilk biyopsisi benign prostat dokusu (BPD) olarak bildirilen hastalarından daha yüksek olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu yüzden biyopsi materyallerinde PİN1 konusunda yorum yapmama eğilimi baskındır.

YDPİN ve DDPİN arasındaki ayırım önemlidir. Bazı yazarlar PİN1 ve PİN2'yi DDPİN grubunda değerlendirirken literatürde çoğunluk PİN2 ve PİN3'ün YDPİN grubunda kabul edilmesi gerektiğine dair görüş birliği içindedir. Bunun çeşitli nedenleri vardır. Öyle ki; Epstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PİN2 ve PİN3 arasındaki ayırmda gözlemciler arası değişkenlik oldukça fazladır (24). Buna ek olarak iğne biyopsisinde PİN2 ve PİN3 tanısı almış hastaların tekrarlanan biyopsilerinde karsinom saptanma riski aynı bulunmuştur (27).

1989'da Amerikan Kanser Birliği'nin desteğinde, prostatın preneoplastik lezyonları konulu bir çalışma grubunda Bostwick ve Brawer'ın önerdiği PİN terimi kabul edilmiştir. Bu konferansta PİN sınıflamasının da yenilenerek düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere değiştirilmesi önerilmiş, düşük dereceli PİN PİN1'e, yüksek dereceli PİN ise PİN2 ve PİN3'e karşılık gelecek şekilde tanımlanmıştır. **(Tablo 1).**

DDPİN ve YDPİN için histopatolojik kriterler iyi tanımlanmış olsa da bu iki tanı arasındaki ayırımın da zaman zaman güç olabileceği; farklı merkezlerde farklı deneyim durumu, çalışma koşulları, histopatolojik kriterlerin göreceli uygulanışı ve

meslekdaşların birbirine etkisinin bu güçlüğün temel sebepleri olduğu sonucuna varılmıştır (25).

DDPİN tanısındaki gözlemciler arası değişkenlik oranının yüksek oluşu ve bu tanının klinik yararının sınırlı olduğu konusundaki görüşlerin baskınlığı nedeniyle günümüzde patoloğların çoğu raporlarında bu bulguya değinmeme eğilimindedirler (5). Egevad ve arkadaşlarınca yapılan, PİN terminolojisi ve derecelendirilmesi konusunu da içeren, 64 genitoüriner patoloji uzmanının katılımıyla gerçekleşen ve 2006 yılında yayınlanan çalışmada katılımcıların %94'ü DDPİN varlığını tanılarında belirtmemeyi uygun görmüşlerdir (28).

Tablo 1: PİN'in Derecelendirme Ölçütleri

	<i>DÜŞÜK DERECELİ PİN</i>	<i>YÜKSEK DERECELİ PİN</i>
<i>YAPI</i>	Düzensiz aralıklanmalar gösteren epitelyal hücre kalabalıklaşması ve tabakalanma	Kalabalıklaşmada ve tabakalanmada artış; 4 yapısal patern: Kümelenme, yassı, mikropapiller, eleksi
<i>SİTOLOJİK ÖZELLİKLER</i>		
<i>Çekirdek</i>	Belirgin boyut farklılıkları göstermekle birlikte büyük çekirdekler	Kısmi boyut ve biçim değişkenliği gösteren büyük çekirdekler
<i>Kromatin</i>	Normal	Kümelenme gösteren koyu kromatin
<i>Çekirdekçik</i>	Seyrek olarak belirgin çekirdekçik	Bazen ya da sıklıkla invaziv karsinomdakilere benzeyen büyük, belirgin ve seyrek olarak birden çok çekirdekçik
<i>BAZAL HÜCRE TABAKASI</i>	Sağlam	Az miktarda bozulma görülebilir
<i>BAZAL MEMBRAN</i>	Sağlam	Sağlam

2.3. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'nin Yapısal Paternleri ve Histolojik Tipleri

Histolojik ve yapısal olarak YDPİN'in farklı tipleri vardır. En sık görülenler "tufting" (kümelenme), "flat" (yassı), "kribriiform" (eleksi) ve "mikropapiller" tipleridir. PİN lezyonlarının çoğunluğunda kümelenme paterni görülmektedir. Ancak aynı anda birden çok patern görülebilir. PİN'in yapısal paternlerini kısaca tariflemek gerekirse; kümelenme paterni lümen içine doğru uzanım gösteren genellikle beş sırayı geçmeyen tabakalanmış hücre kümelenmesi ile karakterizedir. Yassı paternde ise tabakalanma olmaksızın bezleri döşeyen bir ya da iki sıralı hücreler vardır. Eleksi paternde çok sayıda lümen formasyonu yapan kompleks, lümen içi proliferasyon gösteren hücreler görülür. Mikropapiller patern ince fibrovasküler korların eşlik ettiği parmaklı çıkıntılar şeklinde lümen içine uzanan yapılar şeklindedir. Çoğu olguda birden çok patern bir arada görülmekteyse de kümelenme paterni en sık görülen paterndir.

YDPİN de görülen genel hücre tipi glandüler epitel hücreleridir. Nadiren müsinöz metaplazi, apokrin metaplazi, Paneth hücre benzeri değişiklikler de bildirilmiştir (29). Bunlardan başka bildirilmiş histolojik PİN tipleri taşlı yüzük hücreli tip, müsinöz tip, "inverted" tip, küçük hücreli nöroendokrin tip ve köpüksü bez tipidir (29).

2.4. Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'de Ayırıcı Tanı ve İmmunohistokimyasal Özellikler

PİN'de ayırıcı tanıda pek çok benign ve malign durum akılda tutulmalıdır. Benign durumlar arasında inflamasyon, infarkt, radyoterapi etkisi, değişici epitel hücreli metaplazi, bazal hücre hiperplazisi, postatrofik hiperplazi, berrak hücreli kribriiform hiperplazi ve normal ejakulatuar duktusla seminal vezikül epiteli sayılabilir.

PİN'den ayırt edilmesi gereken malign lezyonlar; prostatik duktus ve asinusları tutan değişici epitel hücreli karsinom, kribriiform asiner ve kribriiform duktal prostatik karsinomdur. Duktus ve asinusları tutan değişici epitel hücreli

karsinom genellikle yüksek dereceli bir tümördür, hücrelerde belirgin pleomorfizm, mitotik aktivite ve bazen de komedonekrozlar içerir. PSA ve prostatik asid fosfataz (PAP) ile proliferen hücrelerde immünreaktivite görülmez. Tanı zorluğu yaratan bir diğer konu da olgunun YDPİN mi yoksa karsinom mu olduğudur. Bu durumla özellikle eleksi (kribriform) bezlerin varlığında karşılaşılmaktadır (24). Eleksi bezler hem kribriform asiner hem de kribriform duktal prostatik adenokarsinomun ayırıcı tanıda değerlendirilmesini gerektirir. Kribriform asiner prostatik adenokarsinomda izlenen sırt sırta vermiş ya da büyük düzensiz bezlerin varlığı YDPİN ile uyumlu değildir. Duktal adenokarsinomda görülebilen yaygın nekroz ve/veya fibrovasküler korlar içeren papiller çıkıntılar da YDPİN’de sık görülen özellikler değildir.

Ayrıca immunohistokimyasal boyalar da bu sorunun çözümünde her zaman yardım sağlamamaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı keratin ile yüksek dereceli PİN olgularında bazal hücre tabakasındaki boyanma paterni kesintili olup devamlılık göstermez. Ama tamamen normal bezler bile bu antikör ile boyanma göstermeyebilir. Prostat bazal hücrelerini boyayan anti-keratin 34β-E12 ya da p63 gibi antikörlerle PİN’de sağlam veya bütünlüğü bozulmuş bazal hücre tabakası gösterilebilir. Prostatik karsinomda ise bu tabaka ortadan kalkmıştır ve bu antikörlerle gösterilemez. PİN derecesi arttıkça bazal hücre tabakasındaki bozulma da ilerler. YDPİN olgularının %56 sında bazal hücre tabakasında bozulma vardır ve invaziv karsinoma yakın PİN odaklarında uzak olanlara göre daha sıktır (5).

Bazal hücre tabakasında bozulma ya da kayıp, karsinom ve PİN’in yanısıra asinus yangısı, atipik adenomatöz hiperplazi, postatrofik hiperplazide de görülebilir. Tamamen immunohistokimyasal bulgulara dayanarak yapılan yaklaşımlarda bu lezyonlar karsinomla karıştırılabilirler.

P63 çekirdekte yer alan bir belirteç olup PİN ve kanseri, benign durumlardan ayırmada yardımcı olabilir. Boyanma paterni 34β-E12’de izlenene benzer; bazal hücre tabakası benign bezlerde devamlı, PİN’de kesintili izlenir. Karsinomda ise gösterilemez. Ancak yanlış pozitif ve yanlış negatif boyanma olasılığına dikkat edilmelidir. Bazal hücreler keratin 5, 10, 11, 13, 14, 16 ve 19 ile fokal immünreaktivite verirler. Keratin 19 sekretuar hücrelerde de bulunur. Bazal hücreler genellikle PSA, PAP ve S-100 proteini ile immün reaksiyon vermez. Bunun aksine normal sekretuar lüminal hücreler değişmez biçimde PSA ve PAP pozitifirler.

Moleküler bir belirteç olan AMACR (alpha- metyl-acyl-CoA racemase) benign ve neoplastik asinusları ayırmakta kullanılmaktadır. AMACR yağ asitlerinin beta oksidasyonunda anahtar rol oynayan bir enzimdir. PİN ve karsinomun aksine benign prostat dokusunda gösterilemez (5,30,31).

2.5. Prostatik İnterepitelyal Neoplazi'de Tedavi

YDPİN'in klinik önemi prostatik karsinomla yakın ilişkisinden kaynaklanır. Biyopsi örneklerindeki varlığı eşlik edebilecek invaziv karsinom açısından uyarıcıdır. Bu nedenle eğer YDPİN'li olgularda ayrıntılı araştırmaya ve örneklemeye rağmen eşlik eden karsinom bulunamıyorsa bu hastaların yakın takibi gerekmektedir. YDPİN ilerledikçe bazal hücre tabakasındaki bozulma da artmaktadır.

Çoğu yazarlar prostatta PİN tanısının tedaviye ilişkin kararları etkilemeyeceği ve yönlendirmeyeceği konusunda hemfikirdir (5). Günümüzde YDPİN'li olgularda kabul gören standart bir tedavi yoktur. İzole YDPİN'li hastalarda profilaktik radikal prostatektomi ve radyoterapi ile tedavi kabul görmemektedir (5). YDPİN'i tedavi edici ajanların tanımlanması ve geliştirilmesi bu boşluğu doldurabilir. Androjen baskılayıcı tedavi ve radyoterapi asiner atrofiye ve apoptoza neden olarak YDPİN'de gerilemeye yol açmaktadır (5,32,33,34).

2.5.1. Androjen Baskılayıcı Tedavinin Prostatik İnterepitelyal Neoplazi Üzerindeki Etkisi

Androjen baskılayıcı tedavi gören hastalarda YDPİN prevalansı ve yaygınlığında tedavi görmeyen hastalara kıyasla belirgin azalma mevcuttur (33,35). Bu düşüşe epitelyal hiperplazi, sitoplazmik berraklaşma ve gland/stroma oranında azalmayla birlikte belirgin glandüler atrofi eşlik eder (36). İzlenen bu bulgular displastik prostatik epitelin hormon bağımlı olduğunu göstermektedir. Normal prostatik epitelde lümendeki salgı yapıcı hücreler androjen yokluğuna bazal hücrelere kıyasla daha duyarlıdır. Bu da YDPİN'de hücrelerin androjene duyarlı olduğunu destekler. Androjen azaltımıyla bazı normal, hiperplastik ve displastik epitel hücrelerinin kaybı büyük olasılıkla programlanmış hücre ölümündeki hızlanmaya bağlıdır (5,34). Androjen baskılanmasını takiben izlenen morfolojik

değişiklikler nedeniyle PİN'nin derecelendirmesi tedavi sonrasında mümkün değildir. (36).

YDPİN lezyonlarında invazyonu ve klinik prostat kanseri gelişimini önleyecek kronik tedavi yaklaşımlarının gerektiği ileri sürülmektedir (37). Flutamid gibi antiandrojenler, LHRH agonist ve antagonistleri, 5 α redüktaz inhibitörleri, antiöstrojenler YDPİN tedavisindeki seçenekler olarak sunulmaktadır (36).

2.5.2. Radyoterapinin Prostatik İntraepitelyal Neoplazi'ye Etkisi

Radyoterapiden sonra PİN prevalansı ve yaygınlığı azalmaktadır (39,40). Radyoterapiyi takiben PİN karakteristik histopatolojik özelliklerini korur ve doku biyopsilerinde hâlâ kolayca tanımlanabilir. Çekirdek kalabalıklaşması, çekirdeklerde üst üste binme, tabakalanma, hiperkromazi ve belirgin çekirdekçikler izlenir. Bazal hücre tabakası vardır ama sıklıkla kırılmalar gösterir. Tıpkı tedavi edilmemiş PİN olgularında olduğu gibi en sık görülen paternler kümelenme ve mikropapiller paternlerdir (5). Radyoterapiden sonra YDPİN lezyonlarında bazal hücre belirginliği ve sekretuar hücrelerin sitoplazmalarında vakuolizasyon görülebilir (20).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı rapor arşivi taranarak 1 Ocak 1996 ve 31 Aralık 2005 tarihleri arasındaki 10 yıllık sürede değerlendirilip rapor edilen toplam 1402 prostat iğne biyopsisinin dökümü yapıldı. Olguların 399'una adenokarsinom, 211'ine izole yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN), 17'sine izole atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ve 775'ine benign prostat dokusu (BPD) tanısı verilmişti. İzole YDPİN tanısı alan 211 olgunun 49'unun takibinde tekrar biyopsisinin olduğu saptandı. Adenokarsinom, biyopsi tekrarı olmayan izole YDPİN, ASAP ve BPD tanısı alan olgular dışarıda bırakılarak en az bir tekrar biyopsisi olan 49 izole YDPİN olgusu çalışmaya dahil edildi. Bu olgulardan 37'sinin bir, 12'sinin iki tekrar biyopsisi vardı. İlk ve son biyopsiler arasındaki takip süreleri kaydedildi.

Biyopsi gönderme formları, hasta dosyaları ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na ait biyopsi kayıt defterlerindeki veriler incelenerek başlangıç biyopsilerinde YDPİN tanısı alan bu hastalara ait ilk ve son biyopsiler öncesinde ölçülen serum PSA düzeylerine ulaşıldı. 49 olgunun 47'sinin ilk, 27'sinin ise son biyopsileri öncesinde ölçülen serum PSA değerleri mevcuttu.

Her olguya ait hem başlangıç hem de takip biyopsilerine ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış lamalar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı lam arşivinden çıkarılarak ışık mikroskopunda (Olympus BX50) tekrar değerlendirildi. Tüm biyopsiler YDPİN tanımı için kabul edilen standart ölçütlere göre değerlendirildi (52).

Her hasta için başlangıç ve takip biyopsilerinde örneklenen ve PİN tutulumu gösteren kor sayıları kaydedildi. Biyopsilerde kor sayıları değişken olabileceği için pozitif kor sayısının toplam kor sayısına bölünerek elde edilen pozitif kor oranı da her biyopsi için hesaplandı. Gerek ilk, gerekse takip biyopsilerinde YDPİN tanısı alan olgulardaki tüm korların ve YDPİN'li odakların lineer uzunlukları oküler mikrometre ile ölçülerek YDPİN odaklarının tüm biyopsi örneğinde kapsadığı oran hesaplandı. Her biyopsi için toplam bez ve YDPİN'li bez sayıları sayılarak YDPİN'li

bez sayısının tüm biyopsi örneğindeki bez sayısına oranı hesaplandı. YDPİN ile tutulan bezlerde tutulum oranı, her biyopsi için bez içi PİN yaygınlığı, bezin tamamını tutup tutmamasına göre değerlendirildi. Her biyopside görülen yapısal PİN alt tipi/tipleri kaydedildi. PİN'li bezlerdeki çekirdek belirginliğinin derecesi X200 ve X400 büyütmede belirgin çekirdekçik içeren bezlerin varlığına göre iki grupta incelendi. YDPİN'e eşlik eden yangı ve atrofik bezlerin varlığı, YDPİN odaklarındaki hücresel pleomorfizm, mitotik aktivite, müsin, kristaloid varlığı gibi histomorfolojik bulgular ayrıca kaydedildi.

Olguların takip biyopsilerine ait sonuçlar BPD, YDPİN ve karsinom olmak üzere üç ayrı grupta toplandı.

Morfolojik bulguların bu gruplarla ilişkisi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 paket programı kullanılarak istatistiksel olarak ki kare ve t testi ile değerlendirildi. p değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

1996 – 2005 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte bölümümüzde değerlendirilen 1402 prostat iğne biyopsisinin 211'ine izole YDPİN tanısı verilmiştir (%15). Bu olguların 49'unun en az bir tekrar biyopsisi vardır. Çalışma grubunu oluşturan 49 olgunun 12'sinin iki tekrar biyopsisi mevcuttur. Tekrar biyopsilerinde 8 olguda (%16.3) karsinom saptanmıştır. 15 olguda (%30.6) izole YDPİN varlığı devam etmiş, 26 olgu (%53.1) ise BPD tanısı almıştır.

49 hastanın 5'inin ilk tekrar biyopsisinde karsinom gelişimi saptanmıştır. 18'inde izole YDPİN varlığı devam etmiş olup bunların 6'sında üçüncü kez biyopsi yapılmıştır ve 2'sinde karsinom gelişimi saptanmış, 2'sine izole YDPİN, 2'sine de BPD tanısı verilmiştir. İlk tekrar biyopsisinde BPD tanısı alan bir olguda da PSA yüksekliği nedeniyle yapılan üçüncü biyopside karsinom bulunmuştur. Özetle, karsinom saptanan hastaların 5'i (%62.5) ilk tekrar biyopsisinde, 3'ü (%37.5) ise ikinci tekrar biyopsisinde karsinom tanısı almışlardır.

49 izole YDPİN olgusunda hasta yaşı 48 ile 86 arasında değişmekte olup ortalama hasta yaşı 63.04'tür. Tekrar biyopsisinde karsinom gelişimi saptanan 8 hastanın yaş dağılımı 50 ile 70 arasında değişmektedir (Ortalama 60.6). Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında hasta yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

49 hastanın 47'sinin ilk biyopsi öncesinde ölçülen serum PSA değerlerine, 27'sinin ise son biyopsi öncesinde ölçülen serum PSA değerlerine ulaşılmıştır. İlk biyopsiler öncesindeki serum PSA düzeyleri 1.10ng/ml ile 20 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama 7.09 ng/ml'dir. Son tekrar biyopsileri öncesi ölçülen serum PSA düzeyleri tespit edilebilen 27 hastanın ise serum PSA değerleri 0.60 ng/ml ile 26 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama 7.65 ng/ml'dir. İlk serum PSA düzeyi 4 ng/ml ya da daha düşük olan 5 hasta, 4ng/ml den fazla olan ise 42 hasta vardır. İlk serum PSA düzeyi ≤ 4 ng/ml olan 5 hastanın 1'inde, serum PSA düzeyi > 4 ng/ml olan 42 hastanın 6'sında tekrarlanan biyopsilerde karsinom saptanmıştır. Karsinom gelişimi saptanan 1 hastanın ise ilk biyopsi öncesindeki serum PSA değerine ulaşamamıştır. Son serum PSA düzeyi 4 ng/ml ya da daha düşük olan 6 hasta,

4ng/ml den fazla olan ise 21 hasta vardır. Son serum PSA düzeyi \leq 4ng/ml olan 6 hastanın 2'sinde, serum PSA düzeyi $>$ 4ng/ml olan 21 hastanın 2'sinde tekrarlanan biyopsilerde karsinom bulunmuştur. Karsinom saptanan 4 hastanın son biyopsi öncesindeki serum PSA değerine ulaşamamıştır. Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan ve saptanmayan gruplar arasında ilk ve son serum PSA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Hastaların takip süreleri 1 ay ile 54 ay arasında değişmektedir ve ortalama takip süresi 12.37 aydır. Başlangıç biyopsileri ile ilk tekrar biyopsileri arasındaki zaman aralığı 1 ve 36 ay arasındadır ve ortalama 7.4 aydır. İlk tekrar biyopsileriyle ikinci tekrar biyopsileri arasındaki süreler 6 ay ile 47 ay arasında değişmekte olup ortalama 21.7 aydır. İlk tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan hastaların iki biyopsi arasındaki zaman aralığı 2 ile 8 ay arasında değişmekte olup için ortalama 6.6 aydır. İkinci tekrar biyopsilerinde karsinom saptananların ise ilk tekrar biyopsileri ile ikinci tekrar biyopsileri arasındaki zaman aralığı 10 ay ve 47 ay arasında olup ortalama 22.3 aydır. Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan ve saptanmayan gruplar arasında takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

49 hastanın ilk biyopsilerinde örneklenen kor sayıları 6 ile 14 kor arasında değişmektedir. 25 hastada 6 kor (%51), 14 hastada 7 kor (% 28.5), 8 hastada 8 kor (%16.3), 9 hastada 1 kor (%18.3) ve 1 hastada 14 kor (%2) örneklenmiştir. İlk biyopsilerde örneklenen kor sayıları ve hastaların son biyopsilerinde aldıkları tanılar Tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2). Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan hastaların %75'inde ilk biyopside 6 kor , %12.5'inde 7 kor ve %12.5'inde 8 kor örneklenmiştir.

İlk tekrar biyopsisinde örneklenen kor sayıları 2 ile 15 kor arasında değişmektedir. Bu biyopside örneklenen kor sayıları ve hastaların son biyopsilerinde aldıkları tanılar Tablo 3'te özetlenmiştir (Tablo 3). İki tekrar biyopsisi olan 12 olguda kor sayıları 6 ile 15 arasında değişmektedir ve bu olguların kor sayıları ile aldıkları tanılar Tablo 4'te özetlenmiştir (Tablo 4).

İlk biyopside 6 ve 6 kordan fazla örnekleme açısından son biyopsilerinde karsinom gelişimi saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 2: İlk Biyopsilerde Örneklenen Kor Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı

SON BİYOPSİ SONUCU	İLK BİYOPSİLERDE ÖRNEKLENEN KOR SAYILARI					Toplam
	6 kor	7 kor	8 kor	9 kor	14 kor	
BPD	12	9	4	1	0	26
PİN	7	4	3	0	1	15
KARSİNOM	6	1	1	0	0	8
Toplam	25	14	8	1	1	49

$p > 0.05$

Tablo 3: İlk Tekrar Biyopsilerinde Örneklenen Kor Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı

SON BİYOPSİ SONUCU	İLK TEKRAR BİYOPSİLERİNDE ÖRNEKLENEN KOR SAYILARI									Toplam
	2 kor	6 kor	7 kor	8 kor	9 kor	12 kor	13 kor	14 kor	15 kor	
BPD	2	5	2	4	0	5	0	8	0	26
PİN	0	4	1	1	2	0	1	5	1	15
KARSİNOM	0	2	0	0	1	0	0	5	0	8*
Toplam	2	11	3	5	3	5	1	18	1	49

$p > 0.05$

*İlk ve ikinci tekrar biyopsilerinde karsinom tanısı alan olgu sayısı. Karsinom tanısı alan olguların 5'i ilk tekrar biyopsisinde, 3'ü ise ikinci tekrar biyopsisinde saptanmıştır.

Tablo 4: İkinci Tekrar Biyopsilerinde Örneklenen Kor Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı

<i>SON BİYOPSİ SONUCU</i>	<i>İKİNCİ TEKRAR BİYOPSİLERİNDE ÖRNEKLENEN KOR SAYILARI</i>					<i>Toplam</i>
	<i>6 kor</i>	<i>7 kor</i>	<i>12 kor</i>	<i>14 kor</i>	<i>15 kor</i>	
<i>BPD</i>	2	2	1	1	1	7
<i>PİN</i>	0	1	1	0	0	2
<i>KARSİNOM</i>	0	0	1	2	0	3
<i>Toplam</i>	2	3	3	3	1	12

$p > 0.05$

İlk biyopside YDPİN saptanan kor sayıları 1 kor ve 7 kor arasında değişmektedir. Sırasıyla 26 olguda yalnızca 1 korda, 10 olguda 2 korda, 10 olguda 3 korda, 2 olguda 4 korda ve 1 olguda 7 korda YDPİN varlığı saptanmıştır. Hastalara ait son biyopsi tanıları ile ilk biyopside YDPİN içeren kor sayıları Tablo 5'te özetlenmiştir (Tablo 5). Takip biyopsilerinde karsinom gelişimi saptanan 8 hastadan 5'inde ilk biyopside yalnız 1 korda, 3'ünde ise 2 korda YDPİN vardır.

Tablo 5: İlk Biyopsilerde Saptanan PİN'li Kor Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı

İLK BİYOPSİLERDE SAPTANAN PİN'Lİ KOR SAYILARI	SON BİYOPSİ SONUCU			Toplam
	BPD	PİN	KARSİNOM	
1 KOR	16	5	5	26
2 KOR	7	3	0	10
3 KOR	2	5	3	10
4 KOR	0	2	0	2
7 KOR	1	0	0	1
Toplam	26	15	8	49

p > 0.05

İlk biyopsilerde YDPİN ile tutulum gösteren kor sayısının biyopsideki toplam kor sayısına oranı her biyopsi için %7.1 ile %87.5 arasında değişmektedir ve ortalama oran %27.2 dir. İlk tekrar biyopsilerinde ise bu oran %6.6 ile %50 arasındadır, ortalama oran %17.1 dir. İkinci tekrar biyopsilerinde YDPİN'li kor sayılarının biyopsideki toplam kor sayısına oranı %8.3 ve %14.2 olup ortalama %11.2'dir.

İlk biyopsilerde YDPİN içeren bezlerin lineer yaygınlık oranı her biyopsinin toplam uzunluğu için %0.17 ile %13.1 arasında olup ortalama oran %2.9 dur. İlk tekrar biyopsilerinde ise bu oranlar sırasıyla %0.1 ve %6.7 arasında olup ortalama %1.51 dir. İkinci tekrar biyopsilerinde ise %0.1 ve %3.1 olup ortalama %1.6'dır.

İlk biyopsilerde YDPİN içeren bez sayısının tüm bezlerdeki oranı her biyopsi için %0.15 ile %23.9 arasında değişmektedir ve ortalama oran %3.6 dir. İlk tekrar biyopsilerinde ise bu oran %0.04 ile %12.8 arasındadır, ortalama oran %2.4 tür. İkinci tekrar biyopsilerinde %0.2 ve %2.8 olup ortalama %1.5'tir.

Başlangıç biyopsileri ve ilk tekrar biyopsilerindeki YDPİN ile tutulan bezlerin bez içi tutulum oranlarının gruplara göre dağılımı Tablo 6’da özetlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: YDPİN’in Bez İçi Yaygınlığının Gruplara Göre Dağılımı

<i>PİN’İN BEZ İÇİNDEKİ YAYGINLIĞI</i>	<i>SON BİYOPSİ SONUCU</i>			<i>Toplam</i>
	<i>BPD</i>	<i>PİN</i>	<i>KARSİNOM</i>	
<i>Bezin kısmen tutulumu (%100 den az)</i>	8	5	2	15
<i>Bezin tamamının tutulumu (% 100)</i>	18	10	6	34
<i>Toplam</i>	26	15	8	49

$p > 0.05$

Hem ilk, hem de tekrar biyopsilerdeki YDPİN ile tutulum gösteren kor sayıları, bu korların biyopsilerdeki oranı, her kordaki YDPİN içeren bezlerin yaygınlığı, sayısı ve bez içindeki tutulum oranı açısından tekrar biyopsilerinde karsinom gelişimi saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Karsinom gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında başlangıç biyopsisinde ya da ikinci biyopside X200 ve X400 büyütmedeki çekirdekçik belirginliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Gruplara göre çekirdekçik belirginliğinin dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir (Tablo 7)..

Tablo 7: Çekirdekçik Belirginliğinin Gruplara Göre Dağılımı

<i>İLK BİYOPSİLERDEKİ ÇEKİRDEKÇİK BELİRGİNLİĞİ</i>	<i>SON BİYOPSİ SONUCU</i>			<i>Toplam</i>
	<i>BPD</i>	<i>PİN</i>	<i>KARSİNOM</i>	
<i>X 200</i>	18	10	5	33
<i>X 400</i>	8	5	3	16
<i>Toplam</i>	26	15	8	49

p > 0.05

İlk biyopsilerde ya da ilk tekrar biyopsilerinde YDPİN saptanan bezlerdeki hüresel pleomorfizm varlığı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.02$). Son biyopside BPD tanısı alan grupta izlenen pleomorfizm sıklığı diğer gruplara göre daha düşüktür. Pleomorfizm varlığının gruplara göre dağılımı Tablo 8’de özetlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: YDPİN’li Biyopsi Örneklerinde Pleomorfizmin Gruplara Göre Dağılımı

<i>İLK YA DA İKİNCİ YDPİN’Lİ BİYOPSİDE PLEOMORFİZM VARLIĞI</i>	<i>SON BİYOPSİ SONUCU</i>			<i>Toplam</i>
	<i>BPD</i>	<i>PİN</i>	<i>KARSİNOM</i>	
<i>Pleomorfizm yok</i>	17	3	4	24
<i>Pleomorfizm var</i>	9	12	4	25
<i>Toplam</i>	26	15	8	49

p = 0.02

İlk biyopsilerde ya da ilk tekrar biyopsilerinde saptanan YDPİN'li korlarda eşlik eden yangı ve atrofik bezlerin varlığı açısından karsinom gelişimi saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Atrofi varlığının gruplara göre dağılımı Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: YDPİN'li Biyopsi Örneklerinde Aynı Korda Eşlik Eden Atrofinin Gruplara Göre Dağılımı

<i>İLK YA DA İKİNCİ YDPİN'Lİ BİYOPSİDE AYNI KORDA ATROFİ VARLIĞI</i>	<i>SON BİYOPSİ SONUCU</i>			
	<i>BPD</i>	<i>PİN</i>	<i>KARSİNOM</i>	<i>Toplam</i>
<i>Atrofi yok</i>	18	7	3	28
<i>Atrofi var</i>	8	8	5	21
<i>Toplam</i>	26	15	8	49

$p > 0.05$

İncelenen olguların hiçbirinde musin, kristaloid ya da mitotik figür saptanmamıştır.

Başlangıç biyopsilerinde en sık izlenen histolojik PİN paterni saf kümelenme paterni olup (%53.1), ikinci sıklıkta mikropapiller ve kümelenme paternlerin oluşturduğu bileşik patern (%12.2) görülmüştür (Resim1,2,3). Üçüncü sırada yassı-kümelenme patern birlikteliği (%10.2) gelmektedir. Saf mikropapiller (%6.1), saf yassı (%6.1) ve saf eleksi (%6.1) paternler eşit sıklıkta izlenmiştir (Resim 4,5,6,7,8,9,10). Daha az sıklıkta ise, kümelenme-eleksi patern birlikteliği (%2.2), mikropapiller-yassı-kümelenme patern birlikteliği (%2.2) ve yassı-kümelenme-eleksi (%1.8) patern birlikteliği görülmüştür. İkinci biyopsilerinde YDPİN tanısı devam eden 18 olgunun 9'unda saf kümelenme paterni izlenmiştir (%50). 4 olguda yassı-kümelenme patern birlikteliği (%22.2), 3 olguda mikropapiller ve kümelenme birlikteliği (%16.7), 1 olguda saf mikropapiller patern (%5.6) ve 1 olguda saf yassı patern saptanmıştır (%5.6). Karsinom saptanan ve saptanmayan gruplar arasında

YDPİN patern türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p > 0.05$).

Hem ilk hem de ikinci biyopsilerde saptanan patern türleri göz önüne alındığında olguların % 65.3'ünde tek tip (saf), % 34.7'sinde birden çok (bileşik) YDPİN paterni izlenmiştir. Tekrar biyopsisinde karsinom saptanan tüm olgularda tek tip patern izlenmiştir. Saf PİN paterni varlığı açısından karsinom saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.013$). Saf ve bileşik paternlerin gruplara göre dağılımı Tablo 10'da özetlenmiştir

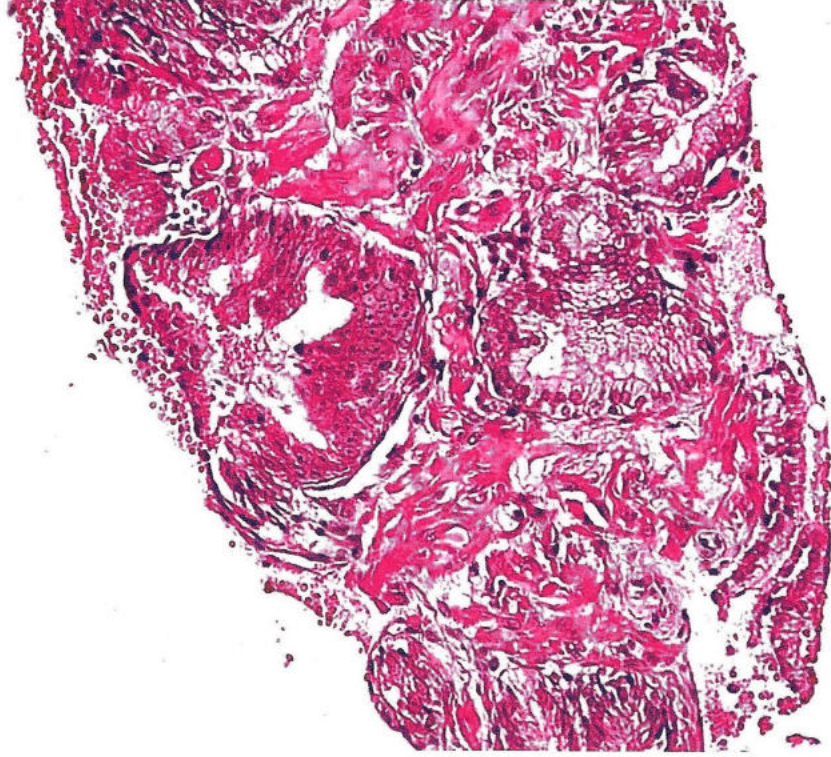
Tablo 10: PİN Paterninin Gruplara Göre Dağılımı

<i>İLK BİYOPSİDEKİ PİN PATERN TÜRÜ</i>	<i>SON BİYOPSİ SONUCU</i>			
	<i>BPD</i>	<i>PİN</i>	<i>KARSİNOM</i>	<i>Toplam</i>
<i>SAF</i>	18	6	8	32
<i>BİLEŞİK</i>	8	9	0	17
<i>Toplam</i>	26	15	8	49

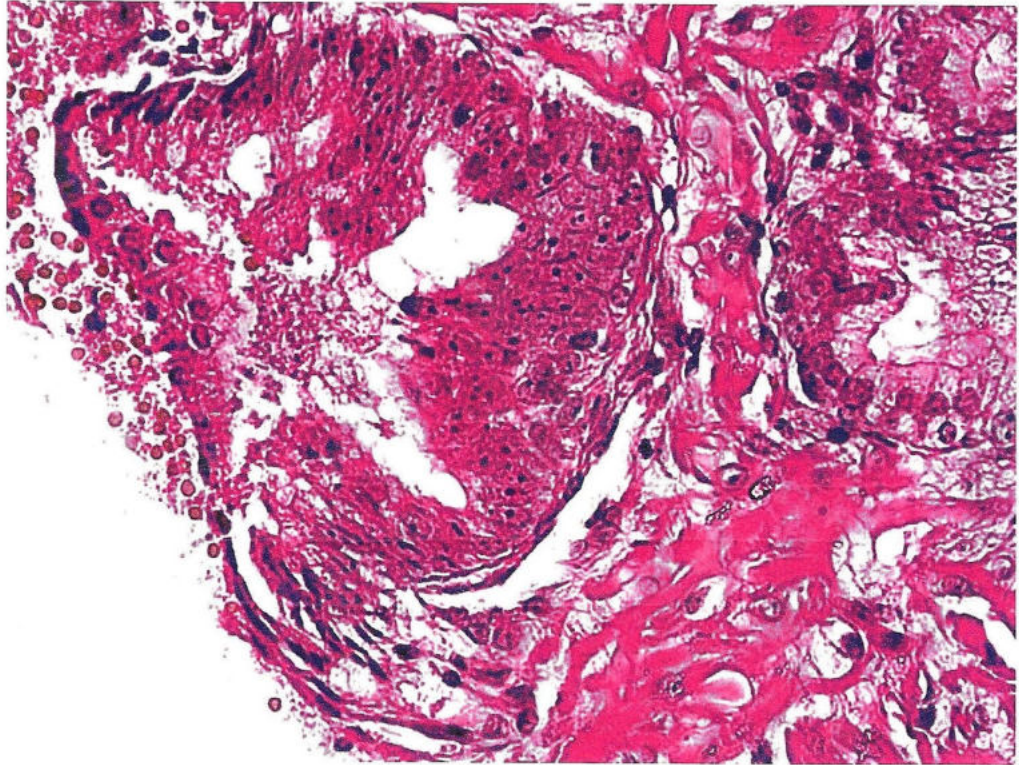
$p = 0.013$

Tekrar biyopsilerinde karsinom saptanan 8 olgudan 2'sinde ilk biyopsideki YDPİN odakları sağ lobda, 3'ünde sol lobda izlenmiş olup, 3'ünde ise bilateral yerleşimlidir. Bu hastaların tekrar biyopsilerinde 5 hastada sol lobda, 2 hastada sağ lobda ve 1 hastada bilateral yerleşmiş prostatik adenokarsinom saptanmıştır. 8 olgunun 5'inde karsinom YDPİN ile aynı taraf yerleşimlidir. 3 olguda karsinom yerleşimi karşı lobdadır. Tekrar biyopsilerinde karsinom bulunan olgularda Gleason patern skor dağılımı ise; 6 hastada Gleason patern skor 6, 1 hastada Gleason patern skor 7 ve 1 hastada Gleason patern skor 8 şeklindedir.

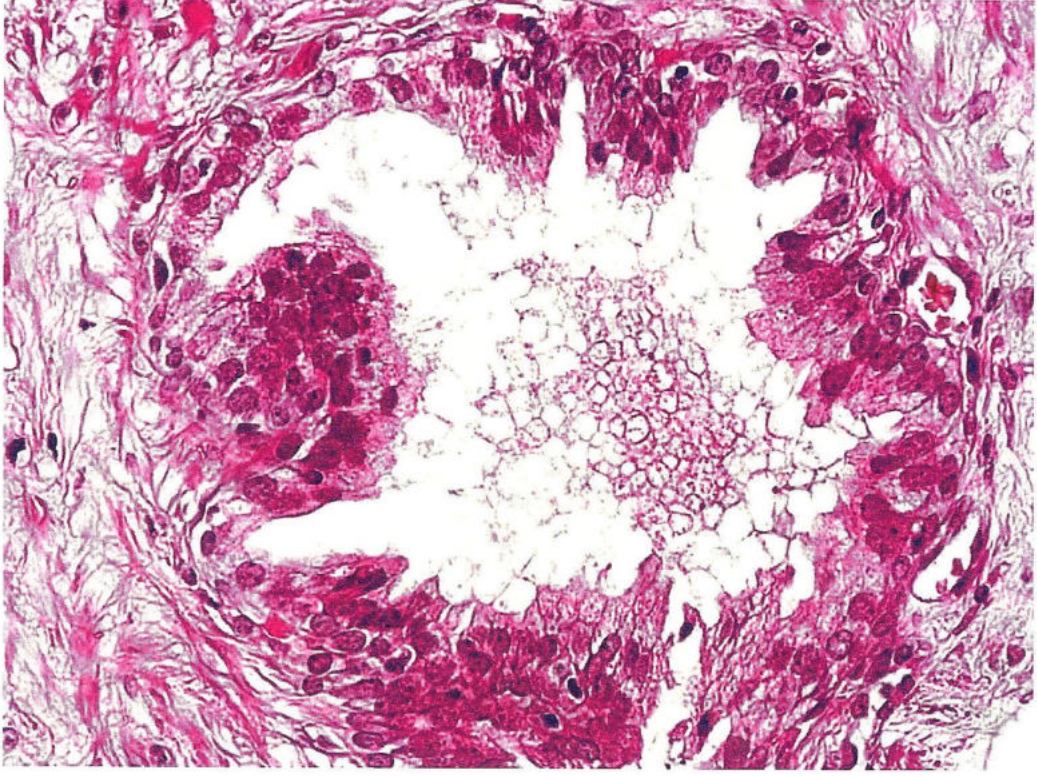
Şekil 1: Kümelenme paterni gösteren YDPİN. X200, HE.



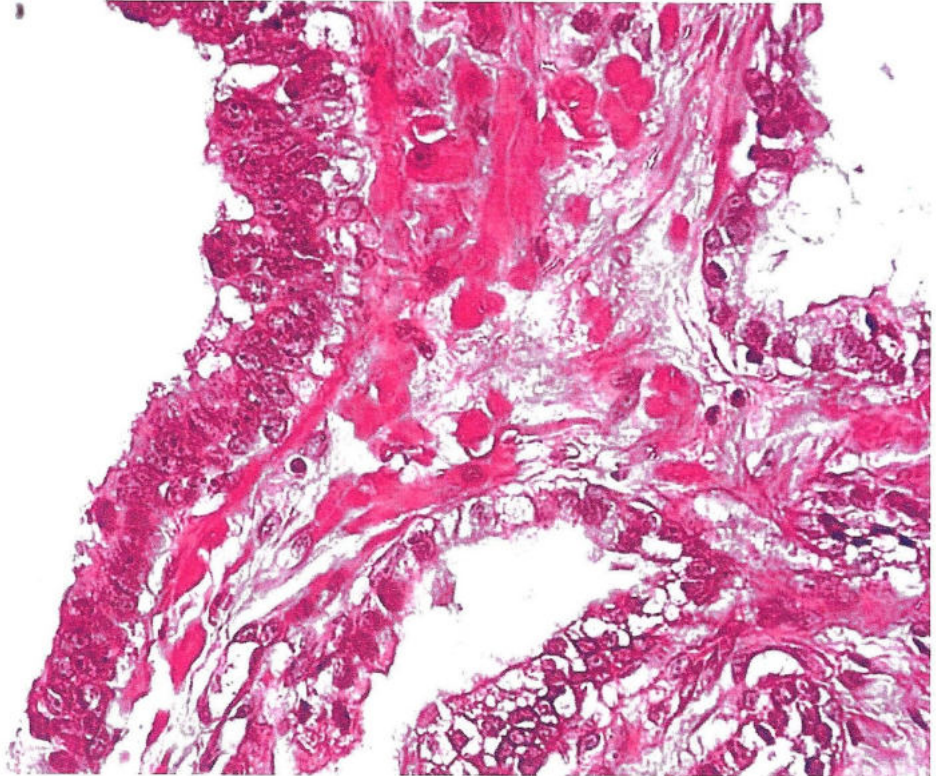
Şekil 2: Kümelenme paterni gösteren YDPİN. X400, HE.



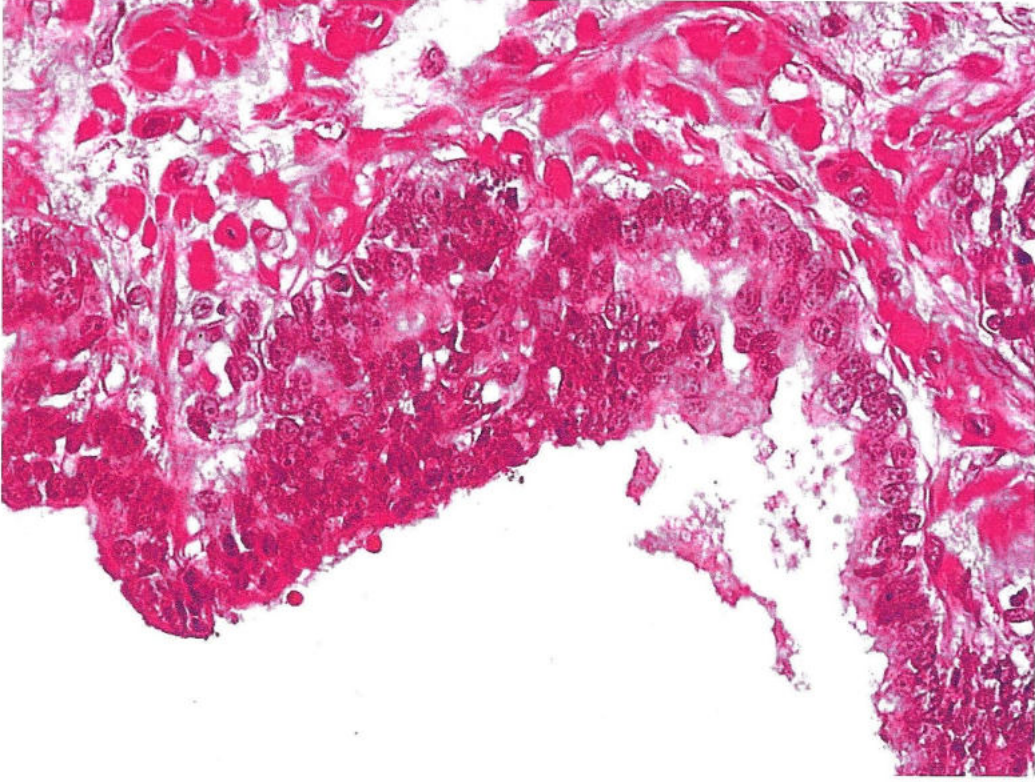
Şekil 3: Kümelenme paterni gösteren YDPİN. X400, HE.



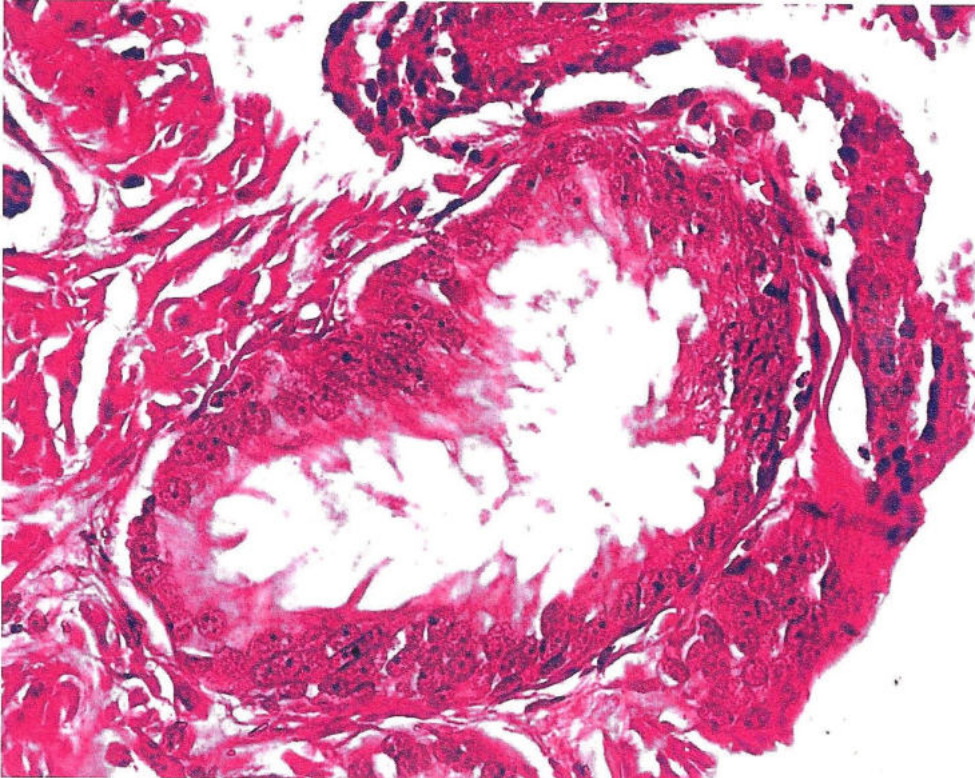
Şekil 4: Yassı patern gösteren YDPİN. X400, HE



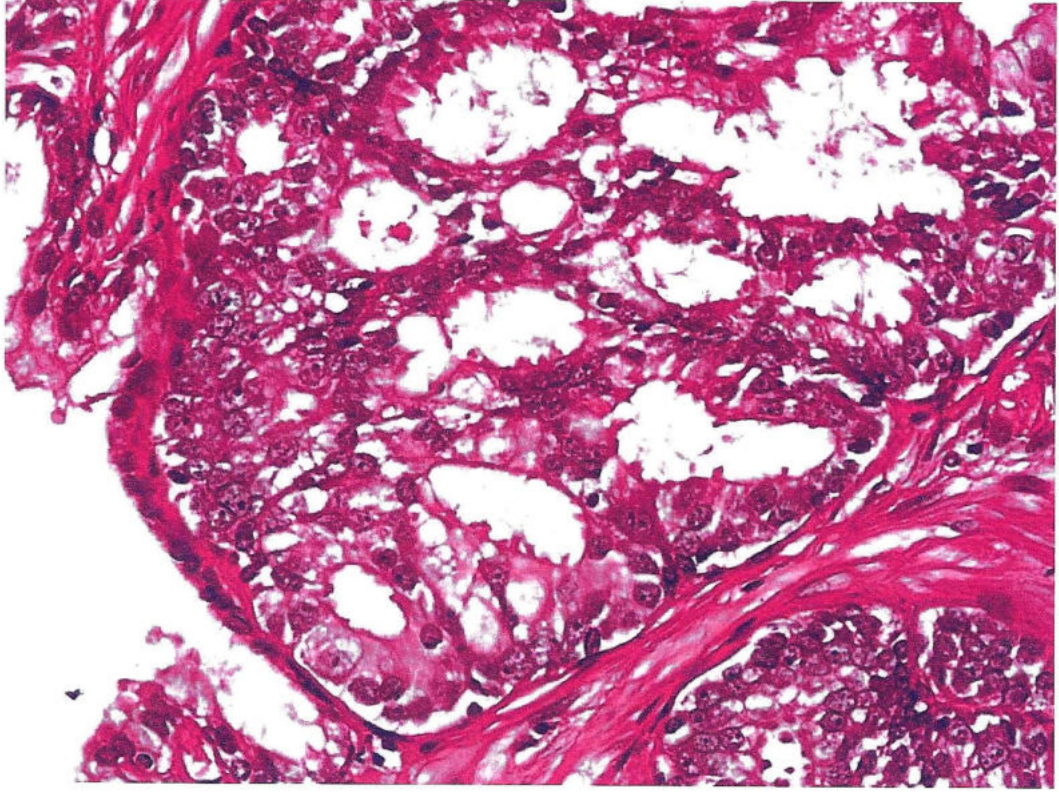
Şekil 5: Yassı patern gösteren YDPİN. X400, HE



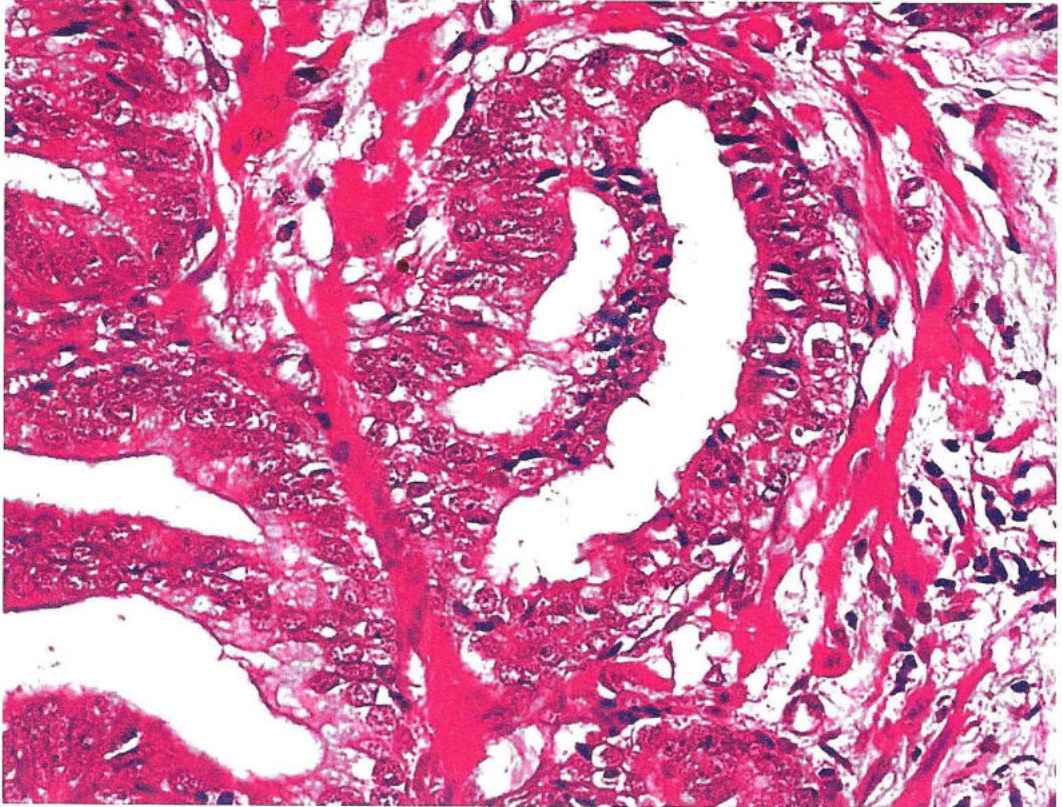
Şekil 6: Yassı patern gösteren YDPİN. X400, HE



Şekil 7: Eleksi paternde pleomorfizm gösteren YDPİN. X400, HE.



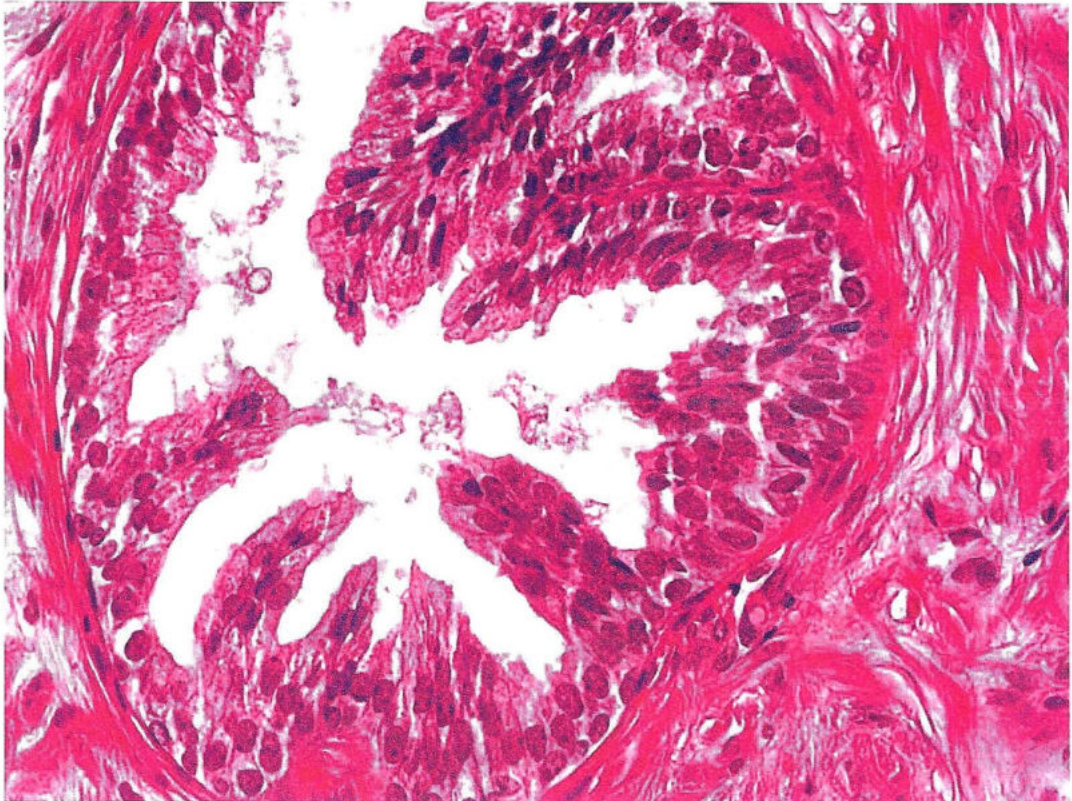
Şekil 8: Eleksi patern gösteren YDPİN. X400, HE.



Şekil 9: Mikropapiller patern gösteren YDPİN. X400, HE.



Şekil 10: Mikropapiller patern gösteren YDPİN. X400, HE.



5. TARTIŞMA

1990'lı yıllardan günümüze dek yapılan farklı çalışmalarda prostat iğne biyopsilerinde saptanan YDPİN'in görülme sıklığı %0.6 ile %24.6 arasında değişmektedir. İğne biyopsilerinde bildirilen ortalama YDPİN sıklığı %7.7 olup ortanca değer %5.2'dir. Epstein ve Herawi bu konudaki araştırmaları inceleyen bir derleme çalışmasında; hem 1990'lı yıllarda yayınlanan çalışmaların %55'inin, hem de 2000 yılı ve sonrasında yayınlanan çalışmaların %43'ünün belirttiği YDPİN insidanslarının bu ortanca değerinin altında olduğunu saptamışlardır (41).

Bostwick ve arkadaşlarının 200 prostat iğne biyopsisini değerlendirdikleri bir çalışmada YDPİN insidansı %16.5 olarak bildirilmiş olup Wills ve arkadaşlarıysa 439 prostat iğne biyopsi olgusunu kapsayan ve 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında YDPİN insidansını %5.5 olarak saptamışlardır (42,43). Lefkowitz ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan ve 619 olguyu içeren çalışmalarında YDPİN insidansı %15.4'tür (44). Bizim çalışmamızda saptadığımız %15 oranı da Lefkowitz ve Bostwick'in bildirdikleriyle benzerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalardan Abdel-Khalek ve arkadaşlarının 3084 iğne biyopsisini içeren serilerinde ise YDPİN insidansı %2.7 olarak bildirilmiştir (45).

İğne biyopsilerindeki YDPİN insidansında gözlenen bu değişkenliğin nedenlerine dair çeşitli görüşler vardır. Bunlardan ilki; insidans oranlarının çalışmaların kapsadığı erkek popülasyonuna ve biyopsi endikasyonuna göre değiştiği yönündedir (5,38). Tarama popülasyonlarında saptanan insidans oranlarının klinik semptom nedeniyle başvuru üroloji kliniği popülasyonlarındaki insidans oranlarına göre daha düşük olduğunu bildiren yayınlar vardır (38,46). Bir diğer görüş ise YDPİN tanısı için gerekli temel histomorfolojik kriterlerden biri olan çekirdekçik belirginliğinin nicel ölçütleri üzerinde hala tam bir görüşbirliği olmadığı, bunun da bildirilen insidans oranlarındaki değişkenliğin sebeplerinden biri olduğu yönündedir (41). Biyopsi örneklerinin incelenmeye hazırlanma sürecinde fiksasyon yönteminden kesit kalınlığına kadar çeşitli teknik unsurların çekirdek ayrıntılarının doğru değerlendirilmesinde etkin rol oynadığı ve herhangi bir aşamadaki teknik yetersizliğin YDPİN tanısını koymayı zorlaştırdığı, bunun da insidans oranlarındaki

farklılıklara katkıda bulunan bir başka etken olduğu ileri sürülmüştür (41). Çekirdek ayrıntılarını ve belirginliğini daha net ortaya koyan fiksatiflerin kullanımıyla YDPİN tanısı alan olgu sayısı da artmaktadır. Wills ve arkadaşları prostat biyopsileri için kullanılan fiksatif tipinin bazı merkezlerdeki YDPİN tanısındaki artışın sebebi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (42). Allam ve arkadaşları da alkol/formalin bileşimi fiksatif kullanımıyla tamponlanmış formalin kullanımına göre YDPİN tanı sıklığının arttığını bildirmişlerdir (25).

Kesit kalınlığı da tanı sıklığını etkileyen nedenlerden olabilir. Mikroskopik inceleme için ideal kesit kalınlığının sağlanamadığı ve kalın kesitlerin elde edildiği olgularda dokuların fazla boya tutması nedeniyle çekirdek ayrıntılarını doğru değerlendirmek zorlaşabilir. Bu da YDPİN tanısı vermeyi güçleştirmektedir.

Epstein ve Herawi iğne biyopsilerinde beklenen YDPİN insidansının %5 ile %8 arasında olduğunu, bunun altında ve üstündeki değerlerin sorgulanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (41).

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1996 ve 2005 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte değerlendirilen prostat iğne biyopsilerinde saptanan izole YDPİN insidansı %15'tir. Bu oran Epstein ve Herawi tarafından bildirilen insidans oranlarından daha yüksektir.

YDPİN kavramının temel önemi iğne biyopsisinde bu tanıyı alan hastalardaki prostat kanseri riskidir. Çünkü YDPİN ilk kez Mc Neal ve Bostwick tarafından tanımlandığı 1986 yılından bu yana prostat karsinomunun öncülü olarak kabul edilmektedir. YDPİN tanısını takiben yapılan tekrar biyopsilerinde kanser saptanma oranı %2.3 ile %100 arasında bildirilmiş olup ortalama %31.5, 50 ya da daha fazla hastayı kapsayan araştırmalar gözönüne alınırsa ortalama %25.3 olarak bildirilmiştir. Bu oran 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan oranlardan belirgin derecede daha düşüktür (27,41,42,47). Bu çalışmada tekrar biyopsilerinde saptanan karsinom oranı %16.3'tür ve bildirilen ortalama değer altındadır.

İzole YDPİN tanısını takiben yapılan tekrar biyopsilerindeki karsinom saptanma oranlarının günümüzde daha düşük olmasının daha yaygın ortalama (≥ 10 kor) örneklemeyi hedefleyen biyopsi yaklaşımının sonucu olduğu görüşü ortaya konulmuştur (41,48,49). Buna göre, 6 korlu biyopsi tekniği ile alınan ilk biyopsilerde büyük olasılıkla YDPİN'e eşlik eden küçük ve düşük evredeki kanserler atlanmakta

ve olgular izole YDPİN tanısı almaktadırlar. Takip biyopsilerinde de 6 kadrandan örneklenme yapıldığında kanseri tespit etme olasılığı yine düşük bulunmaktadır. İlk biyopsiden sonraki tekrar biyopsilerinde daha yaygın örneklemeyi amaçlayan 10 kor ve üzeri biyopsi yaklaşımı uygulandığında YDPİN'e eşlik eden kanseri saptayabilme olasılığı da artacaktır. İlk biyopside 10 ve daha fazla korun örneklendiği olgularda var olan kanser odakları daha büyük olasılıkla tespit edilebilmektedir. Bu yüzden de 10 ve daha fazla korlu ilk biyopsilerde verilen izole YDPİN tanısı 6 korlu biyopsilere göre daha güvenilir olacaktır. Bu durumda tekrar biyopsilerinde de 10 dan fazla korun örneklendiği olgularda karsinom saptama olasılığı düşük olacaktır.

Özetle; 10 ve daha fazla korun örneklendiği ilk biyopsilerde YDPİN'le birlikte olan kanseri saptamak kolaylaşmakta ve yanlış izole YDPİN tanısı verme olasılığı azalmaktadır. Böylece takip biyopsilerinde saptanan kanserler, izole YDPİN tanısından sonra gelişen kanserleri temsil etmektedir. Günümüzde YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopsilerinde saptanan kanser oranlarının geçmiş yıllara göre daha düşük olmasının temel nedeni de budur (49). Bu yaklaşım kanser öncülü bir lezyon olan YDPİN'e ait kanser riskini daha doğru değerlendirmeyi sağlayacaktır. Ayrıca bizim çalışmamızdada saptanan izole YDPİN sıklığının Epstein ve Herawi tarafından bildirilen insidans oranlarından daha yüksek olmasının olası nedeni de değerlendirdiğimiz biyopsilerin büyük çoğunluğunun (%75) 6-7-8 korlu yöntemle örneklenmiş olmasıdır.

2005 yılında hastanemiz Üroloji Kliniği'nde prostat iğne biyopsilerinde standart 12 korlu örnekleme yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada tekrar biyopsisinde karsinom saptanan 8 hastanın tümünün ilk biyopsileri 2005 yılından önce yapılmıştır ve hastaların %75'inde ilk biyopside örneklenen kor sayısı 6 dır, %25'inde 6 kordan daha fazla kor (7 kor ve 8 kor) örneklenmiştir. Olguların çoğunluğunda ilk biyopside 6 korlu örnekleme yapılmış olsa da tekrar biyopsilerinde saptanan kanser oranı Epstein ve arkadaşları tarafından bildirilen ortalamanın altındadır. İleride standart 12 korlu örnekleme yönteminden sonra tanı alacak izole YDPİN olgularının sıklığı ve tekrar biyopsilerinde saptanacak karsinom oranları yukarıda bildirilen yaklaşımın doğruluğunu değerlendirmede yol gösterici olabilir. Bizim çalışma grubumuzu oluşturan 49 izole YDPİN'li olgudan 25'inde, ilk tekrar biyopsilerinde 12 kor ve üzeri örneklenmiştir. İkinci tekrar biyopsili 12 olgunun ise

7'sinde 12 kor ve üzerinde örnekleme yapılmıştır. Karsinom saptanan 8 tekrar biyopsisinden 2'si 6 korlu, 1'i 9 korlu olup 5'i 12 kor ve üzerindedir. Tekrarlanan biyopsilerde örneklenen kor sayısının artışı büyük olasılıkla karsinom saptama oranını arttıracaktır.

İzole YDPİN olgularının tekrar biyopsilerindeki kanser riskini değerlendirmede klinik belirteçlerden yaş ve serum PSA düzeyinin rolü de tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda yaş ile tekrar biyopsisinde karsinom saptama riski arasında bir ilişki kurulamamıştır (49,50,51,52,53,54,55). Diğer bazı çalışmalarda yazarlar tekrar biyopsilerinde karsinom saptama riski ile yaş arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna varmışlardır (45,56,57). Netto ve Epstein ise son yayınlanan makalelerinde izole YDPİN'in yaygın olduğu (≥ 4 korda YDPİN) olgularda takip biyopsilerinde kanser saptama riskinin 70 yaş ve üzerindeki hastalarda daha genç hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (48).

Bizim çalışmamızda başlangıç biyopsisinde izole YDPİN tanısı alan olgularda hasta yaşı ile tekrar biyopsilerinde karsinom saptama riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanserinin tanısı, evrelendirilmesi ve izleminde kullanılan önemli bir belirteçtir. PSA yalnızca prostat dokusuna özgü olmakla birlikte prostat kanseri için spesifik değildir. PİN ile serum PSA düzeyleri arasındaki ilişkiye dair çelişkili veriler mevcuttur. DDPİN olgularında serum PSA'sı bazal membranın sağlam olması nedeni ile normal sınırlardadır. Ancak YDPİN olgularında kısmi bazal tabaka yıkımının PSA'nın kan dolaşımına katılımını arttıracığı görüşü vardır. YDPİN olgularında serum PSA düzeyleri benign prostat hiperplazileri (BPH) ile karsinomlu olgularda izlenen seviyeler arasında olabilir. Brawer prostatektomi materyallerinde PİN odakları içeren hastaların BPH'lı olgulara göre daha yüksek, karsinomlu hastalara göre daha düşük serum PSA değerlerine sahip olduklarını bildirmiştir (58). Ancak bu çalışmada PSA yüksekliğinin sebebi olabilecek örneklenmemiş bir karsinom odağının varlığı dışlanamamıştır.

Kim ve arkadaşları iğne biyopsilerinde yapılan çalışmaların PİN'in gerçek sıklığını tamamen yansıtmayabileceğini, karsinom nedeniyle prostatektomi yapılan olgularda yapılmış çalışmalarda hem karsinom hem de PİN'in serum PSA

düzeylelerine etkilerini ayırt etmenin zor olacağını ileri sürmüşlerdir. Mesane kanseri nedeniyle sistoprostatektomi yapılan 61 hastadan YDPİN saptadıkları 43 olguda yaptıkları çalışmada YDPİN'in serum PSA seviyelerinde yükselmeye neden olmadığı sonucuna varmışlardır (59).

İğne biyopsisinde izole YDPİN tanısı alan olgularda yapılan çalışmaların çoğunda başlangıçta ölçülen serum PSA düzeyleri ile tekrar biyopsilerindeki kanser riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (45,48,49,50,54,55). Kronz ve arkadaşları, en az bir tekrar biyopsisi olan 245 YDPİN'li olguyu inceleyen çalışmalarında, takibinde karsinom bulunan ve bulunmayan gruplar arasında başlangıçtaki serum PSA düzeyleri açısından anlamlı fark görmemişlerdir (54). Naya ve arkadaşları tekrar biyopsisi olan YDPİN tanısı konmuş 47 hastada, serum PSA düzeyleri ile tekrar biyopsisinde kanser saptama riski arasında ilişki saptamamışlardır (55). Netto ve Epstein prostat iğne biyopsilerinde 4 ya da daha fazla korda YDPİN içeren olgularda yaptıkları çalışmada serum PSA düzeylerini 2 ng/ml ile <4 ng/ml, 4ng/ml ile <10 ng/ml ve ≥ 10 ng/ml olmak üzere 3 grupta değerlendirmişler; takip eden biyopsilerde karsinom saptanması açısından gruplar arasında anlamlı fark izlememişlerdir (48). Ancak Gökden ve arkadaşları 190 YDPİN'li olguyu içeren çalışmalarında başlangıçta ölçülen serum PSA düzeyleri ile kanser riski arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir (57).

Bizim çalışmamızın sonucunda hem başlangıçta hem de son biyopsi öncesinde ölçülen serum PSA düzeyleriyle tekrar biyopsisinde karsinom saptanma riski arasında ilişki gösterilememiştir.

YDPİN'li olguların biyopsi ile takibi konusunda değişik görüşler vardır. Tekrar biyopsisi için önerilen zaman aralığı 3 ile 6 ay, 6 ile 12 ay ve 3 yıl olacak şekilde farklı yaklaşımlar ortaya konmuştur (60,61,62). En agresif biyopsi protokolü takipte 2 yıl süresince 3-6 ay aralıklarla, 2 yıldan sonra da 12 aylık aralıklarla biyopsinin tekrarlanmasıdır (5).

Lefkowitz ve arkadaşları 12 korlu başlangıç biyopsisinde YDPİN tanısı almış ve 3 yıl sonra tekrar biyopsi alınmış 31 hastayı inceledikleri çalışmalarında 12 korlu tekrar biyopsilerinde saptanan kanser oranını %25.8 olarak bildirmişlerdir (62). Aynı yazarların yayınlanan bir başka çalışmalarında ise yine 12 korlu ilk biyopsiden sonra 1 yıl içinde alınan 12 korlu tekrar biyopsilerinde karsinom saptanma oranı %2.3'tür

(42). Lefkowitz ve arkadaşları biyopsiler arasındaki 3 yıllık aralıkta YDPİN'le ilişkili başlangıçta örneklenmemiş küçük kanserlerin zamanla büyüdüğünü ya da bazı YDPİN lezyonlarının bu 3 yıllık süreçte kansere ilerlediğini ileri sürmektedirler (62).

Herawi ve arkadaşları 8 ya da daha fazla korun örneklediği biyopsilerde izole YDPİN saptanan olgularda kansere ait diğer belirteçler olmaksızın ilk bir yıl içinde biyopsi alınmasına gerek olmadığı ileri sürmektedirler (49).

Bizim çalışmamızda başlangıç biyopsilerinde YDPİN tanısı alan olgularda ortalama 7 ay içinde tekrar biyopsi alınmıştır. İlk tekrar biyopsilerinden sonra ise yaklaşık iki yıl içinde ikinci biyopsi yapılmıştır.

YDPİN lezyonlarının iğne biyopsilerindeki yaygınlığının takip biyopsilerindeki kanser riski ile ilişkisi farklı çalışmalarda tutulan kor sayıları, lezyonların lineer yaygınlığı ve tutulan bez sayılarına ait verilerin incelenmesiyle ortaya konulmaya çalışılmıştır.

YDPİN'li olgularda PİN ile tutulum gösteren kor sayılarının takip biyopsilerindeki kanser riski ile ilişkisini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu çalışmaların bir kısmı başlangıç biyopsilerindeki PİN'li kor sayıları ile tekrar biyopsilerinde saptanan kanser oranları arasındaki ilişkiye dair anlamlı sonuçlara ulaşamamıştır (49,50,52,55). Kamoı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada başlangıç biyopsilerinin tümü 6 korlu biyopsi tekniği ile yapılmıştır ve PİN'li korların ortalama sayısı açısından tekrar biyopsilerinde karsinom bulunan ve bulunmayan gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (52).

Gökden ve arkadaşları ilk biyopsilerinde örneklenen kor sayıları 5 ile 15 arasında değişen YDPİN olgularındaki PİN'li ortalama kor sayısının, takipte kanser saptanan ve saptanmayan olgularda benzer olduğunu ortaya koymuşlardır (57).

Herawi ve arkadaşlarınca yayınlanan çalışmada ise başlangıçta örneklenen kor sayıları 6 ve ≥ 8 kor olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada başlangıç biyopsilerinde hem 6 kor, hem de 8 kor ve üstünü örnekleyen biyopsiler incelenmiştir ve yalnız 1 korun tutulduğu olgularla 1'den fazla korun tutulduğu olgular arasında takip biyopsilerindeki kanser riski açısından anlamlı fark görülmemiştir (49).

Diğer iki çalışma ise başlangıçta örneklenen kor sayıları 10 kor ve üzerindedir (50,55). San Francisco ve arkadaşları da Kamoı ve Gökden gibi PİN tutulumu gösteren ortalama kor sayısı yönünden tekrar biyopsilerinde karsinom bulunan ve

bulunmayan gruplar arasında anlamlı farka ulaşamamışlardır (50). Naya ve arkadaşlarının yayımlanan çalışmada PİN tutulumu gösteren kor sayıları 1 ile 7 kor arasında bildirilmiştir ve onlar da yukarıda belirtilen çalışmalarla aynı sonuca ulaşmışlardır (55).

Bu konuyu irdeleyen diğer yazarlar ise farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Roscigno ve arkadaşları ilk biyopsilerinde 10-12 korun örneklendiği hastalarda, 2 ya da daha fazla korda YDPİN tutulumu gösteren olgular ile yalnız 1 korda YDPİN tutulumu gösteren olguların tekrar biyopsilerindeki kanser bulunma riskleri arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir (53).

Bishara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk biyopsilerde örneklenen kor sayıları 4 ile 15 arasındadır ve bu biyopsilerin %59.1'inin 6 koru örneklemediği, kalanlarınsa çoğunun 6'dan fazla korlu olduğu bildirilmiş olup net sayıları ifade edilmemiştir. Bu çalışmada da 2 ya da daha fazla korda YDPİN tutulumu gösteren olgularla yalnız 1 korda YDPİN tutulumu gösteren olguların tekrar biyopsilerinde kanser bulunma riskleri arasında anlamlı fark olduğu sonucuna ulaşılmıştır (63).

Abdel-Khalek ve arkadaşları başlangıç biyopsilerinde 6 korun örneklendiği YDPİN'li olgularda; 2'den fazla korda PİN varlığında, takipte kanser saptanma riskinin 2 ya da daha az korda PİN içeren olgulara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (45).

Kronz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ilk biyopsilerdeki örneklenen kor sayıları bildirilmemiştir ve PİN tutulumu gösteren kor sayısı arttıkça tekrar biyopsisinde kanser riskinin arttığı bunun da kanser riskini saptamada tek histolojik belirteç olduğu ileri sürülmüştür (54).

Tüm bu çalışmalarda PİN'li korların salt ya da ortalama sayısı dikkate alınmış olup örneklenen kor sayısında kapsadığı oran konusunda bir veri ortaya konmamıştır. Oysa PİN'li kor sayılarının 6 korlu başlangıç biyopsilerindeki oranıyla daha yaygın örnekleme yapıldığı ≥ 10 korlu başlangıç biyopsilerdeki oranı farklılık gösterecektir.

Bizim çalışmamızda hem başlangıç hem de takip biyopsilerinde saptanan salt PİN'li kor sayısı yanında bu oranın da değerlendirilmesi yapılmıştır ancak her iki bulgu açısından da sonraki biyopsilerdeki kanser izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında anlamlı fark ortaya konulamamıştır.

İğne biyopsilerinde PİN yaygınlığını lezyonların lineer uzunluğunu ölçerek inceleyen Keetch ve arkadaşları DDPİN ve YDPİN olgularını içeren gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır. YDPİN odaklarının lineer uzunluğu ve odak sayısının karsinom riskini belirlemede etkin olmadığı sonucuna varmışlardır (47). Davidson ve arkadaşları da YDPİN lezyonlarının lineer uzunlukları ve takip biyopsilerinde saptanan kanser riski arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (64). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da benzerdir.

YDPİN yaygınlığını belirlemede tutulan bezlerin sayısını da dikkate alan çalışmalar yapılmıştır. Kronz ve arkadaşları ilk tekrar biyopsisinde karsinom saptanan hastalarda PİN'li bez sayısı ile kanser riski arasında ilişki bulamamış, birden fazla tekrar biyopsisi olanlarda ise PİN'li bez sayısının karsinom riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (54). Gökden ve arkadaşları PİN'li bez sayısı ile takipte kanser saptama olasılığı arasında ilişki bulamamışlardır (57). Bizim araştırmamızın sonuçları da bu çalışmayı desteklemektedir.

PİN tanısında gözlemciler arası değişkenliği inceleyen çalışmalar yapılmıştır (24,25,65). PİN ve olası benzerleri konusundaki görüş ayrılıkları iki temel morfolojik grubu değerlendirmede yoğunlaşmıştır. Bir grubu belirgin çekirdekçik belirginliği olmaksızın bariz sitolojik atipili olgular oluştururken diğer grupta yaygın ve küçük büyütmede fark edilebilen PİN varlığının izlendiği ancak çekirdekçik belirginliğinin olmadığı olgular vardır. Görüş ayrılıkları en çok YDPİN ve eleksi (kribriform) proliferasyonların izlendiği karsinomlar arasındadır (24). Karsinomun duktal paterninde geniş nekroz ya da fibrovasküler korlar içeren kompleks papiller yapılar olabilir ki; bu özellikler YDPİN olgularında seyrekdir.

Patologlar arasında uzlaşmanın sağlanamadığı bir diğer durum da lezyonun izole YDPİN mi yoksa kansere eşlik eden YDPİN mi olduğudur.(24). YDPİN ve ona komşu yalnızca birkaç atipik bezin varlığı bu durum için iyi bir örnektir. Konu; bu küçük bezlerin komşu bir PİN'li bezin tanjansiyel kesitine ait mi, yoksa gerçekte mikroinvaziv kanser mi olduklarıdır. Küçük atipik bezler çok sayıda ve PİN'li bezlerin tanjansiyel kesiti olamayacak kadar kalabalıklarsa invaziv kanser tanısı konabilir. Bazı patologlar yüksek dereceli PİN'e komşu invaziv kanser tanısının küçük atipik bezlerin PIN'li bezlere uzaklığına göre konabileceğini düşünmektedirler (24). Ancak bu uzaklığın tanımı üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur.

Allam ve arkadaşları YDPİN tanısındaki değişkenliğin prostat patolojisine olan ilginin derecesi, çalışma koşulları, tanı kriterlerinin subjektif uygulanması ve klinisyenlerin etkisi ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (25). Pratikte patologlar için “sık”, “çok sayıda”, “az”, “seyrek” gibi tanımlayıcı ifadelerin sayısal değerlere çevrilmesi oldukça zordur ve morfolojik değişikliklerin sürekli seyrinde ayrı aşamaları tanımlamak görecelidir. YDPİN tanısındaki bu değişkenlik bu zorluk ve belirsizlikleri yansıtmaktadır.

YDPİN tanısı koymak için çekirdekçik belirginliğinin ne kadar olması gerektiği konusunda standart ölçütler yoktur. Çekirdekçik boyutunu değerlendirmede daha nicel ölçütlerin elde edilmesi gerekmektedir. Bunun için mikrometre kullanılabilirse de bu, rutin uygulamada kolay uygulanabilir bir yöntem değildir. YDPİN tanısı verirken belirgin çekirdekçik sayısının ölçütleri konusunda da görüşbirliği yoktur. Bazı patologlar bir prostat bezi içinde tek bir belirgin çekirdekçik varlığının YDPİN tanısı vermek için yeterli olduğunu söylerken bazıları bu görüşü benisememektedirler (41).

Allam ve arkadaşlarının 8 patoloji uzmanının katılımıyla değerlendirdikleri 321 biyopsiyi içeren çalışmalarında çekirdekçik varlığı ve boyutunun YDPİN tanısını koymada en önemli tanı kriteri olduğu konusunda görüşbirliği sağlanmasına rağmen asıl sorun çekirdekçik boyutunun değerlendirilmesinde yaşanmıştır. Aynı olguyu değerlendiren patologlardan biri YDPİN tanısını koyarken çekirdekçik belirginliğini yeterli bulurken diğeri çekirdekçikleri yeterince büyük bulmamıştır. Bir diğeri sorun da YDPİN tanısı vermek için bezlerin kısmen tutulumunun bazı gözlemciler için yeterli olması, bazılarınsa bunu reddetmesidir. Kısmen tutulum gösteren bezlerdeki çekirdekçik sayısının yeterliliği konusunda da gözlemciler arasında görüş farklılıkları bildirilmiştir (25).

Kronz ve arkadaşları tekrar biyopsisi olan YDPİN olgularında çekirdekçik belirginliğini X200 ve X400 büyütmede değerlendirmişler ve X200 büyütmede saptanabilen çekirdekçikleri “büyük”, X400 büyütmede saptanabilen çekirdekçikleri “küçük” şeklinde gruplandırmışlardır. İlk tekrar biyopsilerinde tümör saptanan olgularda çekirdek belirginliğinin derecesi ile karsinom riski arasında ilişki bulamamışlardır. Birden fazla takip biyopsisi olan olgulardaysa “büyük” çekirdekçik varlığının kanser riskini belirleyici değeri olduğunu bildirmişlerdir (54).

Aynı çalışmada YDPİN'li bezlerin tutulum oranı da değerlendirilmiş, karsinom riski ile bezlerin tutulum oranı arasında ilişki saptanamamışlardır (54).

Bizim çalışmamızda çekirdekçik belirginliğinin derecesi ve bezlerin PİN'le kısmen ya da tamamen tutulumu açısından karsinom saptanan ve saptanmayan gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Egevad ve arkadaşlarınca yapılan, 64 genitoüriner patoloji uzmanının katılımıyla gerçekleşen ve 2006 yılında yayınlanan çalışmada katılımcıların %56'sı belirgin çekirdekçiklerin izlenmediği prostat iğne biyopsilerinde de YDPİN tanısı koymuşlardır. Bu patologların %53'ü belirgin pleomorfizm, %47'si belirgin hiperkromazi, %28'i mitotik aktivite, %11'i mikropapiller patern , %12'si eleksi patern ve %8'i yaygın lezyon varlığının olmasının YDPİN tanısı koymak için gerekli olduğunu bildirilmişlerdir (28). Tüm bu morfolojik özellikler arasında belirgin pleomorfizmin en çok kabul gören morfolojik belirteç olduğu anlaşılmaktadır.

Literatürde pleomorfizm varlığının karsinom ile ilişkisini sorgulayan tek çalışma Kronz ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Bu çalışmada YDPİN olgularında belirgin pleomorfizm ile tekrar biyopsilerinde saptanan karsinom varlığı arasında ilişki bulunmamıştır (54).

Bizim çalışmamızda ilk biyopside YDPİN tanısı konan ve son biyopside BPD tanısı alan grupta izlenen pleomorfizm sıklığı diğer gruplara göre daha düşüktür. Tekrar biyopsilerinde YDPİN ve karsinom saptanan olguların ilk ya da ikinci biyopsilerindeki pleomorfizm sıklığı, tekrar biyopsilerinde BPD saptanan olgulara göre anlamlı derecede yüksektir. Ancak YDPİN'in morfolojik özelliklerinin tümör gelişimine katkısını inceleyen çalışmaların sayıca azlığı göz önüne alındığında bu saptamanın daha fazla hastayı kapsayacak daha geniş serilerde alınacak sonuçlarla doğrulanması gereklidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik yangı ve atrofinin prostat karsinogenezindeki potansiyel öneminden sözedilmektedir. Prostatit sözcüğü prostatın inflamasyonunu ifade etmektedir. Erkeklerde yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Klinik prostatit ise sıklıkla histolojik prostatit ile ilişkili olmayan bir dizi genitoüriner semptomu ifade eder.

Leitzman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada düzenli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımının prostat kanser riskinde ve/veya metastatik prostatik

kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (66). Bu ilişki kronik inflamasyonun prostat kanseri patogeneğinde önemli olabileceği savını desteklemektedir.

Prostatik atrofi diffüz ve fokal olarak ikiye ayrılır. Diffüz prostatik atrofi dolaşımdaki androjenlerin azalmasıyla oluşur ve tüm prostatı tutar. Bunun aksine fokal atrofının dolaşımdaki androjen konsantrasyonları ile bilinen bir ilgisi yoktur. Fokal atrofi esas olarak periferik zonda oluşur. Bu da prostatik karsinomun tercih ettiği bölgedir.

Fokal prostatik glandüler atrofının prostatik adenokarsinomun öncülü olduğu ve kronik inflamasyonla da yakın ilişkisi olduğu iddia edilmektedir (67,68). Ancak prostat kanseri oluşumuna nasıl neden olduğu konusu hala açıklanamamış değildir. Yapılan son çalışmalarda bazı önemli ipuçları elde edilmiştir. Çoğu fokal prostat lezyonları sanılanın aksine proliferatif ve genellikle inflamasyonla ilişkilidir. Bu yüzden “proliferatif inflamatuvar atrofi” (PIA) terimi kullanılmaktadır. Proliferasyonla ilişkili belirteçlerle yapılan boyamalarda PIA ile prostat kanseri arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır. PIA’de salgı yapıcı hücrelerde proliferasyon belirteci olan Ki-67 boyanması artış göstermiştir (67). Ayrıca bu lezyonlarda bcl-2 düzeylerindeki artış, hücre ölümünün düşük seviyelerde olduğunun göstergesidir (69). PIA’da proliferasyonda artış olurken apoptoz artmaz. De Marzo ve arkadaşları prostatektomi materyallerinde yaptıkları çalışmalarında PIA ve YDPİN lezyonları arasında morfolojik geçişler görmüşler ve YDPİN lezyonlarının %40’ının doğrudan PIA alanlarıyla birleşmekte olduğunu görmüşlerdir (68,69,70,71).

Özetle, fokal prostatik glandüler atrofi proliferatif bir lezyondur ve büyük çoğunluğu inflamasyon ile ilişkilidir. Proliferatif hücrelerin çoğunluğunda PİN ve prostat kanserine benzer immatür sekretuar hücre fenotipi vardır. Bu sık lezyonlar PIA’nin PİN ve prostat kanserine öncü olabileceği görüşü ile uyusmaktadır.

Bizim çalışmamızda YDPİN’e eşlik eden yangı ve atrofik bezlerin varlığı ile karsinom riski arasında ilişki saptanamamıştır.

YDPİN lezyonlarındaki yapısal patern ile takip biyopsisindeki karsinom riski arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlar sınırlı sayıdadır (50,54,63,64).

Kronz ve arkadaşları ilk biyopsilerde saptanan PİN paternleri açısından tekrar biyopsili olgularda kanser gelişimi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark izlememekle birlikte birden çok tekrar biyopsisi olan olgularda farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. İnceledikleri olguların patern dağılımını yassı/kümelenme, mikropapiller/eleksi şeklinde gruplandırmışlar ve mikropapiller/eleksi baskın paternde karsinom riskinin artış gösterdiği sonucuna varmışlardır. Ancak bildirilen olgularda izlenen yapısal PİN paternlerinin sayısal ya da oransal dağılımından bahsedilmemiş, paternlerdeki bu gruplandırmanın temel nedenleri açıklanmamıştır. Büyük olasılıkla bu gruplandırma en sık birlikte görülen paternlerin birlikteliğini yansıtmaktadır, ancak söz konusu çalışmada aynı gruplandırmanın neden bir tekrar biyopsili olgularda yapılmadığı konusunda bilgi verilmemiştir (54).

Bishara ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada izlenen PİN paternlerinin sıklığı sırasıyla kümelenme, mikropapiller, eleksi ve yassı şeklinde olup en sık birlikte izlenen paternlere göre; kümelenme/yassı ve mikropapiller/eleksi olarak gruplandırılmıştır. Kronz ve arkadaşlarının bildirdiği sonuçların aksine bu çalışmada tekrar biyopsilerinde kanser saptanma oranı kümelenme/yassı paternlerinde mikropapiller/eleksi paternlere göre daha yüksek bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır (63).

San Francisco ve arkadaşlarının bir çalışmasında en sık rastlanan patern saf kümelenme paternidir (%86). Saf yassı ve saf mikropapiller paternler eşit oranda izlenmiş olup eleksi paterne rastlanmamıştır. Birden fazla paternin birlikte izlendiği bileşik paternler olguların %10'unu oluşturmuştur ve saf kümelenme paterninden sonraki sıklık sırasındadır. Bu çalışmada da izlenen PİN paternleri ile tekrar biyopsisindeki kanser riski arasında ilişki bulunamamıştır (50).

Davidson ve arkadaşları da çalışmalarında aynı sonuca ulaşmışlardır ancak, bileşik patern gözledikleri olgularda baskın paterni dikkate almışlardır (64).

Yapılan tüm bu çalışmalarda gözlenen paternlerin yapısal türü esas alınmış, paternin saf ya da bileşik oluşunun karsinom riski ile ilişkisi ayrıca değerlendirilmemiştir.

Bizim çalışmamızda ilk ve ikinci biyopsilerde izlenen saf ve bileşik paternlerin tümü patern türleri ve sıklık sırasına göre ayrıntılı olarak dökümante edilmiş; hem yapısal patern türüne, hem de izlenen patern varlığının saf ya da bileşik

oluşuna göre değerlendirilmiş, kanser bulunan ve bulunmayan gruplarda yapısal PİN paterninin türüne göre anlamlı fark bulunmamıştır.

Takip biyopsilerinde tümör saptanan olguların tümünde saf PİN paterni izlenmiştir ve bu açıdan gruplar arasındaki fark anlamlıdır. PİN paterninin saf ya da bileşik oluşunun kanser riski ile ilişkisine yönelik gelecekte yapılacak çalışmalara ait bulguların da değerlendirilmesiyle PİN lezyonlarındaki morfolojik bulguların önemine dair yeni sonuçlara ulaşılabilir.

Klinik ve patolojik göstergeler günümüzde YDPİN'li hastalardan hangilerinin kanser riskinin artmış olduğunu belirlemede henüz yardımcı değildir. Bu konuda yapılacak olan yeni ve daha geniş grupları kapsayacak çalışmalarla YDPİN olgularında izlenen histomorfolojik özelliklerin takipte saptanabilecek kanser riskini öngörmeye yönelik katkısını araştırmak prostat kanseri ile mücadelede atılacak yeni bir adım olabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında 1996-2005 yılları arasında değerlendirilen prostat iğne biyopsilerinde YDPİN'in görülme sıklığı %15'tir.
- 2- İzole YDPİN tanısı almış olan hastalardan en az bir tekrar biyopsisi yapılan hastaların %16.3'ünün takibinde karsinom saptanmıştır.
- 3- Prostat iğne biyopsisi ile saptanan izole YDPİN'li olgularda klinik ve histomorfolojik göstergelerden hasta yaşı, serum PSA düzeyi, takip süresi, biyopside örneklenen kor sayısı, PİN ile tutulum gösteren kor sayıları ve biyopsideki oranı, PİN'li odakların lineer yaygınlığı ve biyopsideki oranı, PİN'li bez sayıları ve biyopsideki oranı, PİN odaklarına eşlik eden atrofi ve yangı varlığı, PİN odaklarındaki çekirdekçik belirginliğinin derecesi ve PİN paterninin türü takipte hangi hastalarda karsinom saptanabileceğini tahmin etmekte yardımcı belirteçler değildir.
- 4- Bu araştırmada prostat iğne biyopsilerinde izole YDPİN saptanan olgularda, tek tip PİN paterni ve PİN içindeki hücrel pleomorfizmin tekrar biyopsilerinde karsinom saptanacak hastaları öngörmeye yardımcı morfolojik belirteçler olabileceği sonucuna varılmış olup bu morfolojik özelliklerin izlendiği olguların daha yakın takibi önerilmelidir.
- 5- Prostat iğne biyopsilerinde yaygın örnekleme tekniğinin (≥ 12 kor) uygulanmaya başlanmış olması nedeniyle gelecekte bu konuda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (YDPİN) prostatik adenokarsinomun öncülü olarak kabul edilmektedir. Bu araştırmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1996-2005 yılları arasında değerlendirilmiş olan prostat iğne biyopsilerinden tekrar biyopsisi olan izole YDPİN tanılı olguların tekrar biyopsilerinde karsinom saptanma sıklığının değerlendirilmesi, klinik bulgular ve YDPİN'in histomorfolojik özelliklerinin karsinom gelişimi ile ilişkisinin sorgulanması amaçlanmıştır.

Belirtilen hedefler doğrultusunda 49 izole YDPİN olgusu çalışmaya dahil edildi. Gerek ilk, gerekse takip biyopsilerinde YDPİN tanısı alan olgulardaki tüm korların sayısı ve YDPİN'li odakların uzunlukları hesaplandı. Yine aynı olgularda YDPİN'li bez sayısının tüm biyopsi örneğindeki oranı hesaplandı. YDPİN ile tutulan bezlerde bez içi PİN yaygınlığı değerlendirildi. Her biyopside görülen yapısal PİN tipleri kaydedildi. PİN'li bezlerdeki çekirdekçik belirginliği, atrofik bezlerin varlığı, YDPİN'e eşlik eden yangı, pleomorfizm, mitotik figürler, müsün, kristaloid varlığı gibi histomorfolojik bulgular kaydedildi. Olguların takip biyopsilerine ait sonuçlar benign prostat dokusu, YDPİN ve karsinom olmak üzere üç grupta toplandı. Klinik ve morfolojik bulguların gruplarla ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. Olguların 8'inde (%16.3) tekrar biyopsilerinde karsinom saptanmıştır. Hasta yaşı, takip süresi, serum PSA düzeyleri, YDPİN ile tutulum gösteren kor sayıları, YDPİN içeren bezlerin yaygınlığı, sayısı ve tutulum oranı, eşlik eden atrofi, yangı, çekirdekçik belirginliği, yapısal PİN patern türü açısından tekrar biyopsilerinde karsinom saptanmasına dair anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). YDPİN'e eşlik eden pleomorfizm ve tek tip PİN paterni varlığı açısından karsinom gelişimi saptanan ve saptanmayan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.02$ ve $p = 0.013$). Bu araştırmada prostat iğne biyopsilerinde izole YDPİN saptanan olgularda tek tip PİN paterni ve PİN içindeki hücrel pleomorfizmin takipte karsinom saptanacak hastaları öngörmede yardımcı morfolojik belirteçler olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: prostat, karsinom, prostatik intraepitelyal neoplazi

8. ABSTRACT

High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) is considered precursor of prostate carcinoma. Its identification in biopsy specimens warrants repeat biopsy for concurrent or subsequent carcinoma. PIN does not raise the concentration of serum prostate specific antigen (PSA) level, does not induce palpable mass and can not be detected by ultrasound. The only method of its detection is histopathological examination. In this study we aimed to determine the incidence of cancer in prostate needle biopsies after an initial diagnosis of HGPIN and ascertain whether histologic and/or clinical findings can help predict which men have increased risk of finding cancer on repeat biopsy.

Retrospectively, we identified 49 patients between January 1996 and December 2005 who was diagnosed as isolated HGPIN and had at least one repeat biopsy. Each case was reviewed by histopathological examination of with initial and repeat biopsies. The following histopathological features were evaluated on each needle biopsy: number and percentage of cores involved by HGPIN, number and percentage of HGPIN glands, percentage of gland involved by HGPIN, linear measurement and percentage of HGPIN glands in whole biopsy, pattern of HGPIN, feature of pattern (pure vs combined), nucleolar prominence in HGPIN glands, presence of atrophic glands adjacent to HGPIN glands, presence of pleomorphism, mitotic activity, mucin, inflammation, cyrystalloid in HGPIN glands. Clinical data were recorded. Findings of last repeat biopsies were grouped as benign prostat tissue, HGPIN and carcinoma. Relationship of clinical and morphological findings with groups were evaluated by chi-square and t test.

Prostate cancer was detected in %16.3 of the cases on repeat biopsies. Pure pattern of HGPIN and presence of pleomorphism in HGPIN were predictive to determine the risk on repeat biopsy ($p=0.013$, $p=0.02$). The difference between groups for other morphological features or clinical parameters was not significant ($p>0.05$). Our results indicate that presence of pleomorphism and pure PIN pattern are promising histological features in predicting the risk for malignancy in prostate.

Key Words: prostate, carcinoma, prostatic intraepithelial neoplasia

9. KAYNAKLAR

1. Joniau S, Goeman L, Pennings J, Van Poppel H. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. *European Urology*. 2005; **48(3)**:379-85.
2. Montironi R, Vela Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono AV. Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. *Virchows Arch*. 2006; **449(1)**:1-13.
3. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook WC, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM, Egevad L, Furusato M, Hamper UM, De Marzo AM, Helpap B, Humphrey PA, Ickowski KA, Lopez-Beltran A, Montironi R, Rubin MA, Sakr WA, Samaratunga H, Parkin DM. Acinar Adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Pres, 2004:162-192.
4. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *Journal Urol*. 1989; **142(1)**:66-70.
5. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2004; **17(3)**:360-79.
6. 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(2)**:143-8.
7. Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, Siders DB, Christensen-Day C, Mitchell AE. Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 1989; **34(6)**:4-8.
8. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993; **150(2)**:379-85.
9. Bostwick DG, Norlen BJ, Denis L. Prostatic intraepithelial neoplasia: the preinvasive stage of prostate cancer. Overview of the prostate committee report. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000; **(205)**:1-2.

10. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Schomer KL, Heilbrun LK, Cassin BJ, Powell J, Montie JA, Pontes JE, Crissman JD. Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Pract*. 1995; **191(9)**:838-41.
11. Sakr WA, Billis A, Ekman P, Wilt T, Bostwick DG. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000; **(205)**:11-8.
12. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 1996; **30(2)**:138-144.
13. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP. Pathology of premalignant lesions and carcinoma of the prostate in African-American men. *Semin Urol Oncol*. 1998; **16(4)**:214-20.
14. Sakr WA. Pathology and biomarkers of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1999; **2**:7-14.
15. Watanabe M, Nakayama T, Shiraishi T, Stemmermann GN, Yatani R. Comparative studies of prostate cancer in Japan versus the United States. A Review. *Urol Oncol*. 2000; **5**:274-283
16. Lipski BA, Garcia RL, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: significance and management. *Semin Urol Oncol*. 1996; **14(3)**:149-55.
17. Qian J, Bostwick DG, Takahashi S, Borell TJ, Herath JF, Lieber MM, Jenkins RB. Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res*. 1995; **55(22)**:5408-14.
18. Jenkins RB, Qian J, Lieber MM, Bostwick DG. Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res*. 1997; **57(3)**:524-31.
19. Andrews GS. Latent Carcinoma of the Prostate. *J Clin Pathol*. 1949; **2(3)**:197-208.
20. Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Lopez-Beltran A. Morphological identification of the patterns of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. *J Clin Pathol*. 2000; **53(9)**:655-65
21. Mc Neal JE, Bostwick DG. Intraductal Dysplasia: A premalignant lesion of the prostate *Human Pathology*. 1986; **17(1)**:64-71.

22. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer*. 1987; **59(4)**:788-94.
23. Troncoso P, Babaian RJ, Ro JY, Grignon DJ, von Eschenbach AC, Ayala AG. Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. *Urology*. 1989; **34**:52-6.
24. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, Wheeler TM. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1995; **19(8)**:873-86.
25. Allam CK, Bostwick DG, Hayes JA, Upton MP, Wade GG, Domanowski GF, Klein MA, Boling EA, Stilmant MM. Interobserver variability in the diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 1996; **9(7)**:742-51.
26. Tsuchiya K, Lynch J, True L. Prostatic intraepithelial neoplasia: interobserver variability in grading. *Mod. Pathol*. 1993; **6**:71A
27. Weinstein MH, Epstein JI. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum Pathol*. 1993; **24(6)**:624-9.
28. 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(3)**:292-7.
29. Reyes AO, Swanson PE, Carbone JM, Humphrey PA. Unusual histologic types of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 1997; **21(10)**:1215-1222.
30. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, Pienta KJ, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Alpha-Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA*. 2002; **287(13)**:1662-70.
31. Ananthanarayanan V, Deaton RJ, Yang XJ, Pins MR, Gann PH. Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) expression in normal prostatic glands and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): association with diagnosis of prostate cancer. *Prostate*. 2005; **63(4)**:341-6.
31. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem Suppl*. 1992; **16**:10-9.

32. Montironi R, Pomante R, Diamanti L, Magi-Galluzzi C. Apoptosis in prostatic adenocarcinoma following complete androgen ablation. *Urol Int.* 1998; **60**:25-934.
33. Ferguson J, Zincke H, Ellison E, Bergstrahl E, Bostwick DG. Decrease of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy. *Urology.* 1994; **44(1)**:91-95.
34. Bostwick DG, Qian J. Effect of androgen deprivation therapy on prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology.* 2001; **58(2)**:91-3.
35. Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, Dupont A, Gomez J, Cusan L, Suburu ER, Diamond P, Candas B, Labrie F. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study *Am J Surg Pathol.* 1996; **20(1)**:86-93.
36. Montironi R, Schulman CC. Pathological changes in prostate lesions after androgen manipulation. *J Clin Pathol.* 1998; **51(1)**:5-12.
37. Steiner MS. High grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. *World J Urol.* 2003; **21**:15-20
38. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: an overview. *Rev Urol.* 2005; **(7)** 11-8.
39. Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol.* 1999; **35(5-6)**:492-5.
40. Arakawa A, Song S, Scardino PT, Wheeler TM. High grade prostatic intraepithelial neoplasia in prostates removed following irradiation failure in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 1995;**191(9)**:868-72.
41. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol.* 2006; **175(3)**:820-34.
42. Wills ML, Hamper UM, Partin AW, Epstein JI. Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology.* 1997; **49(3)**:367-73.
43. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol.* 1995; **154(5)**:1791-4.

44. Lefkowitz GK, Sidhu GS, Torre P, Lepor H, Taneja SS. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology*. 2001; **58(6)**:999-1003.
45. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int*. 2004; **94(4)**:528-33.
46. Feneley MR, Green JS, Young MP, Bose P, Kirby RS, Peeling WB, Parkinson MC. Prevalence of prostatic intra-epithelial neoplasia (PIN) in biopsies from hospital practice and pilot screening: clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1997; **1(2)**:79-83.
47. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1995; **154(2)**:347-51.
48. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006; **30(9)**:1184-8.
49. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled. *J Urol*. 2006; **175(1)**:121-4.
50. San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, Rosen S, DeWolf WC. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU Int*. 2003; **91(4)**:350-4.
51. Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol*. 2001; **165(5)**:1409-14.
52. Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 2000; **163(3)**:819-23.
53. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorsi F, Rigatti P. Monofocal and plurifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended biopsy *Urology*. 2004; **63**:1105-1110.

54. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2001; **25(8)**:1079-85.
55. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology*. 2004; **63(3)**:503-8.
56. O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology*. 2000; **55(4)**:553-9.
57. Gökden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology*. 2005; **65(3)**:538-42.
58. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate specific antigen. *Urology*. 1989; **34**:62
59. Kim HL, Yang XJ. Prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and its relationship to serum prostate specific antigen. *Int Braz J Urol*. 2002; **28(5)**:413-6.
60. Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carroll PR. The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol*. 1995; **76(3)**:355-9.
61. Maatman TJ, Papp SR, Carothers GG, Shockley KF. The critical role of patient follow-up after receiving a diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2001; **4(1)**:63-66.
62. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol*. 2002; **168(4)**:1415-8.
63. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol*. 2004; **28(5)**:629-33.
64. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for

adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol*. 1995; **154**:1295-1299.

65. 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.

66. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Ma J, Chan JM, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci E. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;**11**(10):1108-11.

67. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB, Nelson WG. Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*. 2003; **62**(5):55-62.

68. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol*. 1999; **155**(6):1985-92.

69. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 2000; **56**(5):828-32.

70. Ruska KM, Sauvageot J, Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol*. 1998; **22**(9):1073-7.

71. Feneley MR, Young MP, Chinyama C, Kirby RS, Parkinson MC. Ki-67 expression in early prostate cancer and associated pathological lesions. *J Clin Pathol*. 1996; **49**(9):741-8.