

Prostat Kanser Patolojisi

Dilek Ertoy Baydar

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Prostatik epitelyal neoplazilerin temel histolojik özellikleri
- Gleason derecelendirme sisteminin dayanakları ve prensipleri
- Prostatik adenokarsinomun önemli alt tipleri
- "Intraduktal prostat kansinomu" ifadesinin anlamı ve önemi

Ertoy Baydar D. Prostat Kanser Patolojisi. Trd Sem 2017; 5: 370-82.

GİRİŞ

Primer prostat kanseri tanısı için histopatolojik inceleme günümüzde hala kaçınılmazdır. Patoloji laboratuvarlarına en sık gelen prostat örnekleri transrektal (bazen transperineal) iğne biyopsileridir. Bunu prostatik transüretal rezeksiyon (TUR-p), ardından radikal prostatektomi ve açık (basit veya enükleasyon) prostatektomi materyalleri takip eder. İnce iğne aspirasyon biyopsileri yok denecek kadar azdır.

Prostat malignitelerinin büyük çoğunluğu prostat epitelinin kaynaklanan prostatik adenokarsinomlardır.

Normal Prostat

Mikroskopik inceleme prostatın glandüler epitel ve fibromusküler stromadan meydana geldiğini gösterir (Resim 1). Glandüler yapılar, kompleks arktektür gösteren duktüller ve asinuslardır. Duktüller uzun dallanan tübüler oluşumlardır ve yuvarlak asinuslarla kör sonlanırlar. İç yüzleri papiller çıkıntılanmalarla

kıvrıntılıdır. Benign duktül ve asinuslarda 3 tip hücre vardır:

1. Lüminal hücreler: Sekretuar hücrelerdir. PSA salgılar, prostat spesifik asid fosfat ekspresye eder, nötral müsin üretirler.
2. Bazal hücreler: Bazal membran ile sekretuar hücreler arasında yerleşmişlerdir. İçlerinde kök hücrelerin bulunduğu düşünülmektedir. İmmünohistokimyasal boyamalarda sitoplazmaları yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler (örn: 34βE12) veya nükleusları p63 ile boyanarak işaretlenebilir.
3. Nöroendokrin hücreler: Duktus ve asinuslarda gelişigüzel yer alırlar, H-E ile tanınmaları zordur, özel boyama teknikleri kullanılması gerekir. Görevleri tam olarak bilinmemekle birlikte parakrin rol oynadıkları düşünülmektedir.

Yüksek Dereceli Prostatik Intraepitelyal Neoplazi

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN), sekretuar epitelin neoplastik

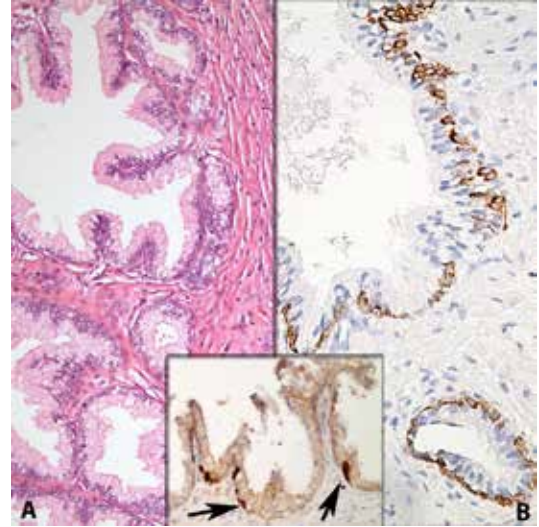
transformasyonudur ve prostatik adenokarsinomun en olası öncül lezyonu olarak kabul edilmektedir. Makroskopik olarak tanınması mümkün değildir. Mikroskopide ise duktus ve asinuslar içinde görülen hücre çoğalmalarıdır ve çoğalan hücrelerde prostat kanserine benzer nükleer ve nükleoler özellikler gözlenir (Resim 2). Ancak bu lezyonda, invaziv kanserden farklı olarak neoplastik transformasyon epitele sınırlıdır ve bazal hücre tabakası kısmen de olsa korunmuştur.

Biyopsilerde YDPIN'in tanınması, bu lezyon ile prostatik kanserle sık beraberliğinden ötürü klinik olarak önemlidir. Bununla birlikte biyopsi ile YGPIN teşhisi alan olgularda, tekrarlanan biyopsilerde kanser saptanma oranı giderek düşmüş, %36'dan %21'e inmiştir. Bu düşüşe katkı sağlayan en önemli faktör, rutin prostat iğne biyopsilerinde alınan örnek sayısının giderek artmış olmasıdır.

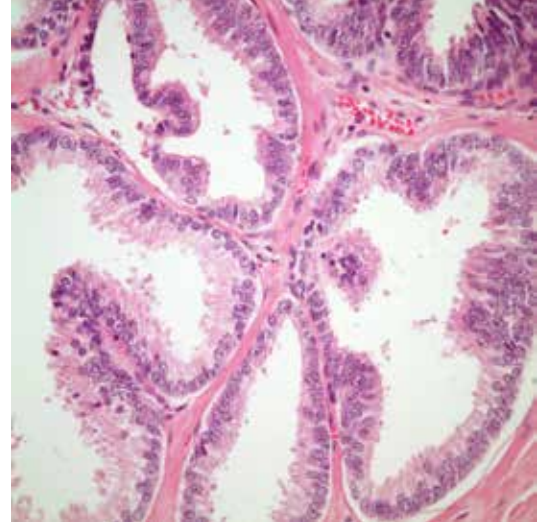
İnvaziv Adenokarsinom

Prostatik adenokarsinom (PACa) için histolojik tanıda, temel olarak glandüler mimari ve nükleer özellikler değerlendirilir ve bazal hücrelerin kaybı beklenir. Bezlerde anormal arktektür ve düzenlenme vardır; normal epitel-stroma ilişkisi bozulmuştur. İyi diferansiye tümörlerde neoplastik bezler iyi oluşmuştur, birbirlerinden ayrı tek tek izlenirler. Kalabalık olarak gruplanabilir, nodüller oluşturabilir veya stroma içinde gelişigüzel infiltrasyon göstererek benign bezlerin arasına ilerleyebilirler. Yüksek dereceli kanserde ise kötü oluşmuş veya birbiriyle birleşmiş, bazen kribriform ya da glomeruloid bezler izlenir. İndiferansiye prostatik adenokarsinom, solid tümör tabakaları, tek tek hücreler veya hücre kordonları - dizileri ile karakterizedir. Bezlerin sergilediği bu farklı paternler, Gleason derecelendirme sisteminin esaslarını oluşturur.

Bazal hücrelerin kaybı, invaziv PACa için önemli bir belirleyici özelliktir (Resim 3). Normal prostatik bezde bazal hücreler, sekretuar hücreleri bazal membrandan ayırır. İnvaziv adenokarsinomda ise neoplastik bezlerde bazal hücre tabakası izlenmez.



Resim 1. A, B. Normal prostat dokusu. Panel B'de yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (klon 34be12) ekspresyon eden bazal hücreler, küçük nöroendokrin hücreler (oklar) görülmekte (A: H-E x 100; B: İmmünohistokimya, anti-34be12 Ab x 200; Küçük resim: İmmünohistokimya, anti-kromogranin Ab x 100).



Resim 2. A, B. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi: Nükleer irileşme ve makronükleol içeren hücrelerle döşeli, ancak normal iri konfigürasyona sahip prostat bezleri (H-E x 400).

Nükleer atipi, prostatik adenokarsinomun mikroskopik tanısında bir diğer önemli kriterdir. Nükleer irileşme ve nükleol belirginleşmesi ile karakterizedir. PACa'da klasik olarak kromatinde açılma sergileyen büyük bir nükleol

leus ve koyu boyanan nükleol(ler) vardır. Ancak makronükleol, karakteristik özelliklerden biri olmasına rağmen, tüm prostat kansinolarında bulunmaz [1]. Prostatik adenokarsinomun köpüksü bez varyantında ve anti-androjen veya radyasyon tedavisi almış kansinomlarda nükleuslar küçüktür, nükleoller belirgin değildir [2, 3].

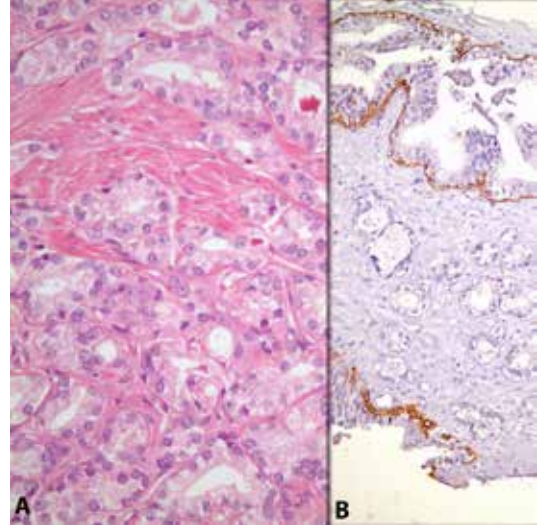
PACa tanısında yardımcı minör kriterler de vardır. Bunlar kansinom için spesifik değildir; ancak şüpheli odakta yapılan ayrıntılı incelemede yukarıda belirtilen temel kriterler değerlendirilirken teşhise katkı sağlarlar. Bunlar intralüminal mavi müsin, pembe amorf bez içi sekresyonlar, mitoz, kristaloidler ve amfofilik sitoplazmadır. İntralüminal mavi musin, benign proliferasyonlardan daha sık kansinomda bulunur [1, 4-5]. Asidik musindir, pH 2.5'te Alcian mavisi ile boyanır. Karsinom için spesifik değildir; müsinöz metaplazi, atrofi, bazal hücre hiperplazisi, adenozis, sklerozan adenozis ve PIN'de de saptanabilir.

Pembe amorf intraluminal sekresyonlara malign bezlerde benignlerden daha sık rastlanır [1, 4-6]. Bu salgılar, iğne biyopsisinde adenokarsinom olgularının %53-92'sinde ve radikal spesimde %84'ünde bulunur. YDPIN'lerin çoğunda gözlenirler. Benign bezlerin ise yalnızca %2-3'ünde görülürler.

Mitoz, prostat epiteli için atipik bir bulgudur; benign bez hücrelerinin %0,001'inde, YDPIN'de hücrelerin % 0,1'inde, adenokarsinom hücrelerinin %0,06-%0,15'inde saptanabilmektedir [7]. Mitoz adenokarsinom için spesifik değildir ve benign epitelde, özellikle enfarktların yakınında görülebilir. Atipik mitoz, Gleason patern 5 veya nöroendokrin kansinom hariç, primer PACa'da son derece nadirdir.

Prostatik kristaloidler, korpora amilasea'dan ayırt edilmesi gereken parlak eozinofilik intralüminal yapılardır. Genellikle iğne benzeri veya üçgen ve altıgen gibi geometrik şekilleri vardır [8-10]. Adenokarsinomda benign bezlerden daha sık bulunurlar. Kristaloidlerin görülme sıklığı adenokarsinomun farklılaşma derecesine bağlıdır, düşük Gleason paternlerde saptanma olasılığı daha yüksektir [1, 9].

Karsinom hücreleri, benign glandüler hü-



Resim 3. A, B. Prostatik adenokarsinom. Belirgin nükleer atipinin izlendiği küçük bezler (panel A) ve bazal hücre kaybı (panel B) ile karakterize (A: H-E x 400; B: İmmünohistokimya, anti-34be12 Ab x 200).

relere kıyasla daha sık amfofilik sitoplazmaya sahiptir. Sitoplazma benign bezlerde çoğunlukla granüler şeffaf niteliktedir. Bununla birlikte, sitoplazmik boyanma özellikleri spesifik değildir ve şeffaf sitoplazma düşük dereceli prostat adenokarsinomlarında siktir. Ek olarak, benign bezlerde önemli sayıda olguda amfofilik sitoplazma görülebilmektedir. Prostatik kansinom sitoplazması, onkositik, taşlı yüzük benzeri vakuoler, köpüksü bez varyantındaki gibi ksantomatöz, Paneth hücre benzeri nöroendokrin farklılaşma gösteren olgulardaki gibi eozinofilik granüler de olabilir. Dolayısı ile sitoplazmik değişikliklerin hiç biri malignite için özgün değildir.

Karsinomda bezlerin luminal konturları çok kez düz ve keskindir, ancak küçük çıkıntılarla kıvrıntılı da olabilirler.

Karsinom için Spesifik Kabul Edilen Histopatolojik Özellikler

PACa tanısı için spesifik olduğu düşünülen histolojik özellikler, perineöral invazyon, kolajenöz mikronodüller, glomerüloid intraglandüler projeksiyonlar ve bezlerin ekstraprostatik yayılımıdır [11]. Organ dışında prostat bezle-

rinin varlığı genellikle malignite göstergesidir, ancak ektojik prostat bezlerinin testis, epididim, mesane, subvezikal ve retrovezikal alan, penil üretra, penis kökü, seminal vezikül, perikolonik yağ, perirektal yağ, urakal kalıntı ve dalak gibi birçok anatomik bölgede bulunabileceğini hatırlamak önemlidir [12].

Perinöral invazyon, PACa'nın en çarpıcı özelliklerinden biridir. Radikal prostatektomilerde %84-94, iğne biyopsilerinde yaklaşık dörtte bir olguda izlenir [13-15]. Minimal karsinomda ise insidansı %2'ye kadar düşer [1, 6]. Sinire komşu prostatik bezlerin varlığı, kesin malignite demek değildir. Benign prostatik bezler sınırlarla dip dibe olabilir, hatta onları sarabilir [16]. Malignite için sinir çevresindeki epitel hücrelerinin sitolojik özelliklerine dikkat etmek gerekir.

Prostatik epitel hücrelerinin lenfovasküler invazyonu malignite tanısı için spesifik görülebilir. Radikal prostatektomi olgularının %5-53'ünde lenfovasküler invazyon görülebilmektedir. Ancak, bu bulgu iğne biyopsilerinde nadirdir. Lenfovasküler permeasyon büyük tümör hacmi, yüksek derece ve evre ile ilişkilidir; biyokimyasal nüks, uzak metastaz ve düşük yaşam süresi için artmış risk faktörüdür [17].

Müsinöz fibroplazi (kollajenöz mikronodüller), hyalinize stromal toplardır. Müsinin organizasyonu ile oluştukları düşünülür. Kollajenden oluşur, hiposellüler olup birkaç fibroblast çekirdeği içerirler. Neoplastik bezlere bitişik stromada veya glandüler lümen içerisinde bulunabilirler. Kollajenöz mikronodüller karsinom tanısı için oldukça spesifiktir, radikal prostatektomilerde %13-22 oranında izlenirken kanserli iğne biyopsilerinin sadece %1-2'sinde bulunurlar [5-6, 18].

Glomerüloid yapılar veya glomerülasyonlar, asini içinde renal glomerül benzeri neoplastik epitel çoğalmalarıdır [11]. Malign bezin çevresine bir noktadan tutunan lümen içi yuvarlak eleğe benzer epitel tomurcuklarıyla karakterizedir. İnvaziv adenokarsinom için spesifik oldukları düşünülmektedir [19]. Bununla birlikte glomerülasyonların tanısal değeri, malign iğne biyopsilerinin sadece %3-15'inde, radikal prostatektomilerin % 5'inde görülmeleri nede-

niyle bir miktar kısıtlıdır [5, 19]. Bunlar yüksek dereceli (Gleason patern 4) karsinomu temsil eder [20].

Gleason Skorlama Sistemi

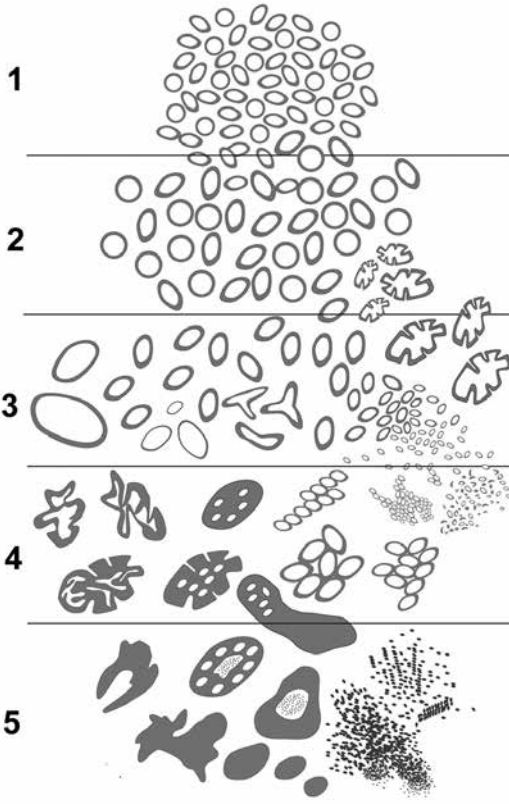
Gleason skorlama sistemi şu anda dünyada prostatik adenokarsinom için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şemasıdır [21, 22]. Bu sistem, tüm analizlerde güçlü ve bağımsız prognostik olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik evre, biokimyasal nüks, metastatik hastalığa progresyon ve sağkalım gibi tüm klinik sonuçlarla ilişkili bulunmaktadır. İğne biyopsisinde saptanan Gleason derecesi, hasta yönetimini planlamak için rutin olarak kullanılır ve genellikle yeni tedavileri test eden klinik araştırmaların uygunluğunun kriterlerinden biridir. Radyoterapi veya cerrahi gibi spesifik bir tedaviye cevabı tahmin etmek için başvuru nomogramlara dahil edilir. PACa'da Gleason skoru, her tür doku örneğinde (metastazlar hariç) mutlaka rapor edilir. Şema tamamen karsinomun arkitektürel yapısına dayanmaktadır (Şekil 1). Histolojik paternler, nispeten düşük (4x ya da 10x) büyütmede değerlendirilerek bez oluşturma becerisi ve stromadaki büyüme şekline göre en iyi farklılaşandan en kötüye doğru beş temel grade'e ayrılır. Gleason sistemi orjinalinden sonra bir kaç kez modifiye edilmiştir. En güncel diyagram, ISUP'un 2014 yılında gerçekleştirdiği toplantı kararlarıdır [20] ve DSÖ tarafından onaylanmıştır [23]:

Gleason Patern 1 (Grade 1):

Birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmış aynı boyut ve şekildeki yuvarlak asinusların oluşturduğu çok iyi sınırlı nodüllerdir. Günümüzde Gleason 1+1=2 skor prostatik adenokarsinomunun mevcut olmadığı, Gleason'un skor 2 olarak tanımladığı olguların bugün adenozis olarak isimlendirileceği düşünülmektedir.

Gleason Patern 2 (Grade 2):

Gleason patern 2, patern 1 gibi iyi oluşmuş, dışı doğru minimal çıkıntılanma sergileyebilse de düzgün sınırlı nodüllerdir. Asinusların şekil ve boyutunda bir miktar heterojenite gözlenir,



Sekil 1. Güncel Gleason derecelendirme şeması.

ancak şekilleri hala yuvarlak ve düzgündür.

Gleason skor 3 veya 4 (1+2, 2+1 veya 2+2), TUR-p veya radikal prostatektomi spesmenlerindeki multifokal düşük grade'li tümörlere verilir. İğne biyopsilerinin tanısında bu skorlar çok nadir kullanılmalı ve hatta üropatoloji alanında uzmanlaşmamış genel patoloğlarca hiç verilmemelidir.

Gleason Patern 3 (Grade 3):

En sık izlenen paterndir. Özelliği asinusların stroma içinde, çoğunlukla normal duktuslar arasında gelişigüzel dağılmış olmalarıdır, bezler arasındaki mesafe değişkendir, geniş veya dar olabilir. Tümöral nodül iyi sınırlı değildir, konturları irregüler girintili çıkıntılıdır. Neoplastik bezler birbirinden farklı şekil ve boyutadadır, keskin açılanmalarla sert, irregüler görünebilirler, kıvrıntılanan uzun bezler izlenebilir.

Gleason Patern 4 (Grade 4):

Belli belirsiz lümene sahip kötü oluşmuş

abortif bezler bu patern altında yer alır. Veya bezler birleşmiş, ağ şeklinde süngerimsi adalar oluşturmuşlardır. Kribriform veya glomerüloid şekilli tüm bezler, şekil ve boyut gözetmeksizin patern 4 kabul edilir.

Gleason Patern 5 (Grade 5):

Stroma içinde tek tek infiltrasyon gösteren hücreler, hücre kordonları veya glandüler yapı oluşturmayan solid hücre tabakaları ile karakterizedir. Normal yapılar itilmiş veya ortadan kalkmıştır. Komedonekroz sergileyen kribriform bezler de patern 5 olarak değerlendirilir.

Skorun Hesaplanması: Değerlendirilen dokudaki tümörü oluşturan en sık (birincil) grade ve ikinci en yaygın (ikincil) grade matematiksel olarak toplanır ve 2 ile 10 arasında değişen bir rakam bulunur, bu değer Gleason skoru olarak isimlendirilir (primer grade + sekonder grade = skor). Tümör üniform olarak tek bir patern sergiliyorsa, skora ulaşmak için bu grade 2 ile çarpılır. Bununla birlikte, yüksek dereceli (patern 4 veya 5) karsinom varlığında düşük dereceli patern tümörün $\leq 5\%$ ini oluşturuyorsa, düşük dereceli bileşen skora dahil edilmez. Örneğin, bir tümör %97 patern 4 ve %3 patern 3 ise, skor $4 + 4 = 8$ olarak hesaplanmalıdır. Tüm primer adenokarsinomlar için, tümör çok küçükse bile mutlaka bir Gleason skoru verilmelidir. PACa'ya Gleason skoru atanmaması gereken tek durum, tümörün hormonal veya radyasyon tedavi etkisi gösteriyor olmasıdır.

Orjinal Gleason derecelendirme sistemi, doku örneğinde iki farklı paterne izin verir. Ancak PACa'da histomorfolojik görünüm heterojen olabilmekte, ikiden fazla grade bir arada bulunabilmektedir. Modifiye sistemde tersiyer grade, doku tipine bağlı olarak farklı şekilde ele alınır. İğne biyopsisi söz konusu ise patern 3, 4 ve 5 içeren tümörde skor, birincil (baskın) grade ve en yüksek grade'in toplanması ile bulunur [24, 25]. Dolayısıyla iğne biyopsisinde %60 patern 4, %35 patern 3 ve %5 patern 5 komponentleri olan bir tümör için Gleason skoru $4+5=9$ şeklindedir. Radikal prostatektomi için, bu durum eğer en yüksek patern (patern 5) $\leq 5\%$ ise biraz farklıdır; patern 5 skora da-

hil edilmek yerine nota tersiyer patern 5 olarak kaydedilir.

İğne biyopsisi ile radikal prostatektomi arasında Gleason skor uyumu makuldür, ancak iğne biyopsilerinde düşük derecelendirme sık görülmektedir. Skor tayininde gözlemciler arası uyumsuzluk nadir değildir [26]. Bunda örnekleme hataları, doku distorsiyonları, infiltratif paternin algılanma güçlüğü ve patoloğun deneyimi etken olmaktadır.

Tümörü oluşturan yüksek dereceli (Gleason patern 4 veya 5) prostat kanserinin yüzdesi önemli bir prognostik göstergedir [27, 28]. 2016 DSÖ Üriner Sistem ve Erkek Genital Organ Tümörlerinin Sınıflandırılması kitabı, Gleason skor 7 adenokarsinomlar için patern 4 oranının raporlamasını önermektedir. İğne biyopsisinde Gleason skor 7 kanserin patern 4 yüzdesinin bilinmesi, aktif takip hastalarının seçiminde yararlı olabilir [29, 30].

Günümüzde patoloji raporlarında PACa için Gleason skor tayini yanısıra 1'den 5'e kadar grade gruplamasının yapılması gerekmektedir [20]. Bu gruplama ile çok sayıda farklı Gleason skoru beş kategoriye indirgenmiştir:

Gleason skor	≤6	→	Grade Grup 1
Gleason skor	3+4=7	→	Grade Grup 2
Gleason skor	4+3=7	→	Grade Grup 3
Gleason skor	8 (3+5, 5+3, 4+4)	→	Grade Grup 4
Gleason skor	9 (4+5, 5+4) ve 10	→	Grade Grup 5

Grade grupları, standart Gleason skorlamasıyla karşılaştırıldığında daha iyi bir prognostik risk ayrımı ortaya koymaktadır [31, 32]. Bu grupların prognostik değeri, bir dizi çalışmayla doğrulanmıştır [31-33] ve sistem için genomik korelasyon ve moleküler destek de vardır [34]. Bu kullanımın bir diğer faydası, 1'den 10'a kadar olan skalada intermediyer derece gibi duran Gleason skor 6 kanserin, 1'den 5'e kadar olan gruplamada en düşük kategoriye (1/5) yerleştirilmiş olmasıdır; böylece doktorlar ve hastalara skor 6 prostat kanserinin nispeten selim doğasını yansıtmak mümkün olmaktadır [20].

İmmünohistokimya

Bazal hücre belirteçleri: Normal prostat bezlerinde bazal hücreler çoğunlukla küçük hiperkromatik çekirdekli ve dar sitoplazmalı yuvarlak veya uzun hücreler olarak görülürler. Bununla birlikte, bazal hücreleri H-E kesitlerde periglandular fibroblastlar ve myofibroblastlardan ayırt etmek zor olabilir. Ayrıca fiksasyonu kötü, kalın histolojik kesitlerde deforme ve ezilmiş karsinom hücreleri, bazal hücrelere benzeyebilmektedir. Çok küçük veya minimal tümör olgularında veya aldatici benign görünümlü adenokarsinomların tanısı gibi teşhis açısından güç durumlarda, bazal hücreleri immünohistokimya ile göstermek çok kez yararlı olmaktadır. Bununla birlikte boyamaların yorumunda dikkatli olmak gerekir. Bazal hücre varlığı invaziv karsinom tanısını dışlar. Ancak kaybı, invaziv adenokarsinom için spesifik değildir, zira bazı benign lezyonlarda (örn: adenozis, kısmi atrofi) ve YDPİN'de bazal hücreler segmental olarak bulunmayabilir.

AMACR (a-methylacyl-CoA racemase veya P504S): AMACR'a yönelik immün boyama, PACa tanısında destekleyici bir belirteç olarak önemli rol üstlenmiştir. Bu enzim prostatik karsinomların %80-100'ünde seçici olarak eksprese edilir, ancak karsinom için spesifik değildir. Benign bezlerin %20'si boyanabilmektedir, ancak benignlerde reaktivite zayıftır ve odaklıdır. Malign prostat bezlerinde karakteristik boyanma çepeçevre, granüler sitoplazmiktir. AMACR pozitifliği YDPİN, adenozis, atrofi (özellikle kısmi atrofi) ve nefrojenik adenomda da görülebilir.

ERG: ERG ekspresyonu, immünohistokimyasal olarak tespit edildiğinde, prostat adenokarsinomu (ve vasküler tümörler) için oldukça spesifiktir. Ancak tanısal bir belirteç olarak kullanımı, duyarlılığının düşüklüğü nedeniyle sınırlıdır. Yalnızca %50 PACa pozitifdir.

PSA, PSAP, Prostein, NKX3.1: Prostatik diferansiyasyon işaretleyicileridir. İlk üçü sitoplazmik, sonuncusu nükleer proteindir. Dışa-

rıdan gelerek prostatı invaze eden tümörlerde ve metastatik odaklarda prostatik kökenin tespitinde işe yararlar. Yüksek grade'li prostatik kanserin ürotelyal karsinomdan, kolon kanserinden, granülatöz prostatit ve lenfomadan ayırımında yardımcı olurlar. Bu dört prostatik belirteçten her biri >%94 duyarlılığa sahiptir [35]. PSA ve PSAP ekspresyonu anti-androjen tedavisi ile kaybolabilmektedir; NKX3.1 ve prostatein'in bu durumda fayda sağlaması muhtemeldir. NKX3.1 ve prostatein, metastatik prostat adenokarsinomu için oldukça spesifiktir. Tükürük bezi neoplazilerinde PSA, tükürük bezi ve nöroendokrin neoplazilerde PSAP immüno-reaktivitesi saptanabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Asiner Adenokarsinom Varyantları

2016 DSÖ'ye göre, asiner prostatik adenokarsinom varyantları şunlardır: Atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik, köpüksü, müsinoz (kolloid), taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid. İlk dördü (atrofik, psödohiperplastik, mikrokistik ve köpüksü) mikroskop altında aldatıcı olarak benign görünürler ve teşhisleri zor olabilir. Son üç varyant (taşlı yüzük benzeri, pleomorfik dev hücreli ve sarkomatoid), prognostik anlam taşır ve sıradan asiner adenokarsinoma kıyasla daha kötü prognoz gösterirler.

Atrofik: Sitoplazmik hacim yoksunluğu ile karakterizedir. Çoğu atrofik patern adenokarsinom, Gleason patern 3'tür. Atrofik özelliklerin varlığı prognostik önem taşımaz.

Psödohiperplastik: Psödohiperplastik adenokarsinom papiller uzanımlar, dallanma, luminal ondülasyon ve kistik dilatasyonlarla epitel hiperplazisini taklit eder. AMACR ekspresyonu olguların %70-83'ünde saptanır. Psödohiperplastik adenokarsinomlar Gleason patern 3'tür. Psödohiperplastik görünüm patolojik evreyi etkilemez [36]. HOXB13 G84E ile ilişkili ailevi prostat kanseri çok kez psödohiperplastik özelliklere sahiptir [37].

Mikrokistik: Mikrokistik adenokarsinomda orta büyüklükteki bezlerde dilatasyon izlenir. Çapları, küçük asiner adenokarsinom bezleri-

nin ortalama 10 katına eşittir. Radikal prostektomide görülme oranı %11'dir. İntraluminal kristaloidler ve mavi müsin daima izlenir. İmmünohistokimiyada hemen tüm olgular (%96) AMACR eksprese eder. Verilmesi gereken Gleason paterni 3'tür.

Köpüksü: Piknotik çekirdekler, bol köpüksü veya ksantomatöz sitoplazma ile karakterizedir. Köpüksü bezler, çoğunlukla sıradan asiner adenokarsinom ile birlikte bulunurlar. Nükleer atipinin olmaması, özellikle iğne biyopsilerinde zorluk yaratabilir. Çoğu köpüksü bez prostat kanseri, Gleason skor 6 veya 7'dir, ancak Gleason skor 8-10 da olabilir. Prognozları sıradan adenokarsinom ile benzerdir.

Müsinoz (kolloid): Tümörün en az %25'i hücre dışı müsin gölcüklerinden oluşur. Tüm prostatik adenokarsinomların %0,3'ünü oluşturur. Mikroskopide tümör hücreleri müsini içinde yüzer. Gleason skorları çoğunda 7, nadiren 6 veya 8'dir. Geçmişte müsinoz formun olağan asiner adenokarsinomdan daha kötü prognozlu olduğu düşünülüyordu, ancak yeni yayınlar bu tümörlerin daha agresif olmadığını göstermektedir [38].

Taşlı yüzük benzeri: Enderdir. Mikroskopide, şeffaf sitoplazmik vakuol ile nükleusun itilmesi, girintilenmesi ile karakterizedir [2]. Diğer bölgelerdeki taşlı yüzük karsinomlarının aksine, prostatın taşlı yüzük benzeri karsinomunda histokimyasal olarak intrasellüler müsini izlenmez. Çoğu olgu PSA ve PAP pozitifdir. Ortalama yaşam süresi 28 aydır, prognoz kötüdür [39].

Pleomorfik dev hücreli: Son derece nadirdir. Histolojik kesitlerde Gleason skor 9 yüksek dereceli asiner adenokarsinom ile karışmış dev pleomorfik nükleuslu hücreler izlenir [40]. Bu tümörler çok agresiftir.

Sarkomatoid: Malign epitelyal ve mezenkimal görümlü elemanlara sahip, prostatta nadir görülen bifazik malignitedir. Hastaların yaklaşık yarısında ilk tanı sıradan asiner adenokarsinomdur. Bunlara hormon ve/veya radyoterapi uygulanmış ve ortalama 7 yılda sarkomatoid karsinom gelişmiştir. Mezenkim benzeri alanların, farklılaşmamış sarkom görünümüne sahip olduğu homolog, ya da kemik

ve kıkırdak gibi spesifik yönlerde farklılaşma sergilediği heterolog formları vardır. Osteosarkom ve kondrosarkom bugüne kadar en sık tanımlanan heterolog komponentlerdir. Lokalize hastalık ameliyat ve/veya radyoterapi ile etkin tedavi edilebilirse de, bu hastaların prognozu genelde kötüdür [41].

Non-asiner Adenokarsinom Varyantları

Bunlar, 2016 DSÖ sınıflamasına göre duktal adenokarsinom, ürotelyal karsinom, skuamöz neoplaziler, bazal hücre karsinomu ve nöroendokrin tümörlerdir.

Duktal adenokarsinom: Psödostratifye uzun kolumnar hücrelerin döşediği büyük bezlerle karakterizedir. Saf duktal ve mikst duktal-asiner karsinomlar tüm prostat karsinomlarının %1 ve %5'ini oluşturur. Obstrüksiyon ve hematüri, asiner adenokarsinomun aksine, sık görülen klinik semptomlardır. Verumontanum veya yakınında üretra içine uzanan ekzofitik, villöz/polipoid bir gelişim oluşabilir. Mikroskopide, sıklıkla papiller ve kribriiform formlar, daha nadiren solid ve tek tek PIN-benzeri bezler görülür [42, 43]. Belirgin intraduktal komponent sık izlenir. İmmünofenotip ve gen ekspresyon profili, asiner adenokarsinoma benzerdir. Duktal varyantta proliferasyon indeksi, asiner adenokarsinoma göre daha fazladır; ancak oranlardaki örtüşme, bunun kullanımını engellemektedir. Şu anda prostatın asinar ve duktal adenokarsinomlarını ayırt eden herhangi bir belirteç yoktur. Duktal adenokarsinomun yayılımı, asinar adenokarsinom ile aynıdır; ancak duktal adenokarsinom testis, penis ve akciğerlere sıçrama eğilimindedir. Pek çok çalışmada, saf veya baskın duktal adenokarsinomun prognozu asiner formdan daha kötüdür. Duktal adenokarsinom genellikle Gleason grade 4 tümördür; ancak nadiren patern 3 (PIN benzeri glandüler) veya patern 5 (solid ve komedo) formları görülebilir.

Ürotelyal karsinom: Nadir olmakla birlikte prostatın ürotelyal epitelle döşeli büyük, santral kanallarında primer tümör olarak orta-

ya çıkabilmektedir [44, 45]. Trombomodulin, GATA3, p63 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin eksprese ederler. Buna karşın PSA, PSAP, NKX3.1 ve prostein negatiftirler. Prognozları patolojik evre ile ilişkilidir [44, 45].

Skuamöz ve adenoskuamöz karsinomlar: Prostatın primer skuamöz ve adenoskuamöz karsinomları son derece nadirdir [46]. Çoğu kişide radyasyon veya hormonal terapiden sonra tanı alırlar. Ortalama surviv 1 yıldır.

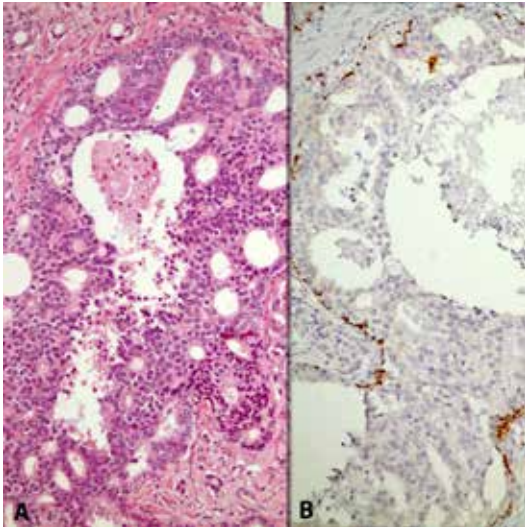
Bazal hücreli karsinom: Prostat bazal hücrelerinin malign neoplazmidir. Bunlar, tükrük bezlerinin adenoid kistik karsinomlarına bir ölçüde benzeyebilen son derece nadir tümörlerdir. Mikroskopide, adenoid kistik / kribriiform patern ve periferik palizadlanan solid küçük yuvalar izlenir. Bazal hücre hiperplazisi benzeri düzenleme, hyalen bordürlü küçük tübüller, nekrotik veya non-nekrotik büyük solid yuvalar diğer paternlerdir. Ekstraprostatik uzanım nadiren, metastaz ise olguların yaklaşık %15'inde bildirilmiştir.

Nöroendokrin karsinomlar: Prostatta nöroendokrin karsinomlar nöroendokrin farklılaşma gösteren adenokarsinom, küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom'dur. Sıradan asiner adenokarsinom %10-100 olguda kromogranin, sinaptofizin ve CD56 gibi nöroendokrin belirteçleri eksprese eder. Tipik adenokarsinom olgularında bu belirteçlerin rutin kullanımı tavsiye edilmez. Bunların ekspresyonunun önemi belirsizdir. Asiner adenokarsinom, nöroendokrin sitoplazmik granüllere sahip Paneth benzeri hücreler içerebilir. Prostatın primer küçük hücreli karsinomu agresif bir malignitedir, nadir görülür [47, 48]. Olguların yarısı pür iken diğer yarısında eşlik eden prostatik asiner adenokarsinom vardır. Üçte bir hasta adenokarsinom tanısı ile takip edilmiş ve genellikle hormonal tedavi sonrasında küçük hücreli karsinom tanısı almıştır. Mikroskopide, hücre tabakaları, kordonlar, yuvalar ve yer yer rozet benzeri yapılar izlenir. Mikst ise eşlik eden adenokarsinomun derecesi ve miktarı değişkendir. Metastatik küçük hücreli karsinomun prostatik kökeni, FISH metodu ile TMPRSS2-ERG gen füzyonunun gösterilmesiyle %46-86 vakada ispatlanabi-

lir [49]. %90 olguda nöroendokrin belirteçler (sinaptofizin, kromogranin ve CD56) pozitifdir. Buna karşın, prostatik belirteçler PSA, PAP, PSMA ve prostein, prostat küçük hücreli karsinomlarının yalnızca küçük bir grubunda immünohistokimya da saptanır [35]. Prostatik küçük hücreli karsinom hastaları için ortalama sağ kalım 1 ila 2 yıldır. Prostatın büyük hücreli nöroendokrin karsinomu oldukça nadirdir [50]. Ortalama sağ kalım bu tümörlerde 7 aydır.

Intraduktal Prostat Karsinomu

Intraduktal prostat karsinomu, malign epitelial hücrelerin büyük prostatik asini ve duktusları dolduran proliferasyondur, bazal hücreler korunmuştur (Resim 4) [51, 52]. Mikroskobik olarak, prostatik duktuslar ve asini, normal bezlerin 2 katından daha fazla genişlemiştir. Solid, gevşek veya yoğun kribriform ya da mikropapiller patern sergileyebilir. Nükleer atipi belirgindir (nükleer boyut normalin 6 katı veya daha fazlasıdır) ya da non-fokal komedonekroz vardır. Eşlik eden invaziv adenokarsinom, tipik olarak yüksek derecelidir (Gleason skor 7-9). Tek başına intraduktal karsinom'a



Resim 4. A, B. Intraduktal prostatik adenokarsinom. Şiddetli atipi sergileyen hücrelerden oluşmuş ortasında komedonekroz görülen iri kribriform bez (panel A). İnvaziv karsinom için beklenen tersine, söz konusu bezde bazal hücre tabakası intakt (panel B). (A: H-E x 200; B: İmmünohistokimya, anti-34be12 Ab x 200).

Gleason grade verilmez. Gleason skor, eşlik eden invaziv karsinom alanları için belirlenir.

Intraduktal karsinom radikal prostatektomilerde %20-40 oranında tespit edilir; periferik zonda yüksek dereceli, yüksek hacimli ve ileri evre asiner adenokarsinom ile bir aradadır. İğne biyopsilerinde nadirdir, %2,8 olguda invaziv karsinom beraberliğinde, %0,1-0,3 olguda ise izole formda saptanmaktadır. İğne biyopsilerinde ve radikal prostatektomilerde intraduktal karsinom varlığı, körü prognoza işaret etmektedir. Tedavi sonrası olumsuz klinik seyri öngören bağımsız bir prediktördür. Biyopside intraduktal karsinom beraberindeki invaziv karsinomun skoru 6 ise dahi, radikal prostatektomi patolojisi olumsuz olmaktadır. Bu nedenlerle iğne biyopsisinde invaziv komponent bulunmasa bile hastaya definitif tedavi uygulanması haklı bir yaklaşım olarak görülebilir. Yine de radikal prostatektomi ile invaziv hastalığın saptanamadığı %10 izole intraduktal karsinom olgusu bildirildiğinden diğer bir seçenek biyopsi tekrarı olmaktadır.

Güncel görüşe göre intraduktal prostat karsinomu, var olan yüksek dereceli asiner adenokarsinomun prostatik duktuslar ve asinüslerde yayılması ile gelişir; malignite seyrinde ileri basamağı temsil eder. Az sayıda olguda invaziv karsinomun öncül lezyonu olabileceği düşünülmektedir. Olumsuz patolojik bulgularla, yüksek Gleason derecesi, yüksek hacimli primer tümör, ekstraprostatik uzanım, seminal vezikül invazyonu ve pelvik lenf nod metastazları ile ilişkilidir [53, 54]. Radikal prostatektomide intraduktal karsinom varlığının bağımsız prognostik indikatör olduğu [55] ve ameliyat sonrası biyokimyasal nüksün öngörülmesinde nomogramların kapasitesini artırdığı [56] gösterilmiştir.

Kaynaklar

- [1]. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995; 26: 223-9. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* 2012; 60: 59-74. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Srigley JR, Delahunt B, Evans AJ. Therapy-associated effects in the prostate gland. *Histopathology* 2012; 60: 153-65. [\[CrossRef\]](#)

- [4]. Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT, Humphrey PA. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: A study of 202 consecutive, completely embedded radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 695-703. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Varma M, Lee MW, Tamboli P, Zarbo RJ, Jimenez RE, Salles PG, et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 554-61.
- [6]. Thorson P, Vollmer RT, Arcangeli C, Keetch DW, Humphrey PA. Minimal carcinoma in prostate needle biopsy specimens: Diagnostic features and radical prostatectomy follow-up. *Mod Pathol* 1998; 11: 543-51.
- [7]. Giannulis I, Montironi R, Galluzzi CM, de Nictolis M, Diamanti L. Frequency and location of mitoses in prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *Anticancer Res* 1993; 13: 2447-51.
- [8]. Jensen PE, Gardner WA Jr, Piserchia PV. Prostatic crystalloids: Association with adenocarcinoma. *Prostate* 1980; 1: 25-30. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright J Jr, Mackay B. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma: Immunohistochemical, electron microscopic, and X-ray microanalytic studies. *Cancer* 1986; 57: 2397-407. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Henneberry JM, Kahane H, Humphrey PA, Keetch DW, Epstein JI. The significance of intraluminal crystalloids in benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 725-8. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations. Diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 918-24. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Humphrey PA. Prostatic tissue ectopia. In *Prostate pathology* (ed. Humphrey PA), pp. 22-23. ASCP, Chicago; 2003.
- [13]. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer* 1972; 30: 5-13. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 796-803. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Bismar TA, Lewis JS Jr, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 2002; 27: 432-40. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. Ali TZ, Epstein JI. Perineural involvement by benign prostatic glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1159-63. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Baydar DE, Baseskioglu B, Ozen H, Geyik PO. Prognostic significance of lymphovascular invasion in clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *Scientific World Journal* 2008; 8: 303-12. [\[CrossRef\]](#)
- [18]. Bostwick DG, Wollan P, Adlakah K. Collagenous micronodules in prostate cancer. A specific but infrequent diagnostic finding. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 444-7.
- [19]. Pacelli A, Lopez-Beltran A, Egan AJ, Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. *Hum Pathol* 1998; 29: 543-6. [\[CrossRef\]](#)
- [20]. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 244-52.
- [21]. Gleason DF. Classification of prostate carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 125-8.
- [22]. Gleason DF; Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In *Urologic pathology: The prostate* (ed. Tannenbaum M), pp. 171-97. Lea & Febinger, Philadelphia; 1977.
- [23]. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- [24]. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-42. [\[CrossRef\]](#)
- [25]. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010; 183: 433-40. [\[CrossRef\]](#)
- [26]. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: General pathologists. *Hum Pathol* 2001; 32: 81-8. [\[CrossRef\]](#)
- [27]. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. *J Urol* 2002; 168: 509-13. [\[CrossRef\]](#)
- [28]. Cheng L, Davidson DD, Lin H, Koch MO. Percentage of Gleason pattern 4 and 5 predicts survival after radical prostatectomy. *Cancer* 2007; 110: 1967-72. [\[CrossRef\]](#)
- [29]. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: 171-8. [\[CrossRef\]](#)
- [30]. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdarie B, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2182-90. [\[CrossRef\]](#)
- [31]. Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, et al. Independent surgical validation of the new prostate cancer grade-grouping system. *BJU Int* 2016; 118: 763-9. [\[CrossRef\]](#)

- [32] Spratt DE, Cole AI, Palapattu GS, Weizer AZ, Jackson WC, Montgomery JS, et al. Independent validation of the prognostic capacity of the ISUP prostate cancer grade grouping system for radiation treated patients with long-term follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19: 292-7. [\[CrossRef\]](#)
- [33] Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; 69: 428-35. [\[CrossRef\]](#)
- [34] Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic correlates to the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 557-60. [\[CrossRef\]](#)
- [35] Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: Report from the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: e6-19. [\[CrossRef\]](#)
- [36] Humphrey PA, Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1239-46. [\[CrossRef\]](#)
- [37] Smith SC, Palanisamy N, Zuhlke KA, Johnson AM, Siddiqui J, Chinnaiyan AM, et al. HOXB13 G84E-related familial prostate cancers: A clinical, histologic, and molecular survey. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 615-26. [\[CrossRef\]](#)
- [38] Marcus DM, Goodman M, Jani AB, Osunkoya AO, Rossi PJ. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 283-8. [\[CrossRef\]](#)
- [39] Warner JN, Nakamura LY, Pacelli A, Humphreys MR, Castle EP. Primary signet ring carcinoma of the prostate. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 1130-6. [\[CrossRef\]](#)
- [40] Parwani AV, Herawi M, Epstein JI. Pleomorphic giant cell adenocarcinoma of the prostate: Report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1254-9. [\[CrossRef\]](#)
- [41] Markowski MC, Eisenberger MA, Zahurak M, Epstein JI, Paller CJ. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: Retrospective review of a case series from the Johns Hopkins Hospital. *Urology* 2015; 86: 539-43. [\[CrossRef\]](#)
- [42] Hameed O, Humphrey PA. Stratified epithelium in prostatic adenocarcinoma: A mimic of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2006; 19: 899-906. [\[CrossRef\]](#)
- [43] Tavora F, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia like ductal adenocarcinoma of the prostate: A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1060-7. [\[CrossRef\]](#)
- [44] Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Ameil G, Wheeler TM. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 2006; 37: 726-34. [\[CrossRef\]](#)
- [45] Grignon DJ. Urothelial carcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V, ed.s. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, Lyon, France; 2016. pp. 168-9.
- [46] Marcus DM, Goodman M, Jani AB, Osunkoya AO, Rossi PJ. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 15: 283-8. [\[CrossRef\]](#)
- [47] Epstein JI, Amin MB, Evans AJ, Huang J, Rubin MA. Neuroendocrine tumours. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V, ed.s. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, Lyon, France; 2016. pp. 172-4.
- [48] Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger M. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol* 2014; 11: 213-9. [\[CrossRef\]](#)
- [49] Schelling LA, Williamson SR, Zhang S, Yao JL, Wang M, Huang J, et al. Frequent TMPRSS2-ERG rearrangement in prostatic small cell carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization: The superiority of fluorescence in situ hybridization over ERG immunohistochemistry. *Hum Pathol* 2013; 44: 2227-33. [\[CrossRef\]](#)
- [50] Evans AJ, Humphrey PA, Belani J, van der Kwast TH, Srigley J. Large cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: A clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 684-93. [\[CrossRef\]](#)
- [51] McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 802-14. [\[CrossRef\]](#)
- [52] Tsuzuki T. Intraductal carcinoma of the prostate: A comprehensive and updated review. *Int J Urol* 2015; 22: 140-5. [\[CrossRef\]](#)
- [53] Robinson B, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Intraductal carcinoma of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 418-25. [\[CrossRef\]](#)
- [54] Divatia MK, Ro JY. Intraductal carcinoma of the prostate gland: Recent advances. *Yonsei Med J* 2016; 57: 1054-62. [\[CrossRef\]](#)
- [55] Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, Saito AM, Sassa N, Ishida R, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate* 2014; 74: 680-7. [\[CrossRef\]](#)
- [56] O'Brien BA, Cohen RJ, Wheeler TM, Moorin R. A post-radical-prostatectomy nomogram incorporating new pathological variables and interaction terms for improved prognosis. *BJU Int* 2011; 107: 389-95. [\[CrossRef\]](#)

Prostat Kanser Patolođisi

Dilek Ertoy Baydar

Sayfa 370

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN), sekretuar epitelin neoplastik transformasyonudur ve prostatik adenokarsinomun en olası öncül lezyonu olarak kabul edilmektedir. Makroskobik olarak tanınması mümkün değildir. Mikroskopide ise duktus ve asinuslar içinde görülen hücre çoğalmalarıdır ve çoğalan hücrelerde prostat kanserine benzer nükleer ve nükleoller özellikler gözlenir. Ancak bu lezyonda, invaziv kanserden farklı olarak neoplastik transformasyon epitele sınırlıdır ve bazal hücre tabakası kısmen de olsa korunmuştur.

Sayfa 371

Prostatik adenokarsinom (PACa) için histolojik tanıda, temel olarak glandüler mimari ve nükleer özellikler değerlendirilir ve bazal hücrelerin kaybı beklenir. Bazilerde anormal arkitektür ve düzenlenme vardır; normal epitel-stroma ilişkisi bozulmuştur.

Sayfa 373

Gleason skorlama sistemi řu anda dünyada prostatik adenokarsinom için en yaygın kullanılan histolojik derecelendirme şemasıdır. Bu sistem, tüm analizlerde güçlü ve bağımsız prognostikatör olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik evre, biyokimyasal nüks, metastatik hastalığa progresyon ve sağkalım gibi tüm klinik sonuçlarla ilişkili bulunmaktadır. İğne biyopsisinde saptanan Gleason derecesi, hasta yönetimini planlamak için rutin olarak kullanılır ve genellikle yeni tedavileri test eden klinik araştırmaların uygunluğunun kriterlerinden biridir. Radyoterapi veya cerrahi gibi spesifik bir tedaviye cevabı tahmin etmek için başvuru alan nomogramlara dahil edilir. PACa'da Gleason skoru, her tür doku örneğinde (metastazlar hariç) mutlaka rapor edilir. şema tamamen karsinomun arkitektürel yapısına dayanmaktadır.

Sayfa 378

İntraduktal prostat karsinomu, malign epitelial hücrelerin büyük prostatik asini ve duktusları dolandıran proliferasyonudur, bazal hücreler korunmuştur.

Sayfa 378

Güncel görüşe göre intraduktal prostat karsinomu, var olan yüksek dereceli asiner adenokarsinomun prostatik duktuslar ve asinuslarda yayılması ile gelişir; malignite seyrinde ileri basamağı temsil eder.

Prostat Kanseri Patolojisi

Dilek Ertoy Baydar

1. Hangi ifade yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPIN) için doğru değildir?
 - a. Sekretuar epitelin neoplastik transformasyonudur.
 - b. Prostatik adenokarsinomun prekürsör lezyonu kabul edilir.
 - c. Hüresel atipiye rağmen normal glandüler konfigürasyon korunmuştur.
 - d. Total bazal hücre kaybı YDPIN tanısı ile uyumlu değildir.
 - e. İzole YDPIN sonrası tekrarlanan prostat biyopsilerinde kanser insidansı günümüzde yüksektir ve %50'yi bulur.
2. Aşağıdaki bulgulardan hangisi prostatik adenokarsinom tanısı için diagostik kabul edilebilir?
 - a. Bez lümenlerinde müsin varlığı
 - b. Hücre sitoplazmalarının koyu boyanması
 - c. İntralüminal kristaloidler
 - d. İntrasitoplazmik vakuolizasyon
 - e. Ekstrakapsüler yağ dokuda prostatik bez saptanması
3. Hangisi immünohistokimyasal yöntemle bakılabilecek prostat bazal hücre belirtecidir?
 - a. PSA
 - b. 34be12 (yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin)
 - c. AMACR
 - d. p53
 - e. NKX3.1
4. Gleason skorlama sistemi ile ilişkili olarak alttakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Doku bazlı en önemli prognostik faktördür.
 - b. Hücrelerdeki sitolojik atipinin şiddetini göz önüne alan bir şemadır.
 - c. En kötü farklılaşmış prostat adenokarsinomu Gleason skor 3+3=6'dır.
 - d. Kribriform bezler Gleason pattern 2 kabul edilir.
 - e. Biyopside izlenen tümör küçükse, Gleason skoru verilmesi uygun değildir.
5. Prostatın daha nadir olmakla birlikte non-asiner tip karsinomları da mevcuttur. Alttakiler arasında hangisine belli bir Gleason skoru tayin edilir?
 - a. Duktal varyant prostatik adenokarsinom
 - b. Prostatın ürotelyal karsinomu
 - c. Prostatın küçük hücreli karsinomu
 - d. Prostatın skuamöz karsinomu
 - e. İntraduktal prostatik adenokarsinom