

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİNDE PROGNOZU ÖNGÖRMEDE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER
BELİRTEÇLERİN KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NURSİNEM ALKAN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİLAY ŞEN TÜRK**

DENİZLİ – 2023

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİNDE PROGNOZU ÖNGÖRMEDE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER
BELİRTEÇLERİN KATKISI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NURSİNEM ALKAN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİLAY ŞEN TÜRK**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 26/01/2023 tarih ve 2023/02 sayılı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, başta tez danışmanım Prof. Dr. Nilay Şen Türk olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan, Prof. Dr. Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Ferda Bir, Doç. Dr. Yeliz Arman Karakaya, Dr. Öğr. Üyesi Emel Kılıçarslan, Dr. Öğr. Üyesi Erdem Çomut ve Dr. Öğr. Üyesi Gülsün Gülten'e;

Daima yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Duygu Akça, Hande Karabaş, Ubeydullah Öztürk ve Sercan Vurgun başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma; Öznur Kösem, Zübeyde Tuna, Can Erdoğan, Mehmet Kaynak, Muhammed Aslangiray olmak üzere Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda çalışan tüm laboratuvar ekibine;

İstatistik değerlendirme aşamasında zaman ayırdığı ve katkı sunduğu için Hande Şenol'a;

Hayatım boyunca beni destekleyen ve tüm zor zamanlarımda yanımda olan sevgili annem Ayşe Alkan, babam İbrahim Alkan ve kardeşim Enes Berkay Alkan'a sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Nursinem ALKAN

Aralık 2023

Denizli

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. PROSTAT HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.1. Embriyoloji	4
2.1.2. Anatomi.....	5
2.1.3. Histoloji.....	8
2.1.4. Prostat glandının fonksiyonu	10
2.2. PROSTAT KANSERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	11
2.2.1. Epidemiyoloji.....	11
2.2.2. Etiyoloji.....	12
2.2.3. Prostat Tümörlerinde Klinik Bulgular ve PSA değeri	14
2.2.4. Prostat Kanserlerinde Görüntüleme	15
2.2.5. Prostat Kanserlerinde Makroskopik Bulgular.....	18
2.2.6. Prostat Kanserlerinde Mikroskopik Bulgular	19
2.2.7. Prostat Kanserlerinde Histopatolojik Sınıflama.....	20
2.2.8. Prostat Tümörlerinde Gleason Derecelendirme.....	20
2.2.9. Prostat Kanserlerinde TNM Evrelemesi	23
2.2.10, Prostat Kanserinde Prognoz.....	25
3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER	26
3.1. TMPRSS2:ERG füzyonu	26
3.2. PTEN.....	28
3.3. ERG.....	30
3.4. Ki-67	30

4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
4.1. OLGU SEÇİMİ.....	32
4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYA	33
4.2.1. İmmünohistokimyasal değerlendirme.....	33
4.3. FLORESAN İN-SİTU HİBRİDİZASYON	35
4.3.1. FISH değerlendirme.....	37
4.4. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME ve DEĞERLENDİRME	38
4.5. İSTATİKSEL ANALİZ	40
5. BULGULAR.....	41
5.1. KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR.....	41
5.2. FISH BULGULARI.....	43
5.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	45
5.3.1. ERG.....	45
5.3.2. PTEN.....	47
5.3.3. Ki-67	50
5.4. BELİRTEÇLERİN RADYOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ	52
5.5. SAĞKALIM ANALİZİ	53
5.5.1. Genel Sağkalım Analizi	53
5.5.2. <i>TMPRSS2-ERG</i> füzyonu-sağkalım analizi	53
5.5.3. PTEN ekspresyon kaybı-sağkalım ilişkisi	54
5.5.4. ERG ekspresyonu-sağkalım ilişkisi	55
5.5.5. Ki-67 ekspresyonu-sağkalım ilişkisi.....	56
6. TARTIŞMA	57
7. SONUÇLAR.....	68
8. KAYNAKÇA.....	74

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADC	: Apparent Coefficient Diffusion
AJCC	: Amerika Kanser Komitesi
ATM	: Ataxia-Telangiectasia Mutated
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BRCA	: Breast Cancer gene
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CHEK2	: Checkpoint kinase 2
CRUK	: Kanser araştırması Birleşik Krallık
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DKG	: Dinamik kontrastlı görüntüleme
EPY	: Ekstraprostatik yayılım
ERG	: ETS ilişkili gen
ESUR	: Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti
ETS	: Erythroblast Transformation Specific
FISH	: Floresan insitu hibridizasyon
GG	: Grade grup
GLOBOCAN	: Global Cancer Statistics
GS	: Gleason skor
HE	: Hematoksilen&Eozin
HER 2	: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2
HGPIN	: Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi
HOXB13	: Homeobox B13
ISUP	: Uluslararası ürolojik patoloji çalışma grubu
İDK	: İntraduktal karsinom
İHK	: İmmünohistokimya
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
miRNA	: MikroRNA
MKI67	: Marker Of Proliferation Kiel 67
mpMRG	: Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NKX3.1	: NK3 Homeobox 1
OS	: Genel sağkalım
PALB2	: Partner and Localizer of BRCA2
PCA3	: Prostate cancer antigen 3
PI3K	: Fosfatidilinositol-3- kinaz
PIK3-AKT-mTOR	: Fosfatidilinositol3 Kinaz-AKT- mammalian target of the rapamycin
PIN	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
PIP2	: Fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfat
PIP3	: Fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfat
PIRADS	: Prostate Imaging Reporting and Data System
PNİ	: Perinöral invazyon
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSAP	: Prostata spesifik antijen fosfotaz
PTEN	: Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu
PZ	: Periferik zon
ROI	: Region of Interest
RP	: Radikal prostatektomi
RTPCR	: Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Result Program
SVİ	: Seminal vezikül invazyonu
SZ	: Santral zon
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
TCGA	: Kanser Genom Atlası
TMA	: Doku mikroarray
TMPRSS2	: Transmembran proteaz serin 2
TNM	: Tümör- Lenf nodu- Metastaz
tPSA	: Total PSA
TRİB	: Transrektal iğne biyopsi
TUR	: Transuretral rezeksiyon

TZ	: Transizyonel zon
UGE	: Ürogenital sinüs epitelyum
UGM	: Ürogenital sinüs mezodermi
UGS	: Ürogenital sinüs
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
USCS	: ABD Kanser İstatistikleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Prostat gelişiminin aşamalarının şematik çizimi	4
Şekil 2: Prostat glandı koronal düzlemdeki şematik görünümü	5
Şekil 3: Prostat glandının zonal anatomisi	6
Şekil 4: GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye’de her yaştan erkekte yeni vaka sayısı	11
Şekil 5: Gleason derecelendirme sisteminin gelişimi	21
Şekil 6: TMRSS2-ERG gen füzyonu	26
Şekil 7: PTEN/PI3K/AKT sinyal yolağının şeması	28
Şekil 8: Genel sağkalım grafiği	53
Şekil 9: Sırasıyla iğne biyopsi ve radikal prostatektomi örneklerine yapılan FISH incelemede saptanan füzyon ile sağkalım grafikleri	54
Şekil 10: TMRSS2-ERG füzyon durumu ile ölüm oranları grafiği.....	54
Şekil 11: Radikal prostatektomi örneklerinde PTEN ekspresyon durumuna göre sağkalım grafiği.....	55
Şekil 12: Radikal prostatektomi materyallerinde ERG ekspresyonuna göre sağkalım grafikleri.....	55
Şekil 13: İğne biyopsi ve radikal prostatektomi materyallerinde eşik değer %1 kabul edildiğinde sağkalım grafikleri	56

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1: Prostat túbuloalveolar glandı döşeyen hücreler	9
Resim 2: A. Periferik zona ait berrak sitoplazmalı kolumnar hücreler içeren basit yapıda gland; B. Santral zona ait eozinofilik sitoplazmalı belirgin miyoepitelyal hücreye sahip kompleks gland	10
Resim 3: Prostat glandına ait kesitte transizyonel zon yerleşimli kitlenin makroskopik görünümü	18
Resim 4: Tümöral glandların sinir yapılarını tümüyle çevrelemesi	19
Resim 5: TMRSS2-ERG FISH sinyallerinin değerlendirilmesi	37
Resim 6: Sol periferik zona orta kesim posteriorda yerleşim gösteren lezyonun görüntülemesi.....	39
Resim 7: <i>TMRSS-ERG füzyonu</i> , ayrılma yoluyla.	43
Resim 8: <i>TMRSS-ERG füzyonu</i> , delesyon yoluyla	43
Resim 9: TRİB materyalinde tümöral glandlarda A. (+++) nükleer ERG ekspresyonu. B. (++) nükleer ERG ekspresyonu. C. (+) nükleer ERG ekspresyonu (10x)	46
Resim 10: Gleason patern 3 olguda PTEN immünohistokimyası ile heterojen ekspresyon kaybı.....	48
Resim 11: Gleason patern 3 olguda PTEN immünohistokimyası ile homojen ekspresyon kaybı.....	48
Resim 12: Aynı hastaya ait Gleason patern 4 içeren radikal prostatektomi materyalinde PTEN ekspresyon kaybı ve ERG negatifliği	49
Resim 13: Aynı hastaya ait Gleason patern 4 içeren radikal prostatektomi materyalinde PTEN ekspresyon kaybı ve ERG negatifliği	49
Resim 14: Aynı hastaya ait radikal prostatektomi materyalinde korlar arası PTEN ekspresyon heterojenitesi ve ERG negatifliği	49
Resim 15: Radikal prostatektomi materyalinde %10 ve %40 Ki-67 ekspresyonu	51
Resim 16: Radikal prostatektomi materyalinde %5 ve iğne biyopsi materyalinde %40 Ki-67 ekspresyonu.....	51

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: PIRADS v2.1 Değerlendirme Kategorileri	17
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 5.baskı, 2022 yılı Prostat Tümörleri Sınıflaması	20
Tablo 3: ISUP 2014'e göre, güncellenen Gleason derecelendirme sistemine ait paternler ...	21
Tablo 4: Prostat Kanseri ISUP Grade Gruplama sistemi	22
Tablo 5: ISUP 2019, Prostat Kanseri Gradelemede Yenilikler.....	23
Tablo 6: AJCC 8. baskıya göre prostat tümörleri TNM klinik Sınıflandırması.....	24
Tablo 7: Belirteçlerin Radyolojik parametreler ile ilişkisi.....	52

ÖZET

Prostat Kanserlerinde Prognozu Öngörmede İmmünohistokimyasal ve Moleküler Belirteçlerin Katkısı

Dr. Nursinem ALKAN

Prostat kanseri dünyada erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen malignitedir. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)'nin verilerine göre metastatik prostat kanserli kişilerde 5 yıllık sağkalım oranı %31'dir. Prostat kanserine bağlı ölümün birincil nedeni, mevcut tedavi rejimlerine dirençli olması ve metastatik hastalığın ortaya çıkmasıdır.

Transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), transmembran serin proteaz ailesinin bir üyesidir. *ETS* ilişkili gen (ERG), tümör patogenezinde önemli rol oynayan onkogendir. *TMPRSS2-ERG* füzyonu sonucunda ERG'nin artan anormal ekspresyonu prostatik epitel farklılaşması, invazyon ve metastazda etkilidir. ERG ekspresyonunun inhibisyonu, hücre büyümesini durdurması nedeniyle prostat kanseri tedavisinde potansiyel bir hedeftir. *Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu (PTEN)* ise tümör süpresör bir genidir. PTEN ekspresyon kaybı sonrasında, *mammalian target of the rapamycin (mTOR)* yolağının aktive olması, *mTOR*'a yönelik hedef tedaviler açısından önem kazanmıştır. *Marker Of Proliferation Ki-67 (Ki-67)* proliferasyon indeksi prostat kanserinde rutinde kullanılmayan, birçok kanserde agresifliğin ve prognozun belirleyicilerden biridir. *Apparent Coefficient Diffusion (ADC)* tümör değeri birçok organ kanserinde agresiflik belirteci olarak değerlendirilmektedir. ADC tümör değeri ve ADC oran değeri ile prostat kanseri agresifliği arasındaki korelasyon, literatürde birçok çalışmada analiz edilmiştir.

Çalışmadaki amacımız, transrektal iğne biyopsi (TRİB) materyali ile sonrasındaki radikal prostatektomi (RP) materyalindeki Gleason skor (GS)'unu, agresifliği ve prognozu öngörmemizi sağlayabilecek immünohistokimya (İHK)'sal ve moleküler parametreleri değerlendirerek aktif izleme alınacak hastaları seçimine ve uygun tedavinin planlanmasına katkı sağlamaktır.

Çalışmaya 2011 ve 2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda prostat adenokarsinomu tanısı almış 150 hasta dahil edildi.

Her hasta için TRİB ve RP örneklerinden 2'şer kor çalışmaya dahil edildi. Klinik veriler ve laboratuvar bulguları hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. floresan insitu hibridizasyon (FISH) inceleme ile *TMPRSS2-ERG* füzyonu değerlendirildi. İHK'sal incelemede PTEN'de (Klon D4.3); ERG(Klon EPR3864) ve Ki-67 (Klon 30-9) antikorları kullanılmıştır.

150 hasta içeren çalışmamızda teknik işlemler sonrasında örneklerin bir kısmında doku kaybı olmuştur ve RP örneklerinde 105 hastanın 61'inde (%58,1); TRİB örneklerinde 49 hastanın 18'inde (%36,7) ERG füzyonu saptanmıştır. Füzyonlardan yalnızca 2 vakada delesyon yoluyla füzyon görülmüştür, diğer vakaların tümünde füzyon ayrılma yoluyla meydana gelmiştir. RP örneklerinde *TMPRSS2-ERG* gen füzyonu pozitif prostat kanserlerinin %9.5'i GS 6 ve %48.6'sı GS 7'dir. GS 7 olan hastaların primer ve sekonder paternleri ile füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p<0,04$, $p<0,01$). RP materyallerinde GS artan hasta grubunda ERG füzyon oranında istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttur ($p=0,026$). Füzyon durumu ile uzak metastaz, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon (PNİ) ve biyokimyasal nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

ERG değerlendirilmesinde eşik değer 150 kabul edildiğinde TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu %19.5 oranında, RP örneklerinde %10,6 oranında; değerlendirme nükleer ekspresyon varlığı/yokluğu şeklinde kabul edildiğinde TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu %42.2 oranında, RP örneklerinde %40,4 oranında tespit edilmiştir. RP örneklerinde her iki algoritmada tespit edilen ERG ekspresyon varlığı ve FISH yöntemi ile tespit edilen füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,023$). RP örneklerinde ERG değerlendirme algoritmasının her ikisinde de, ekspresyon olmayan hastalarda PNİ görülme oranında artış ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPI) görülme oranında azalma statiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,032$). TRİB materyallerinde ERG ekspresyon yokluğunda aynı hastanın TRİB materyalinde PTEN ekspresyon kaybı artışında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,013$). TRİB materyallerinde ERG ekspresyonu olmayan hastaların yine TRİB materyallerinde ve RP materyalinde PTEN ekspresyon kaybı artışında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,042$). TRİB ve RP örneklerinde GS ve

GG'lerine göre gruplandırılma yapıldığında PTEN ekspresyon kaybı ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri %1 olarak alındığında TRİB örneklerinde GG 2 ve GG 3 olanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,01$). Ki-67 proliferasyon indeksi ile PSA dansitesi ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). TRİB ve RP örneklerinde eşik değerler ≤ 1 ve ≥ 3 alındığında Ki-67 proliferasyon indeksi ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). RP örneklerinde ise her iki değerlendirme algoritmasıyla Ki-67 proliferasyon indeksi ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

MRG'de birçok farklı kanser tipinde tümörün ADC değeri, tanıda ve tümörün agresifliğinin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda GG 2 ve GG 3 (GS7) olan gruplarda GG 1 (GS 6) olan gruba kıyasla ADC tümör değeri ile istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,01$). ADC oran değeri ile GS ve GG arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). TRİB ve RP örneklerinde PTEN kaybı olanlarda, PTEN korunmuş olanlara göre ADC tümör değeri daha düşük gözlemlenmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). FISH inceleme ile RP materyallerinde ERG füzyonu olan hastalarda, füzyon olmayan hastalara kıyasla ADC değerleri rölatif olarak düşük saptanmıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Çalışmamız FISH ve İHK yöntemi kullanılarak değerlendirilen ERG ve ADC değerlerini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma olacaktır. Bu konuda rutine katkı sunacak verilerin elde edilmesi için daha geniş hasta serilerinde çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, *TMPRSS2-ERG*, ERG, PTEN, ADC.

ABSTRACT

Contribution of Immunohistochemical and Molecular Markers in Predicting Prognosis in Prostate Cancers

Dr. Nursinem ALKAN

Prostate cancer is the second most common malignancy in men worldwide, following lung cancer. According to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), the 5-year survival rate for individuals with metastatic prostate cancer is 31%. The primary cause of death related to prostate cancer is its resistance to current treatment regimens and the emergence of metastatic disease.

Transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) is a member of the transmembrane serine protease family. The ETS-related gene (ERG) is an oncogene that plays a significant role in tumor pathogenesis. Increased abnormal expression of ERG as a result of TMPRSS2-ERG fusion is effective in prostatic epithelial differentiation, invasion, and metastasis. Inhibition of ERG expression is a potential target in prostate cancer treatment because it halts cell growth. *Protein tyrosine phosphatase and tensin homolog (PTEN)* is a tumor suppressor gene. The activation of the *mammalian target of rapamycin (mTOR)* pathway due to loss of PTEN expression has gained importance in terms of targeted therapies against mTOR. *Marker of Proliferation Kiel-67 (Ki-67)* proliferation index is not routinely used in the assessment of prostate cancer but is one of the determinants of aggressiveness and prognosis in many cancers. *The Apparent Diffusion Coefficient (ADC)* tumor value is known to be associated with the aggressiveness of tumors in many different cancer types. The correlation between ADC tumor value, ADC ratio, and the aggressiveness of prostate cancer has been analyzed in numerous studies in the literature.

Our study aims to contribute to the selection of patients for active surveillance and the planning of treatment by evaluating immunohistochemical (IHC) and molecular parameters that may predict the Gleason score (GS), aggressiveness, and prognosis using transrectal needle biopsy (TRNB) material and subsequent radical prostatectomy (RP) material.

The study included a total of 150 patients diagnosed with prostate adenocarcinoma between 2011 and 2022 in the Department of Pathology at Pamukkale University, Faculty of Medicine. Two samples were obtained from transrectal needle biopsy (TRNB) and radical prostatectomy (RP) materials for each patient. Clinical data and laboratory findings were obtained from the hospital information management system. TMPRSS2-ERG fusion was evaluated by fluorescent in situ hybridization (FISH) examination. For the IHC analysis, antibodies against PTEN (Clone D4.3), ERG (Clone EPR3864), and Ki-67 (Clone 30-9) were used.

In our study, which involved 150 patients, some of the samples experienced tissue loss after technical procedures. In the RP samples, ERG fusion was detected in 61 out of 105 patients (58.1%), and in the TRNB samples, ERG fusion was observed in 18 out of 49 patients (36.7%). Fusion through deletion was observed in only two patients, while in all other patients, fusion occurred through the break-apart. In RP samples, among prostate cancers with positive TMPRSS2-ERG gene fusion, 9.5% are GS 6, and 48.6% are GS 7. A statistically significant relationship has been observed between the presence of fusion and the primary and secondary patterns of patients with GS 7 ($p < 0.04$ and $p < 0.01$, respectively). For RP materials, there is a statistically significant increase in ERG fusion rate in the patient group with a higher GS ($p = 0.026$). There was no statistically significant relationship between fusion status and distant metastasis, positivity of the surgical margin, perineural invasion (PNI), and biochemical recurrence ($p > 0.05$).

When the threshold value while evaluating ERG is accepted as 150, expression was detected in 19.5% of TRNB samples and 10.6% of RP samples. When assessed as the presence or absence of nuclear expression, ERG expression was detected in 42.2% of TRNB samples and 40.4% of RP samples. In RP samples, a statistically significant correlation was found between the presence of ERG expression detected by both algorithms and the presence of fusion detected by the FISH method ($p = 0.00$ and $p = 0.023$, respectively). In RP samples, a statistically significant increase in the rate of perineural invasion (PNI) and a decrease in the rate of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) was found in non-expressing patients in both algorithms of ERG evaluation ($p = 0.014$ and $p = 0.032$, respectively). In the absence of ERG expression in TRNB materials, a statistically significant difference was found in

the increase of PTEN expression loss in the TRNB material of the same patients ($p=0.013$). In patients with the absence of ERG expression in the TRNB material, there was a statistically significant difference in the increase of PTEN expression loss in both the TRNB and the RP materials ($p=0.042$). When grouping by GS and GG in TRNB and RP samples, there was no statistically significant relationship between PTEN expression loss between these groups ($p>0.05$).

When the Ki-67 proliferation index threshold value was taken as 1%, a statistically significant difference was detected in TRNB samples with GG 2 and GG 3 ($p = 0.01$). A positive correlation was detected between the Ki-67 proliferation index, PSA density, and tumor size ($p=0.001$). When threshold values were taken as ≤ 1 and ≥ 3 in TRNB and RP samples, no statistically significant relationship was detected between the Ki-67 proliferation index and other clinicopathological parameters ($p>0.05$). In RP samples, no statistically significant relationship was detected between the Ki-67 proliferation index and GG with both evaluation algorithms ($p>0.05$).

In MRI, the ADC value of the tumor is used as a marker in the diagnosis and evaluation of the aggressiveness of the tumor in many different types of cancers. In our study, the ADC tumor value was found to be statistically significantly lower in the GG 2 and GG 3 (GS7) groups compared to the GG 1 (GS 6) group ($p = 0.01$). There was no statistically significant difference between the ADC ratio value, GS, and GG ($p>0.05$). In TRNB and RP samples, ADC tumor values were observed to be lower in those with PTEN loss compared to those with PTEN preserved. However, this difference was not found to be statistically significant ($p>0.05$). By FISH examination, ADC values were found to be relatively lower in patients with ERG fusion in RP materials compared to patients without fusion. However, this difference was also not statistically significant ($p>0.05$).

Our study will be the first study in the literature comparing ERG and ADC values evaluated using the FISH and IHC methods combined. Further studies are needed on larger patient series to obtain data that will contribute to the routine on this subject.

Keywords: Prostate cancer, TMPRRS2-ERG, ERG, PTEN, ADC

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri, dünya çapında her yıl 1 milyondan fazla yeni vaka ile erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık tanı alan ikinci kanser türüdür [1]. Amerikan Kanser Derneği'nin 2022 Kanser İstatistikleri başlığıyla yayınladığı verilere göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra prostat kanseri gelmektedir [2]. GLOBOCAN 2020 verilerine göre; erkeklerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olan prostat kanseri sebebiyle dünya çapında 375 304 kişi hayatını kaybetmiştir [1]. AJCC'nin verilerine göre ise lokal veya bölgesel prostat kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %100 iken metastatik prostat kanserli kişilerde 5 yıllık sağkalım oranı %31'dir [3].

Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı (SEER) verilerine göre, ABD'de 2016-2018 yılları arasında prostat kanseri gelişme olasılığı 60-69 yaş aralığında %5.1 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %9'dur [2].

Prostat kanserine bağlı ölümün birincil nedeni, mevcut tedavi rejimlerine dirençli olması ve metastatik hastalığın ortaya çıkmasıdır. Prostat kanserinde tedavi protokolü Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (ISUP) tarafından yapılan sınıflandırmaya uygun olarak GS, prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonları, klinik tümör evresi gibi temel klinikopatolojik faktörlere dayanmaktadır [4].

Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), tümör süpressör bir genidir ve *Fosfatidilinositol3 Kinaz-AKT-mammalian target of the rapamycin (PI3K/AKT/mTOR)* yolağının düzenleyicisidir. Çalışmalardaki metodolojik yaklaşımlardaki farklılıklar nedeniyle prostat kanserlerinde PTEN kaybı insidansı değişiklik göstermekte olup; primer prostat kanserlerinin yaklaşık %15-20'sinde ekspresyon kaybı olduğu düşünülmektedir [5, 6]. PTEN'in homozigot kaybı; yüksek GS, ileri evre prostat kanseri ve kötü prognoz ile ilişkilidir [7-10]. PTEN'in fonksiyonel kaybı, hücre proliferasyonu, hayatta kalma gibi onkojenik hücresel olayları tetiklemesi yanı sıra terapötik dirençle de ilişkilendirilmiştir [7, 11]. Bu sebeple, erken dönem ve ileri evre hastalıkta tedavi kararlarında, PTEN ekspresyonunun durumunun oldukça önemli olabileceği düşünülmektedir. Ancak PTEN'in prostat bazal hücrelerinde, prostat lüminal hücre sitoplazmasında ve çevreleyen stromal

hücrelerde eksprese olması nedeniyle doğru bir algoritma ile değerlendirilmesi gerekmektedir. PTEN değerlendirmesi için insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) tarama stratejisine benzer şekilde hem İHK hem de FISH yöntemi ile ikili bir test algoritması da kullanılabileceği düşünülmektedir [7]. Lokalize prostat kanserli hastalarda tedavi planlamasında PTEN ekspresyon durumunun yardımcı olup olmayacağını kanıtlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yapılan bir çalışmada TRİB sonucu, GS 6 (3+3) olan vakalarda PTEN kaybının görülmesinin bu tümörün yakınında daha yüksek bir GS'ü içeren tümör varlığını temsil ettiğini belirtse de bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir [7].

TMPRSS2 ve ERG onkogen homoloğu arasındaki füzyon, Batı popülasyonları arasında prostat kanserinde gözlenen en sık değişiklik olmakla birlikte, tümör oluşumunda ve prostat kanserinin ilerlemesinde rol oynadığı öne sürülmüştür [10, 12]. ERG ekspresyonunun inhibisyonu, prostat kanseri tümör hücrelerinde hücre büyümesini durdurarak prostat kanseri tedavisinde potansiyel bir hedeftir. Ancak, bu sonuçların kesin mekanizması belirsiz olduğundan daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [13]. ERG'in onkojenik aktivasyonu, Avrupa kökenli prostat kanseri hastalarının %50-65'inde saptanmıştır [14]. Yakın zamanlı yayınlarda PTEN ekspresyon kaybının ve ERG ekspresyonunun ırklar arası farklılık göstermesi nedeniyle; hedef ilaç deneme planlaması için belirli demografik ve klinik alt grupların belirlenmesinin, hedefe yönelik tedaviden faydalanması muhtemel hastaların tanımlanmasını optimize etmeye yardımcı olabileceğini göstermiştir [15-17]. *TMPRSS2-ERG* füzyonunun sağkalımda çalışmalar arası farklılık bulunmakta ve sağkalım üzerindeki etkisi konusunda ortak karara varılamamıştır. Barwick ve ark.ları [18] *TMPRSS2-ERG*-pozitif prostat kanseri vakalarında progresyonsuz sağkalımın azaldığını savunurken; Kim ve ark.ları [19] *TMPRSS2-ERG*-pozitif hastalarda, *TMPRSS2-ERG*-negatif hastalara göre sağkalımda artış olduğunu düşünmektedirler. *TMPRSS2-ERG* gen yeniden düzenlenmesi ile biyokimyasal nüks ile ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma yapılsa da veriler çelişkilidir ve prostat kanserinin ilerlemesindeki rolü belirsizliğini korumaktadır [20, 21]. ERG gen füzyonu sıklıkla PTEN kaybı ile birlikte ve her iki olay da daha agresif hastalık ile ilişkilidir [22]. Buna karşın ERG aşırı ekspresyonunun GS ile ilişkili olmadığını savunan çalışmalar mevcuttur [23].

Ki-67, *Marker Of Proliferation Kiel 67* (MKİ-67) geni tarafından kodlanan bir proteindir. Tümör proliferasyon hızını belirlemek ve tümörün biyolojik davranışını ölçmek için yaygın olarak kullanılır [24]. Diğer birçok primer tümörün aksine prostat kanserinin, histolojik karakterizasyonu ve derecelendirmesinde Ki-67 proliferasyon durumu değerlendirilmemektedir. Bir derlemede, küratif amaçlı tedavi edilen metastatik olmayan prostat kanseri tümörlerinde yüksek Ki-67 ekspresyonunun, 5 yılda hastalısız sağkalım, genel sağkalım, biyokimyasal nüksüz sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda kötü prognoz faktörü olduğunu göstermektedir [25]. Prostat kanseri tanısı almış 756 hastanın yakın tarihli bir retrospektif analizinde, biyopsi sonucu gleason grade (GG) 1 ve 2 olanlarda Ki-67 ekspresyonunun tümöre özgü sağkalımın bağımsız bir prognostik belirteci olduğu düşünülmüştür [26]. Buna benzer birkaç çalışmada GS <7 olan hastalarda ve/veya düşük tümör yükü olan hastalarda Ki-67 ekspresyonunun sağkalımda önemli bir prognostik faktör olduğu savunulmuştur [27-29]. Bu çalışmalar Ki-67'nin tedavisiz takip edilebilecek hastaları daha iyi seçmeye yardımcı olma konusunda yüksek umut vaat ettiğini göstermektedir. Literatürde çoğunlukla RP'de değerlendirilen Ki-67'nin, düşük riskli hastalığın tanımlanmasında ve aktif izlemede yararlı olabilmesi için iğne biyopsisi ile analiz edilmelidir. Laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla prostat biyopsilerinde Ki-67 değerlendirmesinde en uygun eşik değeri ve en uygun yöntemi tanımlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [27, 29].

Çalışmadaki amacımız, TRİB materyali ile sonrasındaki RP materyalindeki GS'yi, agresifliği ve prognozu öngörmemizi sağlayabilecek İHK'sal ve moleküler parametreleri değerlendirerek aktif izleme alınacak hastaları seçimine ve uygun tedavinin planlanmasına katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

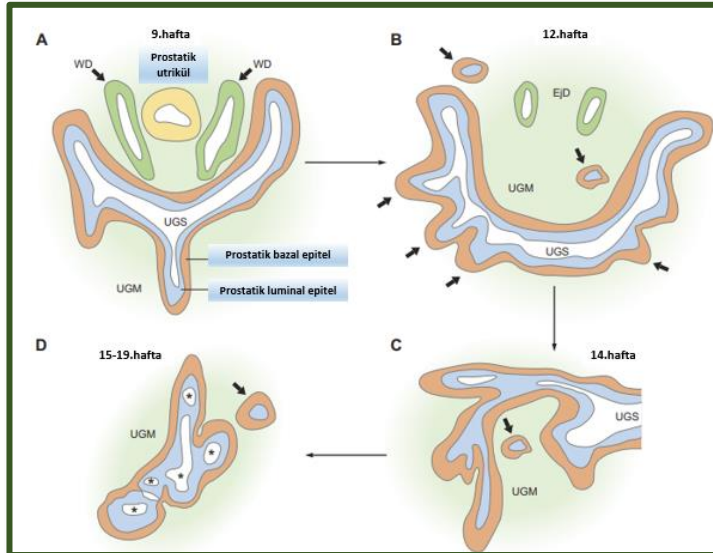
2.1. PROSTAT HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. Embriyoloji

Prostat, arka bağırsak kaudal uzantısı olan embriyonel ürogenital sinüsten (UGS) meydana gelen, çift embriyonik kökenli bir glanddır. UGS, endoderm kökenli ürogenital sinüs epitel (UGE) ve mezoderm kökenli ürogenital sinüs mezenkiminden (UGM) oluşur. Fetal gelişimin 9. haftasında testisteki leyding hücreleri tarafından salgılanan androjenlerin etkisi ile prostatın epitelini oluşturmak üzere UGE, onu çevreleyen UGM'e doğru tomurcuklanır (Şekil 1) [30, 31].

Prostata verumontanum düzeyinde açılan ejakulatör kanallar ve santral zon (SZ), Wolf kanalından köken alırken transizyonel zon (TZ) ve periferik zonlar (PZ) ürogenital sinüsten gelişir [32]. Epitelyal farklılaşma (tomurcuklanma) ile eşzamanlı olarak, UGM çoğalarak prostat stromasına ait düz kas ve fibroblastlara farklılaşır [33].

Cunha ve ark.ları [34] prostat gelişimini; tomurcuk öncesi aşama, ilk tomurcuklanma, tomurcuk uzaması, dallanma, duktal kanalizasyon ve hücre farklılaşması şeklinde beş ana aşama olarak tanımlamışlardır (Şekil 1). Prostat glandı ilk olarak üçüncü ayda görülür [35].



Şekil 1: Prostat gelişiminin aşamalarının şematik çizimi: **A:** verumontanum bölgesindeki tomurcuklanma öncesi UGS. **B:** UGS epitelinden prostat tomurcuklarının ortaya çıkışı (ok). **C:** tomurcuk uzaması ve dallanma. **D:** prostat kanalı kanalizasyonu (yıldız). WD, Wolf kanalı; UGS, ürogenital sinüs; UGM, ürogenital mezenkim; EjD, ejakulatuar duktus [36].

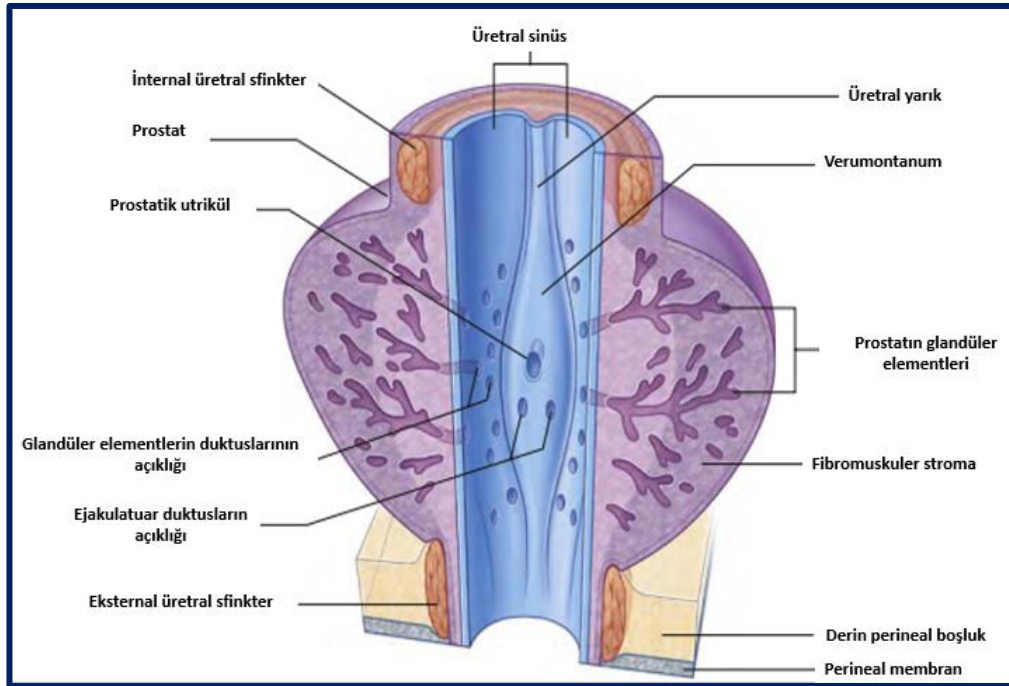
2.1.2. Anatomi

Prostat glandı ürogenital diyaframın üzerinde ve mesane boynunun altında yerleşim gösteren, yaklaşık 20-30 gr ağırlığında koni şeklinde ekzokrin bir glanddır. Glandın ön-arka uzunluğu yaklaşık 2 cm ve vertikal çapı 3 cm'dir. Prostat tabanı transvers çapı yaklaşık 4 cm'dir [37]. Üretranın prostatik ve membranöz kısımlarının birleşimini çevreleyen kısım prostat glandının apeksi; mesanenin tabanı ile bitişik olan kısım ise prostat glandının tabanıdır.

Prostat glandı, fibromuskuler stromasının kondanse olmasıyla oluşmuş bir stromayla ve endopelvik fasya ile çevrilidir. Bu gerçek bir kapsül olmayıp, posteriorda ve lateralde belirgin seçilirken anteriorda fibromuskuler stroma içerisinde kaybolur. Histolojik olarak çok katmanlı bir bağ dokusudur [38].

Prostat glandının posterolateralinde yer alan prostatik arter, ven ve sinirler, apeks ve bazal kısımda prostat içerisinde dallar verir. Bu dalların kapsüle giriş yaptığı alanlar tümör yayılımı için de anatomik bir yol oluşturur [39].

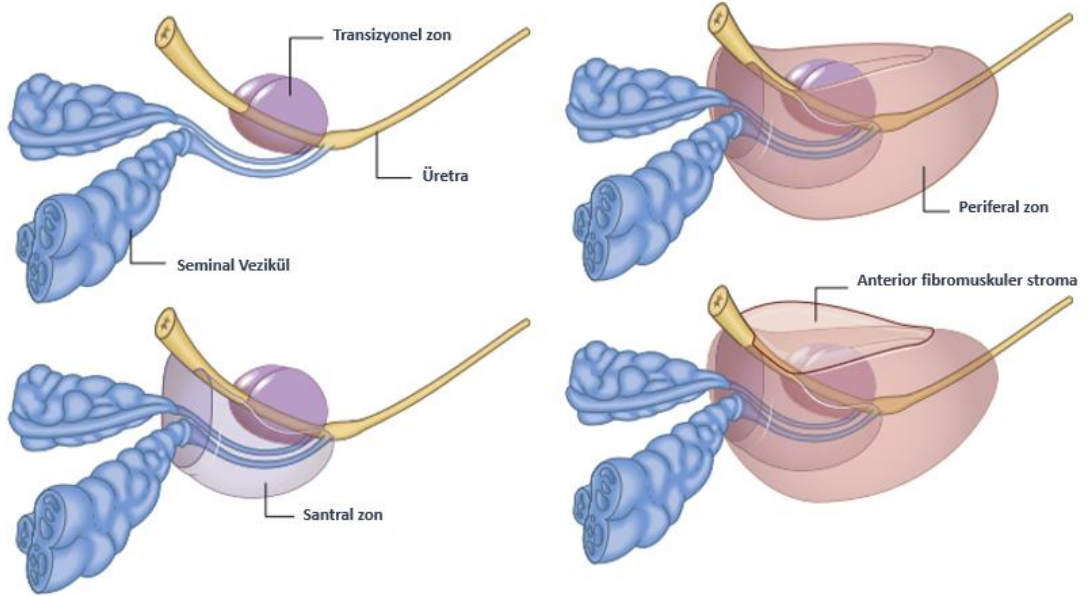
Prostatın posterosuperiorunda yer alan bilateral seminal veziküller ve duktus deferensler birleşerek ejakulatuar kanalları oluştururlar ve prostatik üretrada verumontanumun her iki yanında açılırlar (Şekil 2) [37].



Şekil 2: Prostat glandının koronal düzlemdeki şematik görünümü [37].

Prostat posterior yüzü ve seminal veziküller ince fibröz gevşek bağ doku tabakası olan Denonvillier fasyası ile rektumdan ayrılır [40]. Prostat kanseri geliştiğinde, bu gevşek bağ dokunun fikse olması nedeniyle, prostat rektal tuşe ile hareket ettirilemez duruma gelir.

Prostat glandı anatomik olarak ilk kez 1912 yılında Lowsley tarafından sınıflandırılmıştır. Lowsley üretradan sanal çizgiler çekerek prostat glandını anterior, posterior, iki lateral ve orta lob şeklinde beş loba ayırmıştır [37]. McNeal bu sınıflandırmayı geliştirip zonal anatomi sınıflamasını tanımlayarak, prostatı glandüler ve nonglandüler şeklinde ayırmıştır. McNeal'e göre nonglandüler komponenti anterior fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter oluştururken; glandüler komponenti ise SZ, PZ ve TZ oluşturmaktadır (Şekil 3) [41].



Şekil 3: Prostat glandının zonal anatomisi [37].

Anterior fibromüsküler stroma, prostat glandının %30'unu oluşturur ve prostatın anteromedial yüzeyinde yer alır. Mesane boynundan aşağıya doğru genişleyerek ilerler, prostat apeksinde daralarak üretra ile birleşir. Prostatın öne doğru dış bükeyliğinden sorumlu olduğu düşünülür. Benign prostat hiperplazisinde (BPH) glandüler doku, anterior fibromuskuler stromanın yerini alır [42].

Preprostatik Sfinkter, Prostatik üretrayı çevreleyen düz kastan oluşan sfinkterdir. Ejakulasyon sırasında kasılarak üretranın proksimal segmentini kapatır ve retrograd seminal sıvı dönüşünü engeller [41].

SZ, prostat glandında glandüler dokunun %25'ini oluşturmaktadır; prostat tabanından, prostatik utriküle uzanan koni şeklinde bir zondur. Ejakulatör kanallar santral zonun içinden geçer. Prostat kanseri %15-20 oranında bu bölgeden kaynaklanır [43].

PZ, prostat glandında glandüler dokunun %70'ini oluşturur ve rektal tuşe ile palpe edilebilen bölümdür. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)'nin ve prostat karsinomlarının en sık (%70 oranında) görüldüğü bölgedir [43]. Kronik prostatitten en sık bu zon etkilenmektedir [44].

TZ, prostat glandının %5'ini oluşturur ve prostatik üretra çevresindeki kısımdır. BPH'nin en sık köken aldığı bu bölgede mikronodüller olarak başlayıp birleşerek makronodülleri oluşturur [42]. Prostat kanseri %10-15 oranında bu bölgeden kaynaklanır [43].

Prostatik arterin en sık kaynağı internal iliak arterin dalı olan süperior vezikal arterdir. Bunun haricinde internal iliak, obturator, internal pudental ve medial rektal arterlerin anterior bölümünden veya internal pudental ve inferior gluteal arterler arasındaki ortak bir gövdeden değişken şekilde çıkan dallar tarafından beslenir [45, 46]. Bu arterler, prostatın mesane boynu ile birleştiği kısımdan glandın apeksine doğru posterolateral bir çizgi boyunca prostat glandını delerek perforan damarlar sağlar [47].

Prostatın venleri, pubik ligamentin posteriorunda ve pubik simfizinin alt kısmında, prostat anteriorunda pleksus prostatikus adı verilen ağı oluşturur. Bu pleksus vena iliaca interna'ya açılır. Prostatik venöz pleksus, posteriorunda internal vertebral venöz pleksus (Batson venleri), superiorunda ise vezikal venöz pleksus ile devamlılık

gösterir [47]. Prostat kanseri metastazlarının, aksiyel iskelet sistemine Batson'un venöz pleksusu ile yayılım gösterdiği kabul edilmektedir [48].

Prostatan gelen lenfatikler esas olarak internal iliak, sakral ve obturator lenf nodlarına drene olur. Duktus deferensten gelen lenfatikler eksternal iliak lenf nodlarına, seminal veziküllerden gelen lenfatikler ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olur [37].

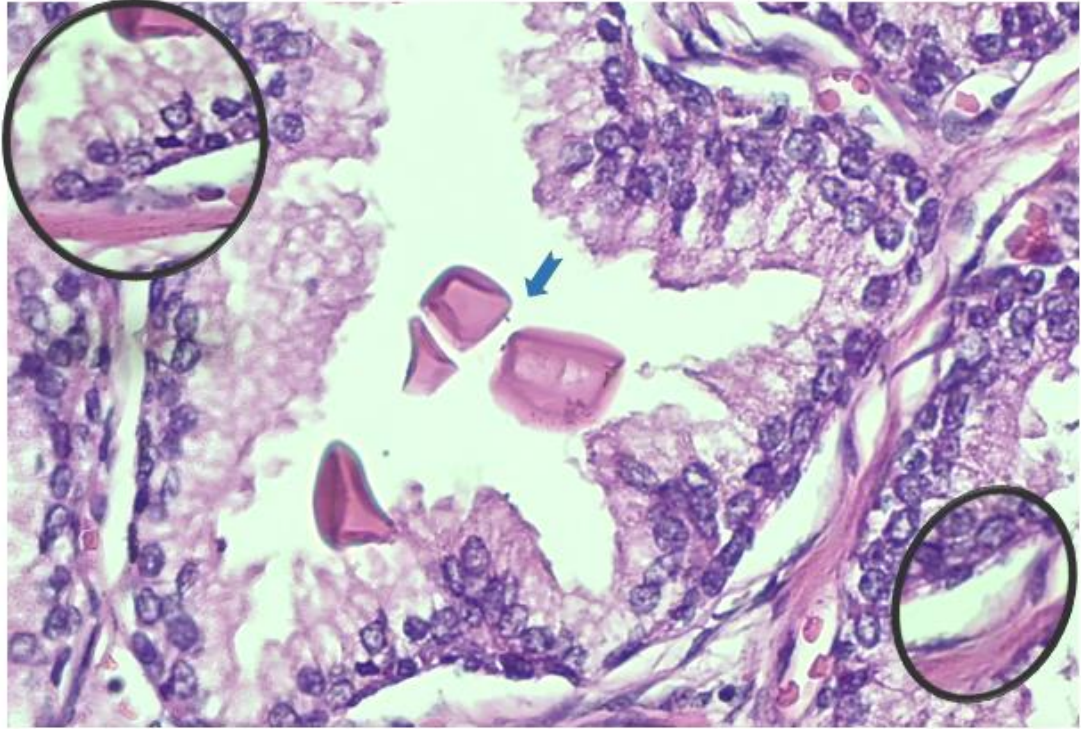
Prostat glandının sempatik ve parasempatik innervasyonu vardır. Parasempatik lifler S2-S4'ten köken alır ve pelvik splanknik sinirler yoluyla korpus kavernozumun vazodilatasyonunu aktive eder. Sempatik lifler ise, T12-L2 bölgesindeki hipogastrik sinir pleksusundan köken alır ve seminal veziküllerin sekresyonunu ve ritmik kasılmasını tetikler [49]. Prostatın posterolateral kısmında prostatik pleksusu oluşturan çok sayıda sinir lifi bulunmaktadır. Bu sinirler, RP sırasında hasarlanabilir ve erektil disfonksiyona yol açabilir.

2.1.3. Histoloji

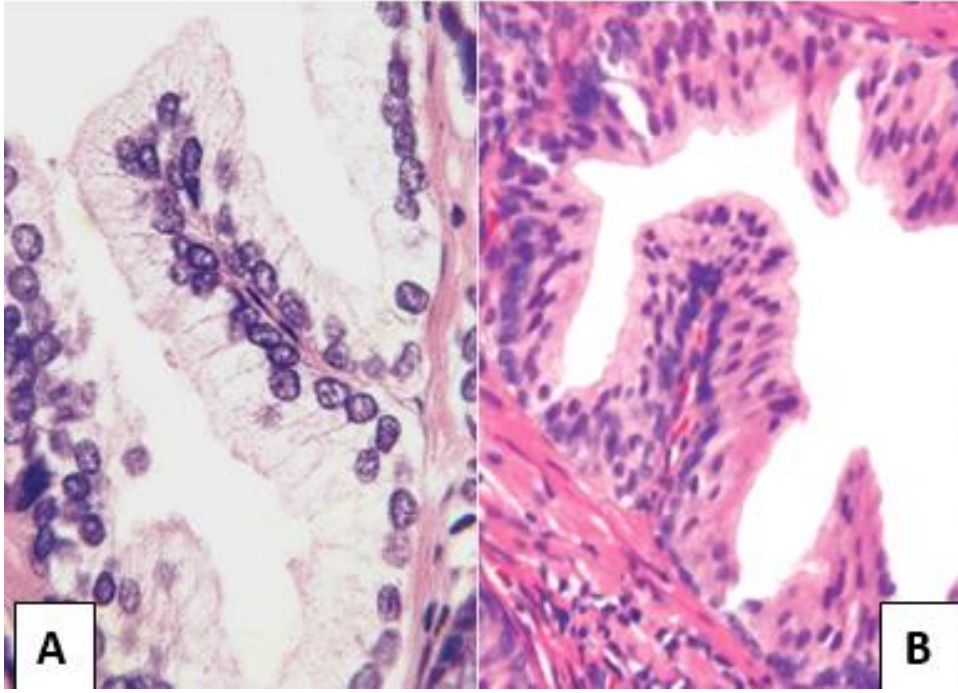
Prostat glandı, salgılarını duktuslar aracılığıyla üretraya boşaltan tübüloalveolar glandüler yapılardan ve destekleyici fibromuskuler stromadan oluşur [40]. Prostatın epitel hücreleri; ürotelyal hücreler, sekretuar hücreler, bazal hücreler ve nöroendokrin hücrelerden oluşmaktadır. Stroma ise çizgili ve düz kas hücreleri, fibroblastlar, periferik sinirler, ganglionlar ve vasküler yapıları içermektedir [50].

Lüminal yerleşimli sekretuar hücreler; tübüloalveolar glandı döşeyen berrak ya da eozinofilik sitoplazmaya ve bazal yerleşimli soluk nükleusa sahip uzun kolumnar veya küboidal şekilli hücrelerdir (Resim 1). Bu hücreler lizozomdan ve endoplazmik retikulumdan zengin olup; prostata spesifik asit fosfataz (PSAP), PSA ve basit şekerler gibi ürünler salgırlar [50]. Bazal hücreler; sekretuar hücrelerin stromaya bakan yüzlerini döşeyen küçük hiperkromatik oval nükleusa sahip hücrelerdir (Resim 1) [50]. Nöroendokrin hücreler ise duktus ve asinüsler arasında rastgele dağılım gösteren hücrelerdir [50].

Tübüloalveolar gland lümeninde genellikle dejenere epitel hücrelerinin dökülüp yoğunlaşarak oluşturduğu, nötral mürin içeren, soluk eozinofilik boyanan küçük küresel *korpora amilacea* bulunur ve yaşla birlikte miktarında artış saptanmaktadır. Prostat glandının kanalları da uzun kolumnar epitel ile kaplı olabilir, ancak üretraya yaklaşıkça, bu giderek daha küboidal ve hatta üretranın kendisinininki gibi transizyonel hale gelir. Yenidoğan ve infantlarda ise prostat glandının tamamı ürotelyal epitel ile döşelidir [40]. Yetişkinde PZ'a ait glandlar küçük yuvarlak şekilli basit yapıdadır. Epiteli ise soluk berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur. SZ'a ait glandlar büyük ve kompleks yapıdadır. Epitel/stroma oranı diğer alanlara göre daha yüksektir (Resim 2) [32]. TZ'de ise stroma daha kompakttır ve glandları daha küçüktür. Fibromüsküler stroma yoğun fibröz doku ve bir miktar gland yapısı haricinde detrüsör düz kas liflerini ve üretral sfinkter çizgili kas liflerini içerir [32].



Resim 1: Prostat tübüloalveolar glandı döşeyen hücreler, (20x objektif). **Sol üst kutucuk:** kolumnar epitel hücresi. **Sağ alt kutucuk:** koyu renkli küçük iğsi miyoepitelyal hücre. **Mavi ok:** *korpora amilacea*.



Resim 2: A. Periferik zona ait berrak sitoplazmalı kolumnar hücreler içeren basit yapıda gland; B. Santral zona ait eozinofilik sitoplazmalı belirgin miyoepitelyal hücreye sahip kompleks gland [32].

2.1.4. Prostat glandının fonksiyonu

Prostat glandı; kalsiyum, fosfat gibi mineraller; antikoagulan ve fibrinolizin gibi enzimler içeren, süte benzer bir sıvı salgılar. Bu hafif alkali nitelikte sıvı meni hacminin %30'unu oluşturmaktadır ve ovumun başarılı şekilde dölleniş için oldukça önemlidir [51].

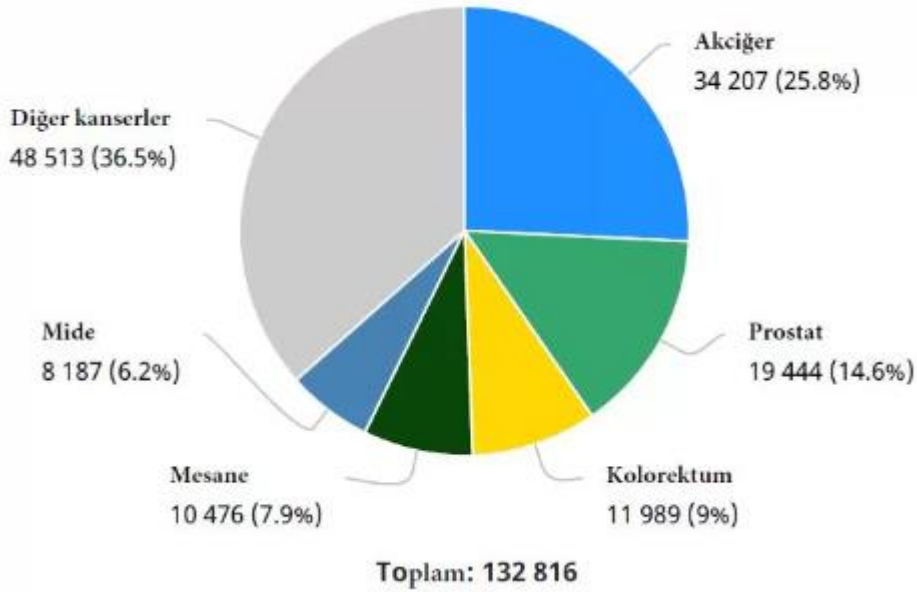
2.2. PROSTAT KANSERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri, dünya çapında her yıl 1 milyondan fazla yeni vaka ile erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık tanı alan ikinci kanser türüdür. GLOBOCAN 2020 verilerine göre dünya çapında 375 304 kişi prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindedir [1]. GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye’de 19 444 bin yeni prostat kanseri vakası bildirilmiştir (Şekil 4) [1]. 176,2 vaka /100,000 erkek oranı ile ABD’deki siyahi erkekler, dünyadaki en yüksek prostat kanseri insidansına sahiptir [52].

Prostat kanseri ileri yaşın karsinomudur. Yaşla birlikte oksidatif stresin biriken etkilerinin ortaya çıkmasıyla kanser görülme sıklığında artış meydana gelir ve en sık görülme yaşı 7. dekadır [53].

Mesane tümörü nedeniyle uygulanan radikal sistektomi materyallerinde prostatın tamamının örneklenmesi durumunda prostat kanseri görülme sıklığı %70’lere ulaşmaktadır [40]. BPH nedeniyle yapılan transüretral rezeksiyon (TUR) materyallerinde ise rastlantısal saptanma oranı, %10 dolayındadır [40].



Şekil 4: GLOBOCAN 2020 verilerine göre Türkiye’de her yaştan erkekte yeni vaka sayısı [1]

2.2.2. Etiyoloji

Çoğu malignitede olduğu gibi prostat kanserinin etiyojisinde de çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörleri, endojen ve ekzojen olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. Ekzojen risk faktörleri diyet, meslek, yaşam tarzı, maruz kalınan çevresel etkenlerdir. Endojen risk faktörleri ise aile öyküsü, hormonlar, etnik köken, yaş, oksidatif stresdir [54].

Diyet: Birçok çalışma kırmızı et, yeşil çay, süt ürünleri, yumurta, selenyum vb. diyet bileşenlerinin prostat kanseri üzerindeki rolünü incelemiştir. Kırmızı et yüksek sıcaklıkta pişirildiğinde ortaya çıkan aminler prostat kanseri patogenezinin katkı sağlamaktadır [55, 56]. Günde 2000 mg'dan fazla kalsiyum alımı, yüksek oranda doymamış yağ alımı durumunda, prostat kanseri riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır [57-59]. Yeşil çayda bulunan epigallocateşinler, soya fasulyesindeki izoflavonlar [60, 61] ve domateste bulunan likopenin prostat kanseri riskini azalttığı savunulmaktadır [62, 63]. Selenyum ve D vitamini takviyesinin prostat kanseri insidansında azalma sağladığı gösterilmiştir [64-66]. Büyük bir prospektif çalışma, kahve alımının prostat kanseri riski ile zayıf bir şekilde ters ilişkili olduğunu, kahve alımının ölümcül ve ilerlemiş prostat kanseri riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir [67].

Sigara: Genel görüş, tütün içmenin prostat kanseri riskini arttırmadığı yönünde olsa da bir dizi büyük araştırma, sigara içenlerde prostat kanserine özgü ölümlerin sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğunu göstermiştir [68, 69].

Mesleki faktörler: Tarım ve lastik endüstrisi başta olmak üzere, birçok mesleki ve endüstriyel atık etkenleri prostat kanseri riski açısından değerlendirilmiştir, ancak net sonuç elde edilememiştir [53, 54].

Coğrafi ve etnik köken: Hem insidans hem de mortalite üzerinde coğrafi ve etnik kökenin önemli etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Çin ve Japonya kökenli bireylerde prostat kanseri prevalansının daha düşük olduğu [54]; Afrika, Amerika ve Karayipler kökenli bireylerde ise prostat kanserinin daha sık gözlemlendiği, daha agresif ve daha ölümcül seyrettiği düşünülmektedir [53]. Siyahi erkeklerde Avrupa kökenli beyaz erkeklere göre prostat kanseri insidansı ve ölüm oranları daha yüksek saptanmıştır [68].

Genomik yatkınlık: Prostat kanseri gelişiminde hem ailesel hem genetik faktörlerin etkili olduğunu söylemek için oldukça fazla kanıt vardır. Kanser Genom Atlası (TCGA), prostat kanserinin %74'ünün iki ana karsinojenik yolla sınıflandırılabilirliğini savunmaktadır: *Erythroblast Transformation Specific* (ETS) ilişkili ve diğerleri [70]. ETS ilişkili onkogenler (*ERG*, *ETV4* vb.) prostat kanseri hastalarının %25-50'sinde temel rol oynamaktadır [71]. Diğerleri; *FLII*, *SPOP*, *FOXA1* veya *IDH1*'i içeren somatik mutasyonlar yanı sıra *8q24* kazanımı (*MYC* dahil), *PTEN* kaybı, *TP53*'ün inaktivasyonu ve ek mutasyonlar ve hipermetilasyon olayları hastalığın ilerlemesiyle bağlantılıdır [72, 73].

Birinci derece yakınlarında prostat kanseri öyküsü olan kişilerde, aile öyküsü olmayanlara göre prostat kanseri gelişme riskinin en az 2 kat fazla olduğu belirtilmektedir [68, 74]. İskandinav popülasyonunda yapılan 4000 ikiz içeren kohort çalışmasında prostat kanseri saptanmasının diğer ikizde prostat kanseri riskinde artışa sebep olduğu ve bu bireylerde prostat kanseri gelişirse prognozun çok benzer olduğu gözlenmiştir [75]. Başka bir çalışmada da babasında prostat kanseri olan kişilerde tümör saptanırsa sağkalımın babasının sağkalımına çok benzer olduğu tespit edilmiştir [76].

Pritchard ve ark.ları [77] tarafından metastatik prostat kanserli 692 erkekte *BReast CAncer gene 1/2* (*BRCA1/2*), *Ataxia Telangiectasia Mutated* (*ATM*), *Checkpoint kinase 2* (*CHEK2*), *Partner and Localizer of BRCA2* (*PALB2*) dahil olmak üzere, DNA onarım süreçlerine aracılık eden genlerdeki germ hattı mutasyon insidansı %11.8 olarak bildirilmiştir. *CHEK2* ailesel ve kalıtsal prostat kanseri ile [78]; *Homeobox B13* (*HOXB13*) ise aile öyküsü olan İsveç ve Fin popülasyonu yanı sıra genç hasta grubu ile ilişkilendirilmiştir [79, 80].

ABD'de 40,000 erkeği kapsayan prospektif bir çalışmada, ailesinde meme kanseri öyküsü olanların, prostat kanserine yakalanma riskinin %21 daha yüksek olduğu saptanmıştır [81]. Aynı şekilde, ailesinde prostat kanseri öyküsü olan kadınlarda da meme kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir [82]. DNA uyumsuzluk genlerinde mutasyon olan erkek hastalarda da prostat kanseri gelişme riski yüksek olduğu saptanmıştır [83].

2.2.3. Prostat Tümörlerinde Klinik Bulgular ve PSA değeri

PSA taramasının yaygınlaşmasıyla, prostat kanseri erken tanı oranı artmıştır ve bu sebeple prostat kanserlerinin çoğu tanı anında semptomatik değildir. Klinik bulgular, genellikle lokal ileri ya da metastatik hastalıkla ortaya çıkar. Klinik olarak ilerlemiş prostat kanserli hastalarda dizüri, hematüri, hematospermi, impotans, priapizm ve üremi gibi semptomlar görülebilir. Metastaz durumunda kemik ağrıları, patolojik kırık, alt ekstremitelerde ödem ve nörolojik semptomlar gözlenebilir [84].

Prostatik sekretuar hücrelerden salgılanan PSA değerinin kandaki ölçümü, prostat kanseri için diagnostik, terapötik ve prognostik bir parametredir. Kallikrein ailesinden bir serin proteaz olan PSA, organa spesifiktir ancak kanser spesifik değildir. Çok özgül olmamasına rağmen teşhis ve izlem aşamasındaki önemini kaybetmemiştir [84].

Hastanın yaşı, ırkı, aile öyküsü ve rektal muayene bulguları ile birlikte serum PSA değeri, biyopsi gerekliliğini değerlendirmede kullanılmaktadır. Prostatit, benign prostat hiperplazisi ve ejakülasyon gibi non-neoplastik durumlar PSA değerinde yükselmeye neden olabilmektedir [84]. Prostat asiner adenokarsinomlarının büyük çoğunluğu PSA üretir; ancak yüksek dereceli kanserlerin %13'ünde PSA İHK'sının negatif olduğu belirtilmiştir [68, 85].

Total PSA (tPSA), hem serbest (bağlanmamış) PSA, hem de bağlı PSA'dır. Prostat kanserinde serum serbest PSA sınır değeri olarak sıklıkla 2-4 ng/ml aralığı kullanılır. 4 ng/ml'nin üzerindeki PSA seviyeleri, hastanın daha fazla teste ihtiyacı olduğunu düşündürmektedir [86]. PSA seviyeleri 4 ng/ml ile 10 ng/ml arasında ise prostat kanserine yakalanma olasılığı yaklaşık %25, 10 ng/ml'den fazla ise de prostat kanseri olma olasılığı %50'nin üzerine çıkmaktadır [87]. Serbest PSA'nın tPSA'ya oranının yüksek olması, tPSA düzeyine göre daha değerli bir göstergedir [40]. Malignite varlığını kanıtlamak ve kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekmektedir.

2.2.4. Prostat Kanserlerinde Görüntüleme

Multiparametrik prostat MRG (mpMRG) tetkiki günümüzde prostat kanserlerinin tanısında, tümör lokalizasyonun belirlenmesinde ve evrelemede tercih edilen görüntüleme yöntemidir. mpMRG’de T1 ağırlıklı (T1A) görüntüleme, T2 ağırlıklı (T2A) görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı görüntüleme (DKG) imajları elde edilerek prostat glandı anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmektedir [88].

T1A ve T2A görüntüleme, mpMRG’de elde edilen anatomik sekanslardır. T1A görüntülemesinde, normal prostat glandı kas dokusuna göre homojen izointens olarak izlenir. T1A’da tümör genellikle ayırt edilemez. Kontrastsız T1A görüntüleri geçirilmiş biyopsi işlemine ikincil kanama odaklarını göstermede başarılıdır. T2A görüntülemesinde, normal PZ yüksek sinyal intensitesinde ve homojen olarak izlenir. Anterior fibromuskuler stroma, SZ ve TZ ise düşük sinyal özelliği gösterir [89]. T2A görüntüleme oblik aksiyel, oblik koronal ve sagittal düzlemleri içerecek şekilde multiplanar olarak elde edilir. Prostatın zonal anatomisi ve periprostatik dokular oldukça net izlenebilmektedir. Bu sayede tümörün saptanması, zonal lokalizasyonun ayırımı ve lokal evrelemede kullanılmaktadır. TZ’den gelişen tümörlerin değerlendirilmesinde T2A görüntüleme dominant sekansdır. Prostat kanseri T2A’da genellikle ayırt edilebilir ve hipointens olarak izlenir. Ancak geçirilmiş biyopsi işlemine ikincil kanama odakları, radyoterapi ve hormonoterapiye ikincil değişiklikler, prostatit ve stromal BPH nodülleri de T2A sekanslarda hipointens olarak görülmekte ve bu sekansın özgüllüğünü azaltmaktadır [90].

DAG, mpMRG’deki esas fonksiyonel sekansdır. DAG’de dokudaki difüzyonun serbestliği ile doğru orantılı olarak sinyal kaybı görülmektedir. Bu nedenle DAG’de difüzyonun serbest olduğu dokular düşük sinyalli, kısıtlı olduğu dokular ise yüksek sinyalli izlenir. DAG ve T2A görüntülerden suyun görünür difüzyon katsayısı olarak tanımlanan *Apparent Coefficient Diffusion* (ADC) değeri elde edilir. ADC değeri ölçülebilen kantitatif bir değer olup birimi mm^2/s ’dir. Difüzyonun serbest olduğu dokularda yüksek ADC değerleri, kısıtlı olduğu dokularda ise düşük ADC değerleri bulunur. DAG’de, dokulardan ölçülen ADC değerlerini yansıtan parametrik bir harita oluşturulur ve DAG sekansı her zaman ADC haritası ile birlikte değerlendirilir.

DAG'de sekansın difüzyon ağırlığını belirleyen en önemli parametre “b” değeri olup birimi s/mm^2 'dir. DAG imajları farklı “b” değerleri ile elde olunabilir ve “b” değeri arttıkça sekansın difüzyon ağırlığı artar. Prostat mpMRG'de vücudun diğer bölgelerinin görüntülenmesinde kullanılan değerlere kıyasla daha yüksek “b” değerlerinin ($1400 s/mm^2$ ve üzeri) kullanılması önerilmektedir. Yüksek “b” değeri ile elde edilen imajlarda normal doku veya prostatit gibi benign patolojilere ait zemin sinyalinin daha iyi baskılanması sayesinde benign ve malign dokuların ayrımı daha güvenilir şekilde yapılabilmektedir. DAG, PZ'den gelişen tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılan dominant sekanstır. Normal PZ parankimi ve benign patolojiler genellikle DAG'de düşük sinyalli (hipointens) izlenir ve yüksek ADC değerlerine ($1,0 \times 10^{-3} mm^2/s$ ve üzeri) sahiptir. Prostat kanserinde ise tümör dokusundaki hücresel yoğunluğun yüksek olmasına bağlı olarak su moleküllerinin difüzyonu kısıtlanmaktadır. Bu nedenle tümör dokusu genellikle DAG'de yüksek sinyalli (hiperintens) izlenirken düşük ADC değerlerine ($0,6 \times 10^{-3} mm^2/s$ ve altı) sahiptir. Ayrıca tümör dokusunun ADC değerleri ile GS'nun ters orantılı olduğu gösterilmiştir. GS yükseldikçe tümörde daha düşük ADC değerleri görülmektedir [91, 92].

DKG, mpMRG'deki bir diğer fonksiyonel sekans olup kontrast ajanın intravenöz yol ile enjeksiyonunun öncesinde, enjeksiyon sırasında ve sonrasında belirli bir süre boyunca elde olunan T1A görüntülerden oluşur. Prostat kanserinde normal prostat parankimine kıyasla erken kontrastlanma ve hızlı yıkanma görülmesi beklenmektedir. Ancak tümör dokusunda her zaman tipik kontrastlanma paterninin görülmemesi ve benign patolojilerde erken kontrastlanma görülebilmesi nedeniyle bu sekansın tek başına kullanıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü azalmaktadır. Bu nedenle DKG her zaman diğer sekanslar ile birlikte değerlendirilerek uygun lezyonlarda tanıyı destekleyici olarak kullanılmaktadır [93, 94].

2.2.4.1. Prostate Imaging Reporting and Data System

Prostat MRG'de görüntünün elde edilmesi, değerlendirilmesi ve raporlandırılmasını standardize etmek amacıyla Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) tarafından 2012 yılında ‘*Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS)*’ adlı kılavuz yayınlamıştır. 2015 yılında ise güncellenen ikinci

versiyonu olan PIRADS v2 yayınlanmıştır. Son olarak 2019 yılında kılavuzun ikinci versiyonun birinci sürümü olan PIRADS v2.1 yayınlanmıştır.

PIRADS v2’de ‘klinik olarak anlamlı kanser’ ve ‘indeks lezyon’ tanımlamaları yapılmıştır. Klinik olarak anlamlı kanserler GS 7 (3+4) ve üstü ve/veya tümör hacmi 0,5 cc ve üstü ve/veya EPY olan kanserler olarak tanımlanmıştır. İndeks lezyon ise klinik olarak anlamlı prostat kanseri için en yüksek riskli lezyonu tanımlar. İndeks lezyon, PIRADS skoru en yüksek olan lezyondur. PIRADS skoru en yüksek lezyon sayısı iki veya daha fazlaysa, EPY gösteren lezyon indeks lezyon olmalıdır. Bu nedenle, aynı PIRADS skoruna sahip daha büyük boyutlu bir tümör varlığı olsa bile, EPY gösteren daha küçük boyutlu bir lezyon indeks lezyondur. Eğer aynı PIRADS skoruna sahip lezyonların hiçbiri EPY göstermiyor ise boyutu en büyük olan lezyon indeks lezyondur.

PIRADS v2.1’e göre prostat glandı, her lezyon zonal lokalizasyonuna bağlı olarak kılavuzda tanımlanan şekilde T2A, DAG ve DKG imajlarındaki bulguları ayrı ayrı puanlanarak değerlendirilir. PZ lezyonları değerlendirilirken dominant sekans difüzyon ağırlıklı görüntülemidir. T2A ve DKG imajları ise PZ lezyonlarının değerlendirilmesinde nihai PIRADS skoruna katkı yapan diğer sekanslardır. TZ lezyonlarının değerlendirilmesinde ise dominant sekans T2A görüntüleme olup DAG imajları nihai PIRADS skoruna katkı yapan diğer sekanstır. DKG imajları ise TZ lezyonlarında nihai PIRADS skoruna etki etmemektedir. T2A ve DAG imajları 1’den 5’e kadar skor verilerek, DKG imajları ise sadece pozitif veya negatif olarak değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeler sonucunda lezyona nihai PIRADS skoru verilir. PIRADS skoru lezyonun klinik olarak anlamlı kanser olma olasılığını göstermektedir (Tablo 1)[95].

Tablo 1: PIRADS v2.1 Değerlendirme Kategorileri

<i>PIRADS 1- Çok düşük (Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı çok düşük)</i>
<i>PIRADS 2- Düşük (Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı düşük)</i>
<i>PIRADS 3- Orta (Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı belirsiz)</i>
<i>PIRADS 4- Yüksek (Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı yüksek)</i>
<i>PIRADS 5- Çok yüksek (Klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığı çok yüksek)</i>

2.2.5. Prostat Kanserlerinde Makroskopik Bulgular

Klinik olarak saptanan tümörler sıklık sırasıyla PZ, TZ ve SZ'den kaynaklanır [68]. Prostat tümörleri, multifokal ve bilateral olma eğilimindedir. Prostat kanserlerinde nekroz ya da kanama sık görülmez [40]. Makroskopik olarak bazen gri-turuncu renkli, bazen süngerimsi olarak görülen çoğu zaman ise net görülemeyen bir tümördür. TZ tümörlerinin makroskopik olarak farkedilmesi, PZ tümörlerinden daha zordur [96].

514 RP vakası içeren bir çalışmada kesin olarak tanımlanabilen tümörlerin %30'u ten rengi, %30'u beyaz, %16'sı sarı ve %24'ü turuncu renkte olduğu tariflenmiştir. Yine aynı çalışmada fikse edilmemiş örneklerde PZ tümörlerinin çoğunlukla ten rengi veya beyaz; TZ tümörlerinin ise genellikle sarı veya turuncu renkli olduğu belirtilmiştir (Resim 3) [96].



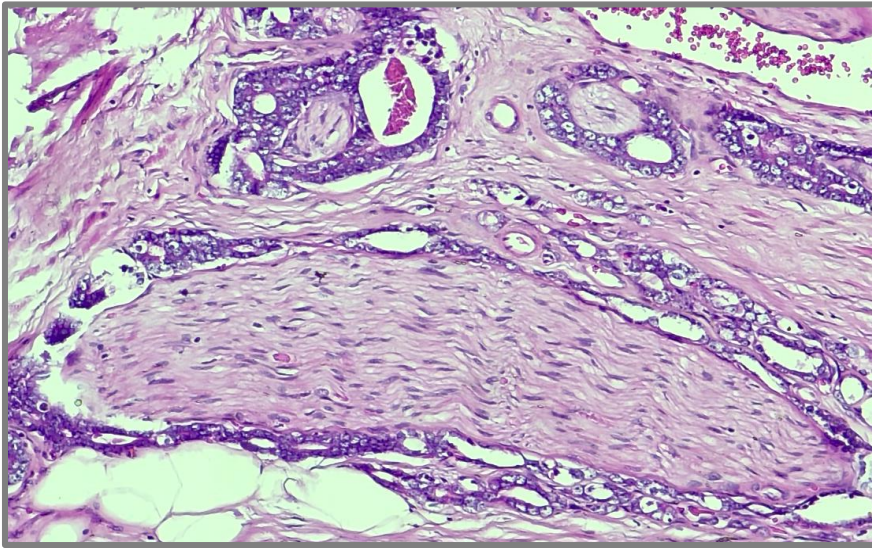
Resim 3: Prostat glandına ait kesitte, transizyonel zon yerleşimli kitlenin makroskopik görünümü.

2.2.6. Prostat Kanserlerinde Mikroskopik Bulgular

Prostat kanserlerinin yaklaşık %90 kadarının histolojik tipi klasik asiner adenokarsinomdur. Tanı, küçük büyütmede dikkat çeken yapısal bozukluğa, glandların sıkı dizimli olmasına ve çevredeki benign glandlarla karşılaştırıldığında daha infiltratif görünümde olmasıyla koyulur [40].

Prostat karsinomu tanısını koymak için kullanılan mikroskopik kriterler kabaca majör ve minör olarak alt bölümlere ayrılabilir [68]. 2020 Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ya göre majör kriterler; stromayı infiltre eden malign glandlar ve bu glandlarda bazal hücrelerin yokluğu, nükleer büyüme ve hipekromazidir. Minör kriterler; amfofilik/bol soluk sitoplazma, belirgin nükleol, atipik lüminal içerikler, kristaloidler, mavi renkli müsin, amorf pembe sekresyon, özellikle siniri çepeçevre saran perinöral invazyon (PNİ) ve intranöral invazyon, müsinöz fibroplazi ve glomerulasyonlardır [68]. Atipik prostat glandlarının siniri tümüyle çevrelemesi (Resim 4), glomerulasyonlar ve müsinöz fibroplazi prostat kanseri için patognomoniktir. SVİ ve EPY prostat kanserinin tanısal özellikleridir, ancak bunlar TRİB' de saptanması oldukça nadirdir [68].

Prostat adenokarsinomunun birçok alt tipi olmakta olup asiner adenokarsinom alt tiplerinden taşlı yüzük hücreli karsinom, pleomorfik dev hücreli karsinom, müsinöz (kolloid) karsinom ve sarkomatoid karsinomlar kötü prognozludur [97].



Resim 4: Tümöral glandların sinir yapılarını tümüyle çevrelemesi, (40x objektif).

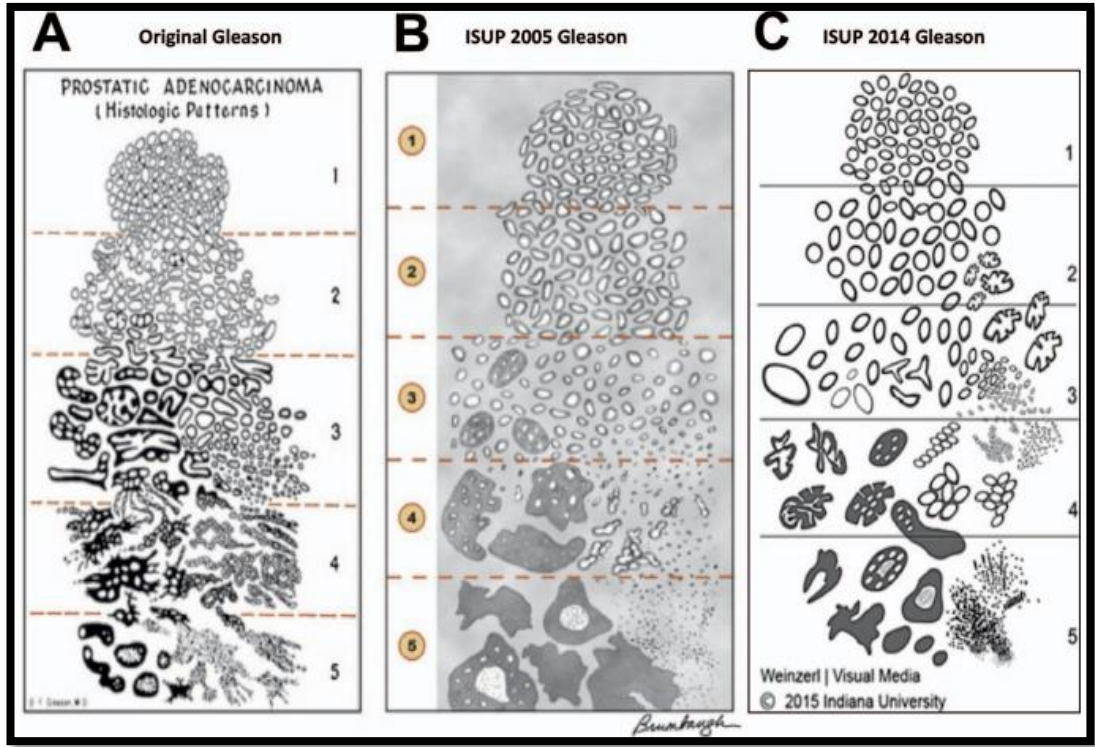
2.2.7. Prostat Kanserlerinde Histopatolojik Sınıflama

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 5.baskı, 2022 yılı Prostat Tümörleri Sınıflaması [68].

PROSTATIN EPİTELYAL TÜMÖRLERİ
<i>Prostatın Glandüler Neoplazmları</i>
<i>Prostatik kistadenom</i>
<i>Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi</i>
<i>Prostatın intraduktal karsinomu</i>
<i>Prostatın asiner adenokarsinomu</i>
<i>Prostatın duktal adenokarsinomu</i>
<i>Tedaviye bağlı nöroendokrin prostat karsinomu</i>
<i>Prostatın Skuamöz Neoplazmları</i>
<i>Prostatın adenoskuamöz karsinomu</i>
<i>Prostatın skuamöz hücreli karsinomu</i>
<i>Prostatın adenoid kistik(bazal hücreli) karsinomu</i>
MEZENKİMAL NEOPLAZMLAR
<i>Prostatın Stromal Tümörleri</i>
<i>Malignite potansiyeli belirsiz prostatik stromal tümör</i>
<i>Prostatik Stromal Sarkom</i>

2.2.8. Prostat Tümörlerinde Gleason Derecelendirme

Prostat adenokarsinomunda histolojik derecelendirme güçlü bir prognostik faktördür [54]. Tanımlanan 40'tan fazla histolojik değerlendirme sistemi arasında en sık kullanılan Donald Gleason tarafından önerilen sistemdir [40]. 1966-1974 yılları arasında Donald Gleason tarafından Gleason Derecelendirme Sistemi oluşturulmuş ve 1999'da uluslararası standart olarak kabul edilmiştir [98]. 2005 ve 2014 yıllarında ISUP toplantılarında GS raporlaması revize edilmiştir (Şekil 5) (Tablo 3) [99]. 2014 yılında Epstein JI tarafından GG kavramı dahil edilerek yeni bir versiyonu yayınlanmıştır [100]. En güncel olarak, 2019 yılında ISUP tarafından derecelendirmede ve raporlamada öneriler sunularak revize edilmiştir [68, 101].



Şekil 5: Gleason derecelendirme sisteminin gelişimi [102]. **A:** Orjinal Gleason [98]. **B:** ISUP 2005 Gleason [99]. **C:** ISUP 2014 Gleason [85].

Tablo 3: ISUP 2014'e göre, güncellenen Gleason derecelendirme sistemine ait paternler

Gleason patern 1	Ayrı ayrı duran, sık dizimli, yuvarlak ya da oval glandlardan oluşan tek düze iyi sınırlı nodül şeklindedir.
Gleason patern 2	Patern 1'e benzer ancak sınırlar belirsizleşir, çevreye minimal infiltrasyon görülebilir. Glandlar daha gevşek dizilimlidir, tek düze değildir.
Gleason patern 3	En sık görülen paterndir, iyi sınırlı glandlardan oluşur. Glandlar patern 1 ve 2'ye göre daha küçüktür. Glandlar arasında belirgin şekil ve boyut farkı bulunmaktadır.
Gleason patern 4	Kötü sınırlı birleşen mikroasiner glandlar, düzensiz sınırlı geniş kribriform glandlar, glomerüloid paternde glandlar bulunur.
Gleason patern 5	Glandüler diferansiyasyon kaybolmuştur. Solid tabakalar, kordonlar ya da tek hücre şeklindedir. Kribriform glandlarda intraluminal nekrotik hücreler ve/veya karyoreksis ile tanımlanan komedonekroz görüldüğünde patern 5 olarak derecelendirilir.

Gleason paternlerini skorlamada GS'de skalanın 2-10 arasında değişmesi, en dūřuk değerin 6 olması, hastalığın derecesi hakkında net bilgi vermemesi ve hastaların daha agresif bir tūmōre sahip olduklarını dūřündürerek telaşlandırması GS sisteminin dezavantajlarıdır. GG sistemi, birēok ēalıřma sonucunda meta-analiz ile desteklenen ve grubun kendine ōzgū tedavi yaklaşımı ve prognozunu vurgulamaktadır. Var olan ōnceki sistemlere gōre daha doğru gruplandırma ve kolay kategorizasyon sağlamıştır ve GG sisteminin 1'den başlaması, hastaların tedirginliğinin azalmasını sağlamıştır. Bunun yanısıra, GG sistemi gruba ōzgū prognoz ve tedavide daha başarılı bir sistemdir (Tablo 4) [68].

Tablo 4: Prostat Kanseri *ISUP* Grade Gruplama sistemi

<i>Grade Grup</i>	<i>Gleason Skor</i>	<i>Gleason Patern</i>
1	6	3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 veya 10	4+5, 5+4, 5+5

Gleason deęerlendirmesi iřık mikroskopunda 4x ya da 10x būyūtmeye yapılır. TRİB, TUR biyopsi, RP'yi iēeren tūm materyallerde dūřuk dereceli patern %5'in altındaysa skorlamaya dahil edilmez. TRİB'de yūksək dereceli patern oranı ne olursa olsun skora dahil edilir. RP'de yūksək dereceli patern %5'ten az ise tersiyer patern olarak bildirilir. Gleason patern 1 ve 2 ięne biyopsi ōrneklerinde rutin raporlamada kullanılmazken, RP'de nadiren kullanılmaktadır [68].

Prostat kanser derecelendirmesine yōnelik 2019 ISUP konferansı, Gleason paterni miktarının, minōr Gleason paternlerinin, invaziv kribriform karsinomun ve invaziv duktal karsinom komponentinin raporlanması iēin ōneriler sunmuştur (Tablo 5) [103]. 2019 yılında yapılan ISUP-WHO konferansında patern 4 ve 5'in kapsamının hastalığın gidişatını etkilemesi sebebiyle ięne biyopsilerde yūzdelik olarak verilmesi konusunda karar birliğine varılmıştır. Birēok ēalıřmada kribriform paternin biyokimyasal nūksūz sağkalım ve hastalıksız sağkalımda bağımsız prognostik faktōr

olduğunu savunmaktadır [104]. İntraduktal karsinom (İDK) komponentinin, metastazsız sağkalım hakkında bilgi verdiği ve bu sebeple invaziv tümör varlığında İDK komponentinin varlığının bildirilmesi gerektiği düşünülmüştür [105]. Ancak Glason derecesine dahil edilmesi konusu tartışmalıdır ve derecelendirmeye dahil edilmesinin ya da derecelendirmeden hariç tutulmasının prognozu nasıl etkileyeceğine dair ek çalışmalara ihtiyaç vardır [68].

Tablo 5: ISUP 2019, Prostat Kanseri Gradelemede Yenilikler

- TRİB’de GS 7 (ISUP GG 2 ve 3) olarak raporlanan olgularda Gleason paterni 4 yüzdesini bildirmelidir.
- RP’lerde, tümör hacminin %5’inden fazla tersiyer/minör Gleason patern 4 ve 5 varsa GS’a dahil edilmelidir.
- RP’lerde tersiyer/minör Gleason paternleri 4 ve 5’in varlığını bildirilmelidir.
- İnvaziv kanser olmadan İDK derecelendirilmemeli, invaziv kanser varlığında ise İDK derecesi GS’a dahil edilmelidir.
- TRİB ve RP’lerde İDK ve kribriiform paternin varlığı ve önemi hakkında bilgi verilmelidir.
- Sistemik biyopsilerde her bir biyopsi için ayrı bir GS (ISUP GG) rapor edilmelidir
- Her şüpheli MRI lezyonu için mpMRI hedefli biyopsilerde toplam GS (ISUP GG) rapor edilmelidir.
- Kanseri içermeyen şüpheli (PIRADS 4-5) MRI hedefli biyopsilerde spesifik benign histolojik bulgular bildirilmelidir.

GS, Gleason Skor; RP, Radikal Prostatektomi; TRİB, Transrektal iğne biyopsi; İDK, İntraduktal Karsinom; GG, Grade Grup

2.2.9. Prostat Kanselerinde TNM Evrelemesi

Prostat kanserinin evrelemesinde kullanılan yaygın sistem AJCC ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından birlikte geliştirilen tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) sistemidir (Tablo 6). Prognozu öngörmeye ve en uygun tedaviyi planlamada kanser evrelemesi anahtar rol oynamaktadır [106]. Patolojik evreleme RP materyalinde yapılırken; klinik evreleme rektal muayene, radyolojik görüntüleme, total serum PSA değeri, GS ve cerrahi lenfadenektomi dikkate alınarak yapılır [3, 68].

Tablo 6: AJCC 8. baskıya göre prostat tümörleri TNM klinik Sınıflandırması [3].

<i>T Sınıflaması ve Kriterleri</i>	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Palpe edilemeyen klinik olarak belirgin olmayan tümör
T1a	Rezeke edilen dokunun \leq %5 mikroskopik incelemede rastlantısal bulunan tümör
T1b	Rezeke edilen dokunun \geq %5 histolojik incelemede rastlantısal bulunan tümör
T1c	İğne biyoside tanımlanan tümör
T2	Palpabl ve prostata sınırlı tümör
T3	Tümör prostat kapsülü boyunca uzanım gösterir
T3a	Mikroskopik incelemede mesane boynu dahil ekstraprostatik yayılım (tek ya da çift taraflı)
T3b	Tümör seminal vezikülleri invaze etmiştir
T3c	Tümör fiksedir ve seminal vezikül dışındaki dış sfinkter, rektum, levator kasları ve/veya pelvik duvar gibi komşu yapıları invaze eder
<i>N Sınıflaması ve Kriterleri</i>	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodunda metastaz
<i>M Sınıflama ve Kriterleri</i>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nod(lar)ı
M1b	Kemik(ler) metastazı
M1c	Diğer bölge metastazları
	*Prostat apeksine veya prostat kapsülüne (kapsülü aşmayan) invazyon T2 olarak sınıflandırılır.

2.2.10, Prostat Kanserinde Prognoz

EPY, SVİ yanı sıra lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi unsurları içeren patolojik evre, dereceden sonra en önemli prognostik faktördür [68]. Ancak prostat kanserinin biyolojik davranışının oldukça farklılık göstermesi nedeniyle prognozu öngörmek oldukça zordur. AJCC verilerine göre lokal veya bölgesel prostat kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %100 iken metastatik prostat kanserli kişilerde 5 yıllık sağ kalım oranı %31'dir [106].

Bir meta-analiz çalışmasında 25.570 vakada lenfovasküler invazyonun (LVİ); biyokimyasal rekürrens, EPY, yüksek GS, lenf nodu metastazı, SVİ, pozitif cerrahi sınır ve yüksek tümör volümü gibi parametreler ile anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır [107]. LVİ varlığının TRİB raporunda mutlaka olması gerektiği ve bu parametrenin prognozu belirlemede yardımcı olabileceği düşünülmektedir [101].

ISUP'un 10'luk büyütme kolayca görülebilen, çoklu lümen oluşturan kaynaşmış glandüler yapılar şeklinde tanımladığı kribriform paternin; EPY, SVİ, lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu belirten çok sayıda çalışma mevcuttur [108-111]. Russo ve ark.ları [112] 31 çalışmayı dahil ettikleri bir metaanalizde, kribrifom patern varlığının biyokimyasal nüks ve metastaz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Luo ve ark.ları [113], EPY, SVİ, biyokimyasal nüks ve mortalite ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Nancy ve ark.ları [114] kribriform glandları, 0,25 mm'den büyük ve küçük olması durumuna göre sınıflayarak karşılaştırmış ve büyük kribriform glandları olan hastaların daha ileri evre hastalıkla ilişkili olduğunu savunmuşlardır.

Shulin ve ark.ları [115] 14.855 hastayı içeren meta-analizde PNI'nin, SVİ ve biyokimyasal rekürrens ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. PNI, ekstraprostatik alana çıkmanın bir yolu olduğu için, EPY'nin de dolaylı bir göstergesidir.

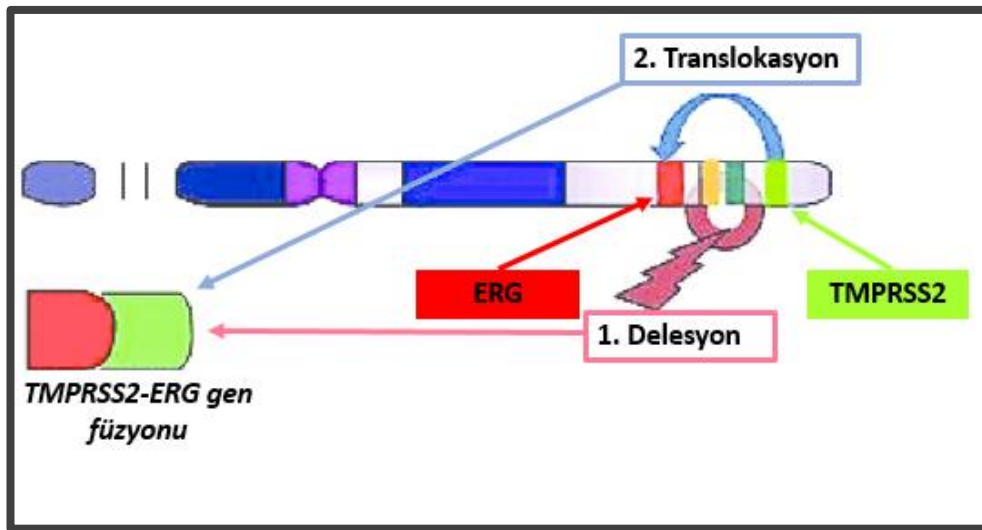
Harding ve ark.ları [116] GS 8 prostat kanseri tanılı 423 olguyu incelemiş ve 4+4 olanlarda 3+5 olanlara göre biyokimyasal rekürrensin daha sık izlendiğini tespit etmişlerdir. Billis ve ark.ları [117], mikst paterne sahip tümörlerde, pür kribriform özellik gösterenlere göre biyokimyasal rekürrensin daha az görüldüğünü saptamışlardır.

3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER

3.1. TMPRSS2:ERG füzyonu

TMPRSS2; 21. kromozomda yerleşim gösteren, prostat sekretuar epiteli ve prostat tümör hücreleri yanı sıra kolon, pankreas, meme ve akciğer tümör hücrelerinde yer alan transmembran serin proteaz ailesinin bir üyesidir. Bir zimojen olarak üretilir ve aktive olması için transkripsiyon sonrası modifikasyonlara uğrar. *TMPRSS2*, bir hücre içi kısım, bir transmembran alanı ve bir hücre dışı alan dahil olmak üzere üç farklı bölgeden oluşur [118]. ERG ise bir onkogendir. ERG, ETS transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir. ERG geni, aynı zamanda ERG olarak da adlandırılan ve transkripsiyon düzenleyicisi olarak işlev gören bir proteini kodlar.

Prostat kanseri vakalarının yaklaşık %50'sinde görülen *TMPRSS2* promotörünün *ERG*'in kodlama bölgesi ile füzyonu, 2005 yılında Tomlins ve ark.ları tarafından tanımlanmıştır ve prostat kanserinde görülen en yaygın moleküler anormalliktir [71]. *TMPRSS2-ERG*, DNA'nın, kromozom 21q22.2 üzerindeki ERG ve *TMPRSS2*; aradaki bölgenin homojen bir şekilde silinmesi (delesyonu) yoluyla, translokasyonu veya her ikisi yoluyla birleştirilir (Şekil 6) [119]. Androjen tarafından kontrol edilen bu füzyon sonucunda *ERG* aşırı ekspresyonu görülür [71, 120, 121]. Androjen reseptör sinyalleşmesinin aktivasyonu, DNA çift sarmal kırılmalarının ve anormal onarımın indüklenmesi üzerine birbirine kaynaşan iki genomik lokusun üç boyutlu yakınlığını indükler [122].



Şekil 6: *TMPRSS2-ERG* gen füzyonu. 1.Delesyon yoluyla 2.Translokasyon yoluyla [119].

TMPRSS2-ERG füzyonu içeren prostat tümörleri füzyon pozitif tümör olarak adlandırılır. Bu tümörlerde onkogen aşırı ekspresyonu ve tümör süpressör genlerin inaktivasyonu görülür ve bunun sonucunda kontrol noktası döngüsü bozulması, metalloproteinaz aktivasyonu sonucunda tümör invazyonu ve proliferasyonu görülür [123].

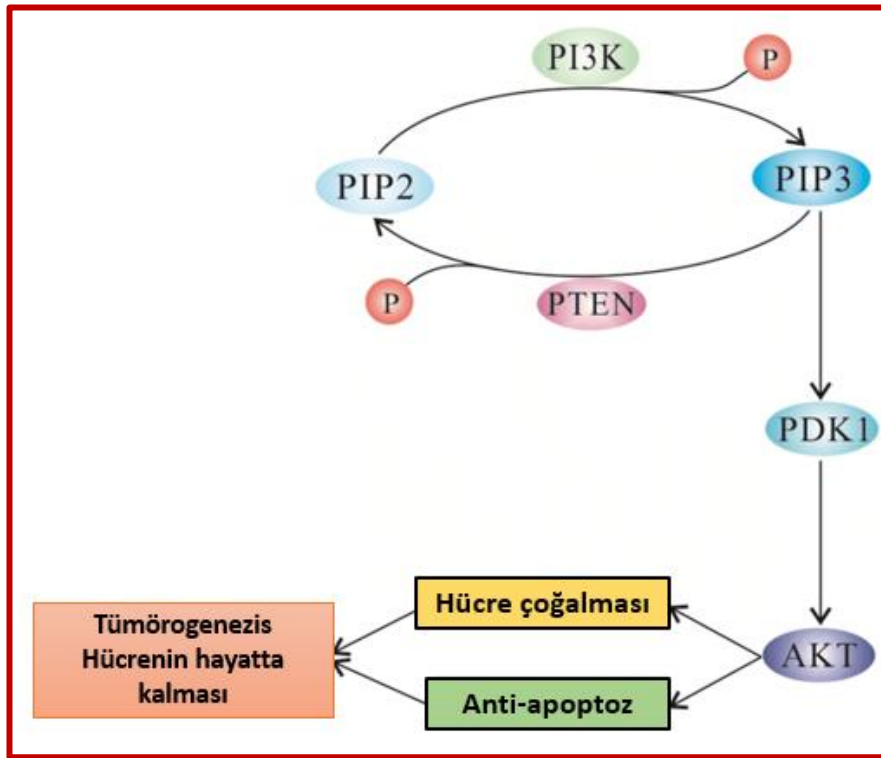
TMPRSS2-ERG füzyonu olan hastalarda düşük bir lenfositik infiltrasyon saptanmış olup, tümörlerde immün hücre infiltrasyon boyutunun bağışıklıkta etkili olduğu bilinmesi nedeniyle, *TMPRSS2*'nin kanser hastalarının prognozu açısından önemli bir biyobelirteç görevi görebileceği düşünülmektedir [124].

TMPRSS2-ERG füzyonunun, normal prostat dokusunda veya BPH'de tespit edilmemesi, PIN içeren alanlarda füzyon saptanması ve PIN arttıça ERG aşırı ekspresyonu tespit edilmesi nedeniyle, bu füzyonun prostat karsinogenezinde erken bir olay olduğu düşünülmektedir [125, 126]. Bugüne kadar *TMPRSS2-ERG* füzyonunun prostat kanserindeki etkileri üzerine birçok çalışma yapılmış olup tümör heterojenliği, hasta popülasyonu, sınırlı örneklem gibi nedenlerden dolayı ortak sonuç elde edilememiştir [20, 21, 127]. Kimi çalışmalar, füzyon varlığını kötü klinik sonuç ile ilişkilendirse de tam tersini savunan veriler de mevcuttur [18, 19].

Toplamda 62 adet hem kohort çalışmasında hem de meta-analizde radikal prostatektomi ile tedavi edilen erkekler arasında, *ERG* aşırı ekspresyonu veya pozitif *TMPRSS2:ERG* füzyon durumu, daha ileri bir tümör evresi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak füzyon yaygınlığı çeşitli faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, RP örneklerinden alınan dokuda %49, TUR örneklerinden alınan dokuda %30 oranında füzyon saptanması; TZ tümörlerinde, PZ tümörlerine göre daha az füzyon olduğuna dair yorumlama yapılabilir. Ayrıca iki bölgeden kaynaklanan prostat kanserlerinin genetik veya biyolojik olarak farklı olabileceği fikrini de desteklemektedir. Yine aynı metaanalizde Avrupa ve Kuzey Amerika kohortlarında Asya kohortuna kıyasla daha yüksek oranda füzyon saptanmıştır. RP örneklerinde füzyon saptama oranı, *Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyon* (RT-PCR) (%52) ve İHK (%52) yöntemleri ile değerlendirilen hastalarda, FISH yöntemi (42%) ile değerlendirilenlere göre rölatif daha yüksektir [128].

3.2. PTEN

PTEN 10, kromozomda bulunan tümör süpressör bir gendir ve PI3K/AKT/mTOR yolağının düzenleyicisidir. PTEN, ilk olarak 1997'de beyin, meme, böbrek ve prostat gibi çeşitli kanser türlerinde kayıp veya mutasyona uğramış bir fosfataz olarak tanımlanmıştır [129]. Normal fizyolojik koşullar altında, PTEN, fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfatı (PIP3) fosfatidilinositol (4,5)-bifosfat (PIP2)'ye dönüştüren fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyalini antagonize eder (Şekil 7) [130]. Biriken PIP3, hücre proliferasyonu, hayatta kalma gibi olayları tetikler. Yani PTEN'in hücre döngüsünün, kromozom stabilitesi, DNA hasar yanıtı gibi olaylarda doğrudan etkisi olduğu kanıtlanmıştır [131, 132]. PTEN, epigenetik ve genetik birçok mekanizma tarafından düzenlenir veya değiştirilebilir.



Şekil 7 : PTEN-PI3K-AKT sinyal yolağının şeması [133].

Literatürde, PTEN'in normal bazal ve lüminal prostat epitel hücrelerinin membranında, sitoplazmasında, nükleusunda ve endotel, düz kas, periferik sinir, fibroblast ve inflamatuvar hücreleri içeren stromal hücrelerde eksprese olduğu gösterilmiştir [7].

Yakın dönemde Lotan ve ark.ları [134] GS 6, 7 ve 8 olan 1275 olgunun RP'den hazırlanan TMA'da PTEN antikorunu (Clone D4.3 XP), PTEN probu ile karşılaştırmışlardır ve sonuç olarak İHK'sal yöntemle PTEN antikorunun, homozigot PTEN gen delesyonunun tespiti için güçlü duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini göstermişlerdir. Bunun yanı sıra yapılan çok sayıda çalışmada, İHK'sal yöntemle araştırılan PTEN ekspresyon kaybının, FISH inceleme ile doğrulama yapıldığında PTEN genomik durumunu tahmin etmede oldukça yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterdiğini saptamışlardır [134]. Bu sebeple PTEN durumunun İHK'sal yöntemler ile araştırılması, çok daha ucuz olması ve kısa sürede sonuç vermesi sebebiyle daha çok tercih edilmektedir.

Genomik delesyon en sık saptanan PTEN değişikliğidir. Bunun haricinde somatik mutasyonların etkisiz hale getirilmesi, PTEN'i hedefleyen mikroRNA (miRNA)'ların baskılanması, translasyon sonrası modifikasyonların etkisizleştirilmesi ve epigenetik susturma gibi başka mekanizmalar da rapor edilmiştir [7].

Transgenik fare modelleri, fare prostat epitelindeki PTEN heterozigotluğunun prostat lezyonlarına neden olabileceğini, homozigot PTEN delesyonunun ise prostat kansinoma neden olduğunu göstermiştir [135]. Ayrıca, PTEN kaybının, doza bağlı bir şekilde in vivo prostat kanseri ilerlemesini hızlandırmak için diğer onkogenik olaylarla işbirliği yaptığı ve bazı klinik veri setlerinde heterozigot PTEN kaybının prostat kanseri ilerlemesini hızlandırdığı gösterilmiştir [20, 136].

PTEN ekspresyon kaybı sonucu *PI3K-AKT-mTOR* sinyalinin aktive olması sebebiyle, *PI3K-AKT-mTOR*'a yönelik tedaviler oldukça önem kazanmıştır [7]. PTEN gibi inaktif tümör süpressör genler için hedefe yönelik tedavilerin belirlenmesi tümör süpresör etkisini eski haline getirmek zor olduğu için zorlu olmuştur. PTEN'in 'fonksiyonel dozunun' artırılmasının, PTEN tümör baskılayıcı fonksiyonları geri yükleyerek tümör yükünde ve/veya kanser ilerleme hızında önemli bir azalmaya neden olabileceği ve terapötik yaklaşımda fikir sunabileceği düşünülmektedir.

3.3. ERG

Reddy ve ark.ları [137] tarafından 1987'de tanımlanan; ERG hücre proliferasyonu, farklılaşması, anjiyogenez, inflamasyon ve apoptoz gibi normal fizyolojide ve tümör oluşumunda önemli roller oynar. ERG, embriyogenez sırasında mezodermal dokularda, ağırlıklı olarak gelişmekte olan endotel ve kıkırdak yanı sıra nöral krestlerde eksprese edilir ve vasküler sistem, ürogenital sistem ve kemik gelişiminde kritik bir rol oynar. ERG'nin anormal ekspresyonu invazyon, prostatik epitel farklılaşması ve metastazda etkilidir [138]. Ewing sarkomu, hematolojik maligniteler ve prostat kanseri dahil olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde ekspresyonunda artış tespit edilmiştir [125].

Prostat kanserinde, hasta heterojenliği, ERG pozitifliğini tespit etmek için kullanılan yöntemler ve dikkate alınan klinik sonuç gibi farklı faktörlerin olması nedeniyle ERG ekspresyonunun önemi tam olarak açıklanamamıştır. Son yıllarda ise birçok çalışma ERG'yi prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirmiştir [139].

PTEN kaybı, anaormal ekspresyonuyla eş zamanlı olarak meydana geldiğinde, ERG'nin hücre göçü ve tümör invazyonu yanı sıra Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (HGPN)'ın invaziv kansere ilerlemesini indüklediğini göstermişlerdir [140].

3.4. Ki-67

Tüm omurgalılarda eksprese edilen bir nükleer DNA bağlayıcı protein olan Ki-67, tümörleri derecelendirmek için yaygın olarak kullanılan bir proliferasyon belirteçidir [141]. Ki-67'nin hücre döngüsünün G1, S ve G2 fazlarında bulunurken G0 fazında bulunmaması nedeniyle hücre proliferasyon belirteci olduğu düşünülmüştür. Ki-67 proliferasyon indeksi birçok kanserde hücre proliferasyon belirteci olarak kullanılır [142].

Diğer birçok primer tümörün aksine, prostat kanserinde histolojik karakterizasyonu ve derecelendirmesinde Ki-67 proliferasyon durumu değerlendirilmemektedir. Prostat kanseri için, esas İHK biyobelirteç adayı olarak önerilmiş olsa da, bunların rutin teşhis pratiğinde kullanımı hala nadirdir. Birçok kohort çalışmasında prognostik belirteç olduğu düşünülmektedir [26, 68, 143].

Proliferasyon indeksi sürekli bir değişken olduğundan, anlamlı risk gruplarını tanımlamak için bir sınır değeri gerekir. Yayınlanan çalışmalarda sınır değerleri büyük ölçüde değişkenlik göstermekte olup; çoğu çalışma %5-10 değeri verilmiştir [144, 145].

Birçok bağımsız çalışma, lokalize prostat kanserinde Ki-67 ile artmış tümör proliferasyonu, hastalığın agresifliği ve kötü klinik seyir ile korelasyon göstermesinden dolayı Ki-67'nin lokalize prostat kanserinde presiktif rol oynayabileceğini öne sürmektedir [146]. Kribriform patern içeren RP örneklerinde yüksek Ki-67, progresyon riskini öngördüğü ve adjuvan tedavilerin araştırılmasını teşvik eden bir faktör olabileceği düşünülmektedir [147].

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. OLGU SEÇİMİ

Mevcut çalışmaya 2011 ve 2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda prostat adenokarsinomu tanısı almış 150 hasta alındı. Sırasıyla TRİB ve RP değerlendirme sonrasında GS'ları 52'sinde 3+3 ve 3+3; 42'sinde 3+3 ve 3+4; 38'sinde 3+4 ve 3+4; 6'sında 3+3 ve 4+3; 6'sında 3+3 ve 3+5; 1'inde 3+3 ve 4+5 ve 1'inde 3+3 ve 5+3 olarak raporlanan ve parafin bloğunda yeterli tümör dokusu bulunan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara ait formalinle tespit edilmiş parafine gömülü doku örneklerinden hazırlanmış hematoksilin&eoazin (H&E) boyalı preparatlar ve olgulara önceden uygulanmış olan tüm İHK'sal preparatlar arşivden çıkarıldı ve yeniden değerlendirildi.

H&E boyalı tümör içeren tüm preparatlar doku mikroarrayine (TMA) dahil edilecek alanın seçilmesi için tekrar incelendi. Genomik heterojenliği değerlendirebilmek için her hastaya ait TRİB materyallerinden 0,6 mm'lik 2 kor ve RP materyallerinden 0,6 mm'lik 2 kor mikroarraye dahil edildi. TRİB materyalinden örnekleme olgunun GS sonucuna göre farklı gradeli alanlarından alındı. TRİB materyalinde yalnızca 1 blokta tümörü bulunan olguların TRİB materyalinden 1 kor, RP materyalinden ise 2 kor alındı. TRİB ve RP materyallerinden örnekleme yapılırken; histopatolojik en büyük tümör nodülü ile radyolojik MRG incelemede saptanan en büyük tümör nodülü karşılaştırıldı ve en büyük tümör nodülüne ait parafin bloklardan en yüksek GS'a sahip alanlar TMA'ya dahil edildi. Toplamda 24 adet TMA bloğundan 552 adet kor elde edildi. Yapılan TMA bloklarına birer adet *TMPRSS2-ERG* FISH moleküler yöntemi için, birer adet de PTEN, ERG ve Ki-67 İHK'sal yöntem için toplam dörder adet *poli-L-lizini* lamlara 3 µm kalınlığında kesitler hazırlandı.

Olgulara ait yaş, cinsiyet vb. histopatolojik bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Olguların histopatolojik inceleme sonucu belirlenen en büyük tümör nodülü ile karşılaştırılarak, Radyoloji Anabilim Dalı'nda MRG'de DAG ile indeks lezyon belirlendi ve ADC değeri hesaplandı. Klinik, biyokimyasal nüks, sağkalım, prognoz ve tedavinin şekli Üroloji Anabilim Dalı'ndaki hasta dosyalarından elde edildi.

4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYA

TMA parafin bloklardan hazırlanan kesitler ilk deparafinizasyon işlemi için bir gece etüvde 56- 60°C sıcaklıkta bekletildi. Daha sonra kesitler, antijen retrieval işlemi de dahil olmak üzere, tüm boyama aşamalarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik İHK cihazında (VENTANA, Benchmark Ultra, Ventana Medical Systems, USA) boyandı. Her bir olguya ait kesitlere primer antikör olarak PTEN tavşan monoklonal antikoru (Kullanıma hazır, Klon: D4.3, Katalog No:CST 91885, Cell Signaling, USA), ERG tavşan monoklonal antikoru (Kullanıma hazır, Klon: EPR3864, Katalog no:6478450001, Roche, USA), Ki-67 tavşan monoklonal antikoru (Kullanıma hazır, Klon: 30-9, Katolog no:5278384001, Roche, USA) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi.

Pozitif kontrol dokusu olarak her lamda PTEN için normal prostat ve prostat adenokarsinomu örneği, ERG için dalak dokusu ve Ki-67 için lenf nodu dokusu kullanıldı.

4.2.1. İmmünohistokimyasal değerlendirme

Tüm İHK değerlendirmeleri 2 patolog tarafından birlikte, ışık mikroskopunda (Olympus BX46, Japan) 20x büyütmede yapılmıştır.

PTEN ekspresyon kaybı değerlendirilmesinde; tümör alanı taranarak, çevredeki stroma ve benign glandlarla karşılaştırıldı ve puanlanma yapıldı. Tümör hücrelerinden >%10'sında nükleer ve sitoplazmik kayıp, 'PTEN ekspresyon kaybı' olarak kabul edildi. Tümör hücrelerinin %100'den azında kayıp olursa 'heterojen ekspresyon kaybı'; %100'ünde kayıp olursa 'homojen ekspresyon kaybı' olarak kabul edildi. Stromada iç kontrol boyanma olmazsa vaka, 'PTEN belirsiz' olarak değerlendirildi. Tümörden alınan korların birinde ekspresyon kaybı saptanması durumunda, TRİB ve RP örneklerinde 'PTEN ekspresyon kaybı' var şeklinde kabul edildi.

ERG ekspresyonu değerlendirilmesinde; ERG boyanması zayıf, orta ve güçlü şeklinde kategorize edilerek 100 hücre değerlendirildi ve bir H indeks elde edildi. Preparatta pozitif kontrol dokusu olarak dalak kesitleri (vasküler endotel hücreleri) kullanıldı. Ayrıca prostat dokusundaki lenfositler ve damar endoteli pozitif iç kontrol, benign prostat glandları ise negatif iç kontrol olarak değerlendirildi. ERG nükleer

boyanması niteliksel ve niceliksel olarak değerlendirildi. Boyanma şiddetinin değerlendirilmesinde boyanma olmaması (0), zayıf boyanma (1+), orta boyanma (2+) ve kuvvetli boyanma (3+) olarak puanlandı. Elde edilen puanlar, boyama yoğunluğunu gösterecek hücre yüzdesi (0-100) ile çarpıldı ve 0 ile 300 arasında değişen bir H puanı hesaplandı. İki farklı değerlendirme algoritması kullanıldı. Birinci değerlendirme algoritmasında, herhangi bir nükleer boyanma pozitifliği (H-skoru>0) ERG ekspresyon göstergesi olarak kabul edildi. TRİB ve RP örneklerinden alınan kor biyopsilerde heterojenlik saptanması durumunda en yüksek değer kabul edildi. Diğer değerlendirme algoritmasında ise H skorunda eşik değer 150 kabul edildi ve 0-150 arası ekspresyon yok, 151-300 ise ekspresyon var şeklinde kabul edildi.

Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesinde; iki değerlendirme algoritması ve her ikisinde de sınır değerleri belirlendi. İlk algoritmada ≤ 1 ve > 1 şeklinde ve ikinci algoritmada ≤ 1 ve ≥ 3 şeklinde kategorize edilerek değerlendirilme yapıldı.

4.3. FLORESAN İN-SİTU HİBRİDİZASYON

Her olgu için en büyük tümör nodülünde en yüksek dereceli alanlar işaretlendi. Hazırlanan kesitlere üç renkli TMPRSS/ERG füzyon probu (Ürün kodu: KBI-10726; TMPRSS2-ERG (21q22) Del, Break, TC; Leica Biosystems) kullanılarak manuel FISH yöntemi ile füzyon araştırıldı.

FISH için aşağıdaki işlemler uygulanmıştır:

A- DEPARAFİNİZASYON İŞLEMİ

1. Parafin kesitler 56°C'de 16 saat inkübe edildi.
2. İki ayrı kaptaki %100 ksilenlerde 10'ar dakika bekletildi.
3. Rehidratasyon: %100, %85, %70 etanollerden her birinde 3'er dakika olmak üzere geçirilerek hidrate edildi.

B- HİBRİDİZASYON ÖNCESİ AŞAMALAR:

1. Parafin kesitler distile suda 3 dakika yıkandı.
2. 99,9°C'de su banyosunda bekleyen pretreatment solüsyonu içinde lamalar TRİB materyallerinde 60 dakika, RP materyallerinde 90 dakika bekletildi.
3. Distile su içinde 2 dakika durulandı.

C- DIGESTION

1. Kesitler pepsin solüsyonunda 15 dakika 37°C'de etüvde bekletildi.
2. 1 dakika boyunca distile suda yıkandı.
3. 2X SSC (Salin-sodyum sitrat) içinde 5 dakika yıkandı.
4. Sırasıyla %70, %85, %100 etanollerde 1'er dakika bekleterek dehidratasyon gerçekleştirildi.
5. Lamalar karanlık odada oda sıcaklığında kurulandı.

D- HİBRİDİZASYON AŞAMASI

Karanlık ortamda; FISH probu kesit üzerine eklendi ve doku büyüklüğüne göre uygun lamel kullanılarak kapatıldı.

1. Lamel kenarları kauçuk çimento (rubber cement) ile kapatıldı.
2. Su banyosunda, 80°C'de 5 dakika prob ve hedef DNA denatürasyonu gerçekleştirildi.
3. Kesitler 37°C'de 16 saat hibridizasyon için inkübe edildi.

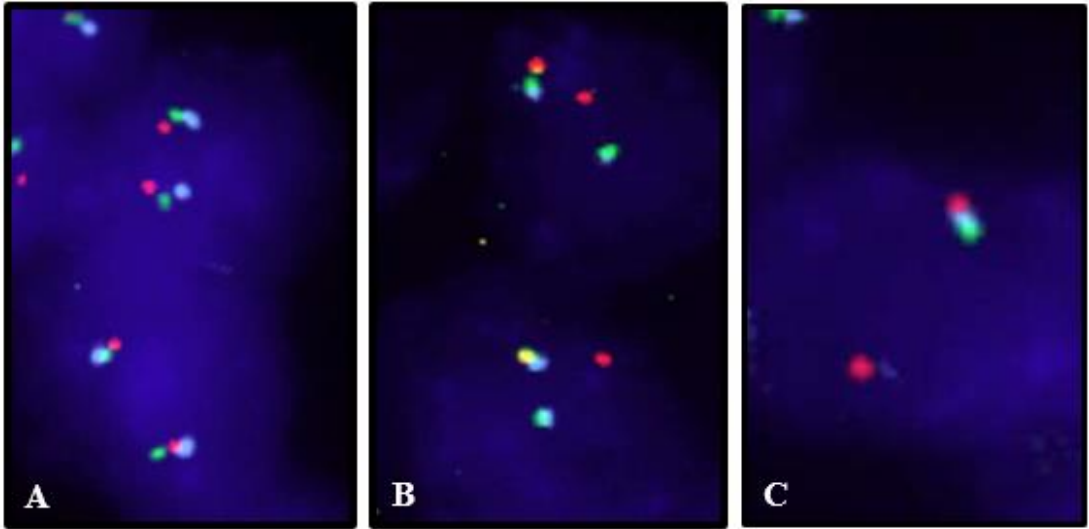
E- HİBRİDİZASYON SONRASI YIKAMA AŞAMALARI

1. Karanlık ortamda;
2. Lamel kenarındaki rubber cement dikkatlice çıkarıldı ve lamelin lamdan ayrılması sağlandı.
3. Wash buffer I (ThermoFISHer) solüsyonunda 2 dakika bekletildi.
4. 72°C su banyosunda Wash buffer II (ThermoFISHer) solüsyonunda 2-3 dakika bekletildi.
5. Wash buffer III (ThermoFISHer) solüsyonunda 1 dakika bekletildi.
6. Sırasıyla %70, %85, %100 etanollerde 1'er dakika bekleterek dehidratasyon gerçekleştirildi.
7. Lamalar oda sıcaklığında kurutuldu.
8. Her lam üzerine DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) zemin boyası damlatıldı, lamel ile kapatıldı.
9. DAPI damlatıldıktan sonra en az +4°C'de, en az 2 saat bekletildikten sonra floresan mikroskopunda incelemeye başlandı.

4.3.1. FISH değerlendirme

Leica Kreotech FISH prob ile uygun dalga boyu aqua, yeşil, mavi ve turuncu filtre içeren Leica marka DM 6000 B model floresan mikroskopunda, karanlık ortamda değerlendirme gerçekleştirildi. Her bir vakada yeşil, mavi ve kırmızı floresan sinyaller, en az 50 en çok 150 adet üst üste binmeyen nukleusta uygun filtrelerle sayıldı.

Çalışmamızda $\geq\%60$ tümör hücresinde 1 adet yanyana kırmızı-yeşil-mavi yeşil sinyal görülüp diğer tarafta mavi-yeşil yanyana olup kırmızı sinyal bu sinyallerden en az bir sinyal çapından fazla mesafede uzakta ayrılma yoluyla füzyon kabul edildi. Benzer şekilde $\geq\%60$ tümör hücresinde 1 adet yanyana kırmızı-yeşil-mavi yeşil sinyal görülüp diğer tarafta mavi ve kırmızı sinyal yanyana görülüp yeşil sinyal görülmemesi delesyon yoluyla füzyon lehine değerlendirilmiştir (Resim 5). Değerlendirilen alanda tanısal bir hedef dokuya sahip olmaması veya yorumlanamayan zayıf bir prob sinyaline sahip olması durumunda, skora için yetersiz olarak değerlendirildi.



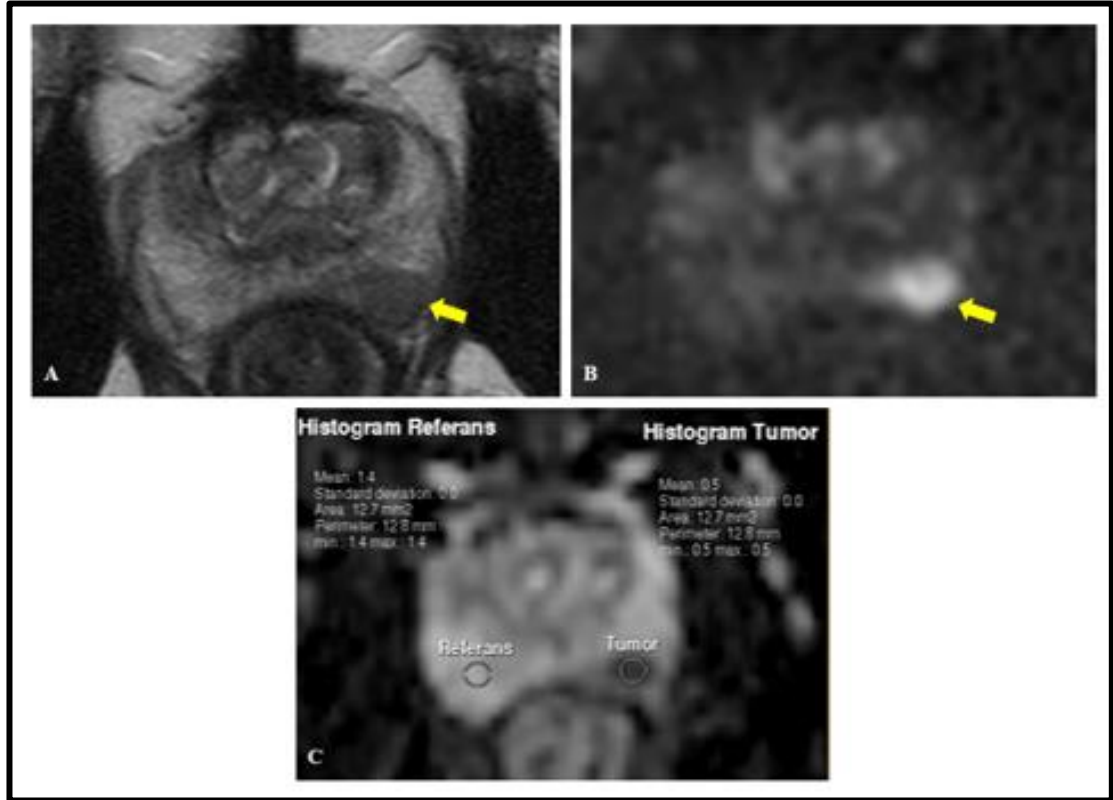
Resim 5: TMRSS2-ERG FISH sinyallerinin değerlendirilmesi. **A**, 2 yeşil 2 kırmızı 2 mavi sinyal ile normal iki hücre izlenmektedir. **B**, 1 yeşil 1 kırmızı 1 mavi sinyal ile kırmızı sinyalin mavi ve yeşil sinyalden 1 sinyal çapından fazla mesafe içermesi ayrılmaya sekonder TMRSS2-ERG füzyonuna; **C**, 1 yeşil 1 kırmızı 1 mavi sinyal ile yalnızca 1 kırmızı 1 mavi sinyalin izlenmesi delesyonu temsil etmektedir.

4.4. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME ve DEĞERLENDİRME

MRG tetkikleri, 1,5 Tesla süperiletken magnet sistemi (Ingenia; Philips Healthcare, the Netherlands) ile hastanın üzerine yerleştirilen anterior torso koil ve masa içerisine yerleşik posterior koil birlikte kullanılarak elde edilmiştir. Endorektal koil kullanılmamıştır. mpMRG tetkiklerinde görüntü eldesinde kullanılan teknik parametreler, PIRADS v2.1 kılavuzunda önerilen teknik şartlara uygundu [95]. Prostat glandı ve periprostatik dokuları kapsayacak şekilde yüksek çözünürlüklü T2A, b=1800 s/mm² değerli DAG ve 7 saniye temporal çözünürlüklü DKG elde edilmiştir. ADC haritaları ise iki farklı b değeri (0 ve 1800 s/mm²) kullanılarak cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.

mpMRG tetkikleri, üroradyoloji alanında deneyimli 25 yıllık radyoloji uzmanı ve prostat MRG eğitim sürecini tamamlamış 4 yıllık radyoloji asistanı birlikte, iş istasyonu (Extended MRI Workspace 2.6.3.5, Philips Medical Systems) üzerinde retrospektif olarak değerlendirildi. Radyolojik değerlendirmeler, klinik bilgi ve histopatolojik sonuçlardan habersiz şekilde yapıldı. mpMRG protokolündeki sekansların tümü (T2A, DAG, ADC haritası ve DKG) PIRADS v2.1 kılavuzuna göre değerlendirildi. Lezyonlar için PIRADS skorlaması yapıldıktan sonra radyolojik olarak indeks lezyon kılavuzda tanımlanan kriterlere göre belirlendi. Radyolojik olarak indeks lezyon lokalizasyonu kılavuzda tanımlanan sektör haritasına göre kaydedildi. Patolojik olarak indeks lezyonun lokalizasyonu ise RP materyalinde prostat glandı 12 kadrana bölünerek (sağ-sol, anterior – posterior ve baz – orta – apeks) belirlendi. Radyolojik ve patolojik olarak belirlenen indeks lezyonların lokasyonları karşılaştırılarak uyumluluğu değerlendirildi. İndeks lezyonların sektör ve kadran lokasyonları birebir örtüşüyor ise uyumlu olarak kabul edildi. İndeks lezyonların sektör ve kadran lokasyonları birebir örtüşmüyor ise radyolojik değerlendirmede komşu sektörlerde tespit edilen lezyonlar uyumlu, komşu olmayan sektörlerde belirlenen lezyonlar ise uyumsuz olarak kabul edildi. İndeks lezyonun zonal lokasyonu, maksimum çapı ve PIRADS skoru kaydedildi. İndeks lezyonun ADC haritasında en büyük boyutta görüldüğü kesitte lezyona sirküler *Region of Interest* (ROI) yerleştirilerek, lezyonun ADC değeri (ADC tümör) elde edildi. ROI çevre parankim dokuyu içermeyen sadece lezyonu temsil edecek mümkün olan en büyük boyutta çizildi. Bu nedenle sabit bir ROI boyutu kullanılmadı. Lezyona yerleştirilen

ROI ile benzer boyutlarda olan ikinci bir ROI, lezyonun bulunduğu kesitte karşı lobda aynı zonda tümör içermeyen parankime yerleştirilerek referans ADC değeri (ADC referans) elde edildi. Her bir ROI için hesaplanan ADC değerleri kaydedildi (Resim 6). Son olarak ADC tümör değeri, ADC referans değerine bölünerek ADC oranı (ADC oran) elde edildi.



Resim 6: Sol periferel zon orta kesim posteriorda yerleşim gösteren lezyonun (A) aksiyel T2 ağırlıklı sekansa ve (B) difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (b değeri 1800 s/mm²) görünümü (sarı ok). (C) ADC haritasında lezyona ve benign parankim dokusuna yerleştirilen sirküler ROI' ler ile yapılan ölçümlerde ADC tümör değerinin (0,5 x 10⁻³ mm²/s), ADC referans değerine (1,4 x 10⁻³ mm²/s) göre düşük olduğu görülmektedir. Bu lezyona ait ADC oran değeri 0,3571 olarak hesaplanmıştır.

4.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir.

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (en küçük - en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Sağkalım analizlerinde, Kaplan Meier eğrileri kullanılarak bağımsız grupların sağkalım farklılıkları için Logrank yöntemi kullanılmıştır.

Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

5.1. KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmaya 2011 ve 2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda prostat adenokarsinomu tanısı almış ve sırasıyla TRİB ve RP örneklerinin değerlendirilmesi sonrasında GS sonuçları 52'sinde 3+3 ve 3+3; 42'sinde 3+3 ve 3+4; 38'sinde 3+4 ve 3+4; 6'sında 3+3 ve 4+3; 6'sında 3+3 ve 3+5; 1'inde 3+3 ve 4+5 ve 1'inde 3+3 ve 5+3 olarak raporlanan ve parafin bloğunda yeterli tümör dokusu bulunan 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Ancak, teknik işlemler sırasında total doku kaybı olması ve/veya kesitlerde tümörlü alanların dökülmesi ve/veya kaybolması nedeniyle 5 hasta değerlendirme dışı bırakıldı.

Hastalarımızın yaş aralığı 43-79 yıl arasında değişmektedir ve yaş ortalaması 64,77±6,77 yıldır. Tedavi bilgisine ulaşılabilen hastaların 7'si kemoterapi ve radyoterapi; 11'i sadece radyoterapi ve 1'i sadece kemoterapi almıştır. Yalnızca 14 hastada (%9,8) progresyon gelişmiştir. 4 hastada (%2,8) nüks saptanmıştır. En son sağkalım bilgilerinin elde edildiği güne kadar (Aralık 2023) hastaların %15,9'unun (23/145) vefat ettiği görülmüştür.

Olgular TRİB materyali GS ve sonrasında yapılan RP GS sonucuna göre, GS artan (3+3→3+4, 3+3→4+3, 3+3→5+3) ve GS değişmeyen (3+3→3+3, 3+4→3+4) olarak gruplandırıldığında; GS artan ve GS değişmeyen gruplar arasında PNİ görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). HGPIN ile GS durumu karşılaştırıldığında; GS artan grupta HGPIN görülme oranındaki artış GS değişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,001$). GS artan grupta daha sık HGPIN görülmüştür. GS artan ve GS değişmeyen gruplar arasında PSA dansitesi karşılaştırıldığında, GS artan grupta PSA dansitesi, değişmeyen gruba göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,025$). GS artan ve GS değişmeyen gruplar arasında tümör boyutu karşılaştırıldığında, GS artan grupta tümör boyutu, GS değişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,019$). GS artan ve GS değişmeyen gruplar arasında ADC tümör değeri ve ADC oran değeri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

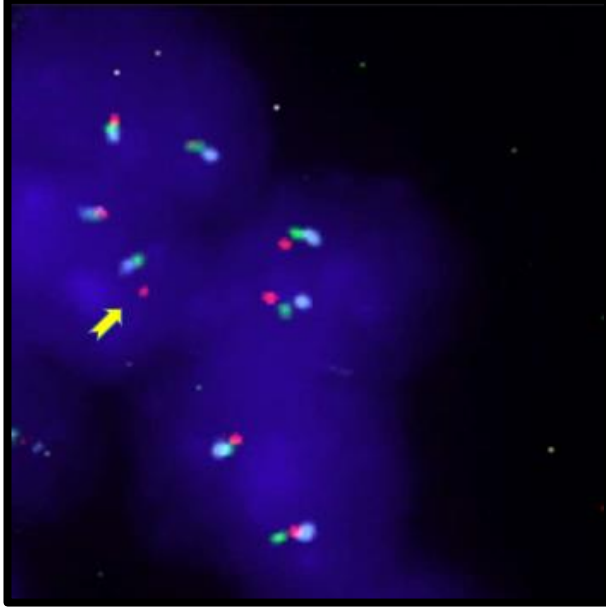
TRİB materyalinde GS 6 olan olgular; TRİB materyalinde GS ve sonrasında yapılan RP GS sonucuna göre, GS 6 artan ($3+3 \rightarrow 3+4$, $3+3 \rightarrow 4+3$, $3+3 \rightarrow 5+3$) ve GS 6 değişmeyen ($3+3 \rightarrow 3+3$) olarak gruplandırıldığında; HGPIN görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0001$). GS 6 artan grupta HGPIN görülme oranı, GS 6 değişmeyen gruba göre daha yüksektir. GS 6 artan grupta, GS 6 değişmeyen gruba göre kribriform patern varlığı, EPY görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,0001$). GS 6 artan ve GS 6 değişmeyen gruplar arasında tersiyer patern, SVİ, cerrahi sınır pozitifliği, İDK, nüks, progresyon, biyokimyasal nüks görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,005$). GS 6 artan grupta GS 6 değişmeyen gruba göre ADC tümör değeri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p=0,031$). GS 6 artan ve GS 6 değişmeyen gruplar arasında ADC oran değeri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olgular GS (6,7 ve diğerleri)'ye ve GG (1, 2+3 ve 4+5)'ye göre gruplandırıldığında; RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG ile PNI görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,046$). RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça PNI görülmesi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,04$). RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça HGPIN görülmesindeki artış istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,03$). RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça EPY görülmesi oranında artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça nüks oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$). RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça SVİ, cerrahi sınır pozitifliği, LVİ, İDK, kribriform patern varlığı, tersiyer patern varlığı, biyokimyasal nüks ve progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

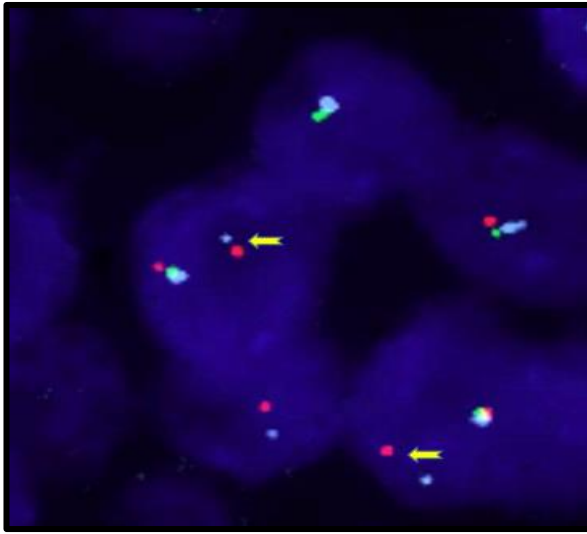
GG'lara göre 1, 2+3 ve 4+5 şeklinde gruplama yapıldığında; 3 grup arasında PSA dansitesi yönünden farklılık saptanması üzerine ikili inceleme bakıldığında, GG 1'lerde GG 2 ve GG 3'lere göre PSA dansitesi düşük tespit edilmiştir ($p=0,000$).

5.2. FISH BULGULARI

Çalışmada her kordan sayılan hücre sayısı 50-150 hücredir (olgu başına TRİB ve RP dahil 200-600 hücre) ve %60 eşik değeri kullanılarak tümör hücrelerinde sırasıyla ayrılma ve/veya delesyon yoluyla *TMPRSS2-ERG* füzyonu değerlendirilmiştir (Resim 7 ve 8).



Resim 7: *TMPRSS2-ERG* füzyonu, ayrılma yoluyla. Sarı ok ile işaretli hücrede kırmızı sinyal mavi ve yeşil sinyalden 1 sinyal çapından fazla mesafededir. Diğer hücreler ise 2 mavi 2 yeşil 2 kırmızı sinyale sahip füzyon izlenmeyen hücrelerdir.



Resim 8: *TMPRSS2-ERG* füzyonu, delesyon yoluyla. Sarı ok ile işaretli hücrelerde 1 yeşil sinyalin görülmemesi delesyon lehine yorumlanmıştır.

150 hasta içeren çalışmamızda teknik işlemler sonrasında bir kısmında doku kaybı olmuştur ve RP örneklerinde 105 hastanın 61'inde (%58,1) füzyon saptanmıştır. TRİB örneklerinde ise 49 hastanın 18'inde (%36,7) füzyon saptanmıştır. Füzyonlardan yalnızca 2 vakada delesyon yoluyla füzyon görülmüştür, diğer vakaların tümünde füzyon ayrılma yoluyla meydana gelmiştir.

ERG füzyonu görülen hastalarda yaş ortalaması ise $66,5 \pm 6,67$ yıldır. Füzyon varlığı/yokluğu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

TRİB materyallerinde GS ve GG durumu ile FISH incelemede füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). RP örneklerinde *TMPRSS2-ERG* gen füzyonu pozitif prostat kanserlerinin %30,3'ü GS 6 ve %73,5'i GS 7'dir. GS 7 (GG 2 ve GG3) olan hastaların primer ve sekonder paternleri ile füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (primer ve sekonder paternlerde sırasıyla $p < 0,04$, $p < 0,01$).

Füzyon durumu ile uzak metastaz, cerrahi sınır pozitifliği, PNI ve biyokimyasal nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Her hastada lenf nodu diseksiyonu yapılmaması ve gönderilen materyallerde sadece 1 hastada lenf nodu metastazı saptanması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Hasta grupları GS artan/GS değişmeyen ve GS 6 artan/GS 6 değişmeyen şeklinde gruplandırılarak füzyon durumu ile karşılaştırıldığında, RP materyallerinde GS artan ve GS 6 artan hasta grubunda ERG füzyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (sırasıyla $p = 0,026$ ve $p = 0,0001$). RP materyallerinde GS artan/GS 6 artan hasta grubunda ERG füzyon sıklığı artış göstermektedir. TRİB materyallerinde ise GS artan, GS 6 artan, GS değişmeyen ve GS 6 değişmeyen gruplarda ERG füzyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

TRİB ve RP materyallerinde füzyon bulunan hastalarda klinik olarak PSA dansitesi yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

5.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

5.3.1. ERG

ERG ekspresyonu değerlendirilmesinde; ERG pozitif boyanan tümör hücrelerinin yüzdesi ile zayıf, orta ve güçlü şeklinde boyanma yoğunluğunun çarpımından oluşan H skoru elde edildi (Resim 9). H skorunda eşik değerler 0 ve 150 olarak belirlenerek, iki algoritma kullanıldı.

ERG değerlendirilmesinde eşik değer 150 kabul edildiğinde TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu %19.5 oranında, RP örneklerinde ise %10,6 oranında saptanmıştır. Değerlendirme nükleer ekspresyon varlığı/yokluğu şeklinde kabul edildiğinde TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu %42.2 oranında, RP örneklerinde ise %40,4 oranında tespit edilmiştir.

Aynı hastaya ait TRİB ve RP örneklerinde ERG ekspresyonları karşılaştırılmış ve her ikisinde de ERG ekspresyon varlığı ile hayatta kalma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu eşik değeri 150 belirlendiğinde, ERG ekspresyon durumu ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak ERG ekspresyon durumu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, ERG ekspresyon varlığı ile GG ve GS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,039$). GG ve GS arttıkça ERG ekspresyon varlığı azalmaktadır. RP örneklerinde ERG ekspresyon değerlendirmesinde her iki algoritmayla da GS ve GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TRİB ve RP materyallerinde GS 6 artan grupta GS 6 değişmeyen gruba göre ERG ekspresyon değerlendirilmesinde her iki algoritmada da ERG ekspresyonu olmaması durumunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,008$).

RP örneklerinde ERG değerlendirilmesinde eşik değer 150 kabul edildiğinde ve ERG ekspresyonu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, ERG ekspresyonu olan hastalarda FISH yöntemi ile füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,023$). Her iki algoritmayla ERG ekspresyon varlığı durumunda FISH yöntemiyle de *TMPRSS2-ERG* füzyonu saptanmıştır.

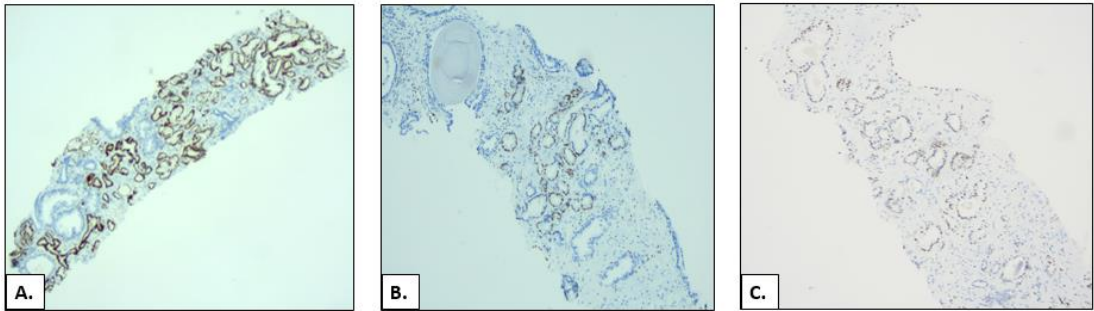
Aynı hastaya ait TRİB ve RP örneklerinde ERG ekspresyonu ile klinik parametrelerden nüks, progresyon, metastaz, biyokimyasal nüks durumu ve PNI, HGPIN, tersiyer patern, kribriform patern varlığı, SVİ, EPY durumu karşılaştırılmıştır.

RP örneklerinde ERG eşik değeri 150 kabul edildiğinde ve ERG ekspresyonu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, ERG ekspresyonu olmayanlarda PNI görülme oranında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$). ERG ekspresyon değerlendirilmesi var/yok şeklinde yapıldığında RP örneklerinde ERG ekspresyonu olan hastalarda HGPIN görülme sıklığında artış istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir ($p=0,032$). Her iki algoritma ile değerlendirildiğinde ERG ekspresyon durumu ile nüks, metastaz, progresyon, biyokimyasal nüks, cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

TRİB materyallerinde ERG ekspresyon yokluğunda aynı hastanın TRİB materyalinde PTEN ekspresyon kaybı artışında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,013$). TRİB materyallerinde ERG ekspresyonu olmayan hastaların yine TRİB materyallerinde PTEN ekspresyon kaybında artış dikkati çekmiştir.

TRİB materyallerinde ERG ekspresyon yokluğunda aynı hastanın RP materyalinde PTEN ekspresyon kaybı artışında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,042$). TRİB materyallerinde ERG ekspresyonu olmayan hastaların RP materyallerinde PTEN ekspresyon kaybında artış dikkati çekmiştir.

TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile tümör boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,07$).



Resim 9: TRİB materyalinde tümöral glandlarda A. (+++) nükleer ERG ekspresyonu. B. (++) nükleer ERG ekspresyonu. C. (+) nükleer ERG ekspresyonu (10x objektif).

5.3.2. PTEN

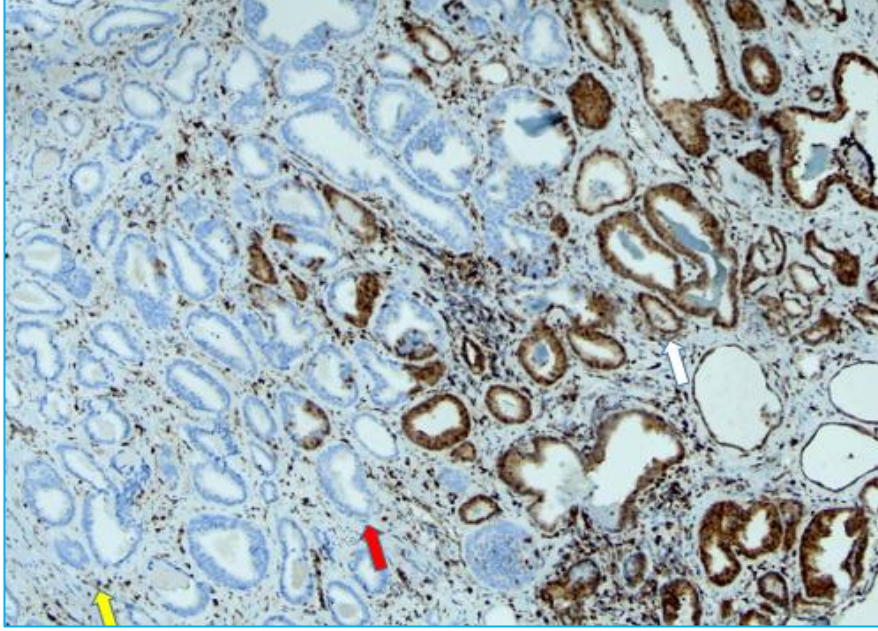
PTEN ekspresyon durumu ‘homojen kayıp’, ‘heterojen kayıp’ ve ‘korunmuş’ şeklinde değerlendirilmiş olup İHK değerlendirme kısmında detaylı bir şekilde anlatılmıştır (Resim 10 ve 11).

TRİB örneklerinde primer ve sekonder Gleason paternleri ile PTEN ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TRİB ve RP örneklerindeki tümörlerde GS ve GG’lerine göre tümör gruplandırıldığında, PTEN ekspresyon kaybı ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Aynı hastaya ait TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile nüks, progresyon, metastaz, biyokimyasal nüks, PNI, HGPIIN, tersiyer patern, kribriform patern varlığı, SVI ve EPY durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olgular GS artan ve değişmeyen şeklinde gruplandırılarak PTEN ekspresyon durumu ile karşılaştırıldığında TRIP ve RP materyallerinde PTEN ekspresyon varlığı/yokluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). GS 6 artan/GS 6 değişmeyen gruplarda RP materyallerinde PTEN ekspresyonu kaybı olan hastaların çoğu GS 6 artan grupta saptanmıştır, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

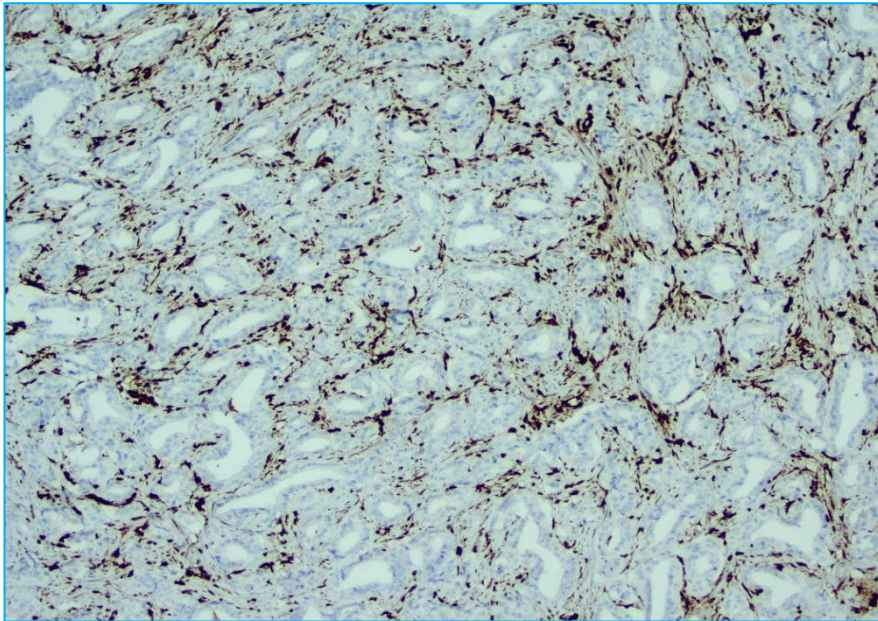
RP materyallerinde PTEN ekspresyon kaybı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,007$). PTEN ekspresyon kaybı olan hastalarda tümör boyutu daha fazla izlenmiştir.

PTEN ekspresyon kaybı ile prostat kanseri hastalarında progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). RP ve TRİB materyallerinde PTEN ekspresyon kaybı ile eşik değer 150 kabul edildiğinde ERG ekspresyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TRİB materyallerinde ERG ekspresyon durumu ekspresyon var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, PTEN ekspresyon kaybı ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,013$). ERG ekspresyonu izlenen hastalarda ERG ekspresyonu izlenmeyen hastalara göre PTEN ekspresyon kaybı daha az sıklıkta saptanmıştır (Resim 12, 13 ve 14). RP materyallerinde ise ERG ekspresyonu ile PTEN ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak PTEN ekspresyon durumu homojen/heterojen şeklinde değerlendirildiğinde;

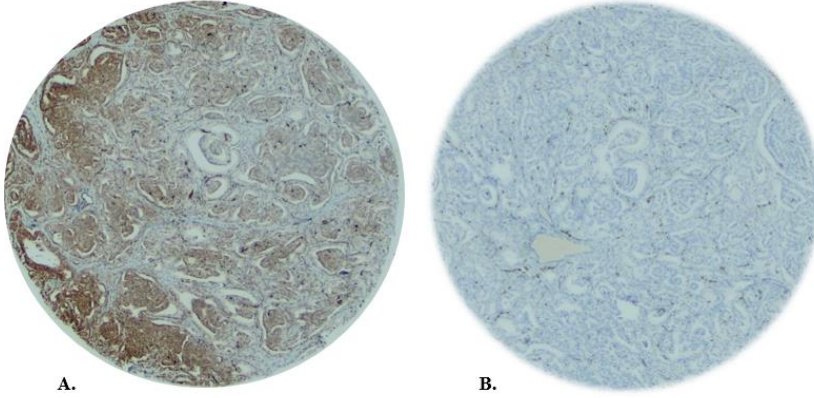
homojen olan grupta heterojen olan gruba göre ERG mutasyon saptanma oranı daha sık izlenmiştir ($p=0,44$).



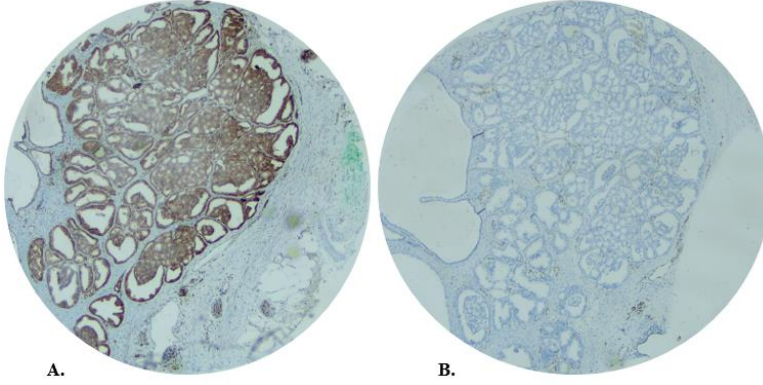
Resim 10: Gleason patern 3 olguda PTEN immünohistokimyası ile heterojen ekspresyon kaybı, (10x objektif). (**Beyaz ok:** PTEN ekspresyonu korunmuş tümöral glandlar. **Kırmızı ok:** PTEN ekspresyon kaybı olan tümöral glandlar. **Sarı ok:** Stromadaki iç kontrol).



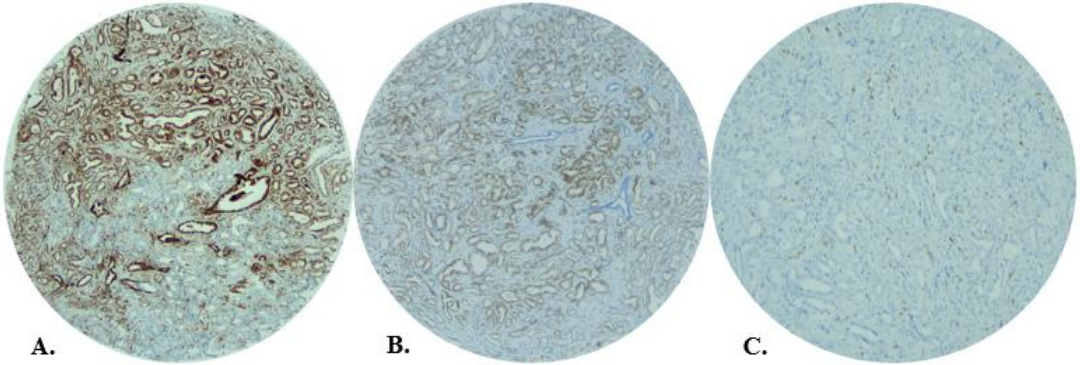
Resim 11: Gleason patern 3'te homojen PTEN ekspresyon kaybı, (10x objektif). Tümöral glandların %100'ünde ekspresyon kaybı mevcuttur. (Stromadaki iç kontrol hücrelerde PTEN ekspresyonu korunmuş).



Resim 12: Aynı hastaya ait Gleason patern 4 içeren RP materyalinde **A.** Korunmuş PTEN ekspresyonu **B.** ERG negatifliği, (4x objektif).



Resim 13: Aynı hastaya ait Gleason patern 4 içeren RP materyalinde **A.** Korunmuş PTEN ekspresyonu **B.** ERG negatifliği, (4x objektif).



Resim 14: Aynı hastaya ait RP materyalinde **A.** Alınan 1.korda Gleason patern 3'te heterojen PTEN ekspresyon kaybı **B.** Alınan 2. Korda Gleason patern 3'te korunmuş PTEN ekspresyonu **C.** ERG negatifliği, (4x objektif). (ERG ile iç kontrol endotel hücreleri boyanmıştır).

5.3.3. Ki-67

Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesinde; en yoğun boyanan tümör alanı kullanıldı. Eşik değerler $\leq 1\%$ ve $> 1\%$ şeklinde ve $\leq 1\%$ ve $\geq 3\%$ olmak üzere şekilde kategorize edilerek iki değerlendirilme algoritması kullanıldı (Resim 15 ve 16).

RP ve TRİB örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında her iki değerlendirme algoritması ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

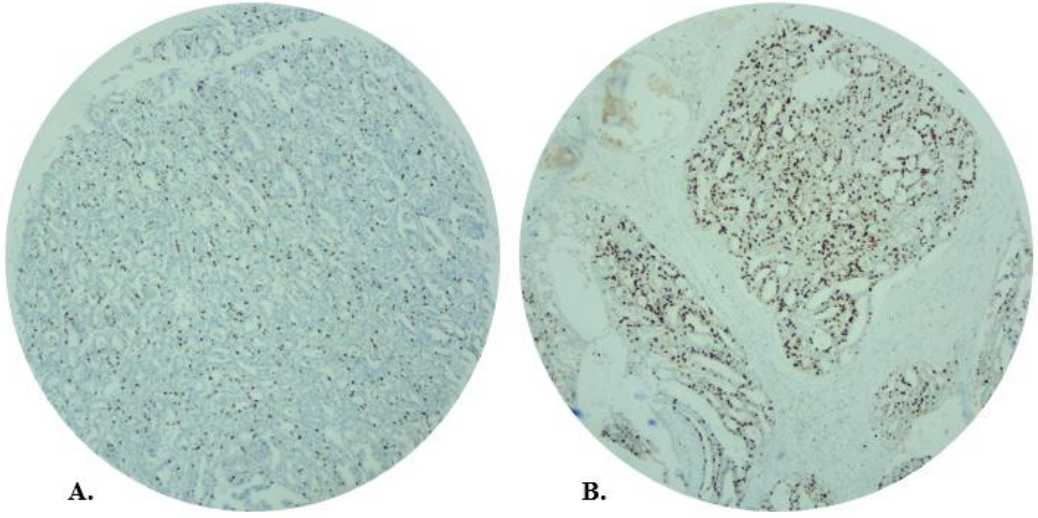
Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri 1% olarak alındığında TRİB örneklerinde GG 2 ve GG 3 olanlarda istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,01$). Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan hastalarda yüksek grade izlenmiştir. RP örneklerinde ise her iki değerlendirme algoritmasıyla Ki-67 proliferasyon indeksi ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Ki-67 proliferasyon indeksi ile PSA dansitesi ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

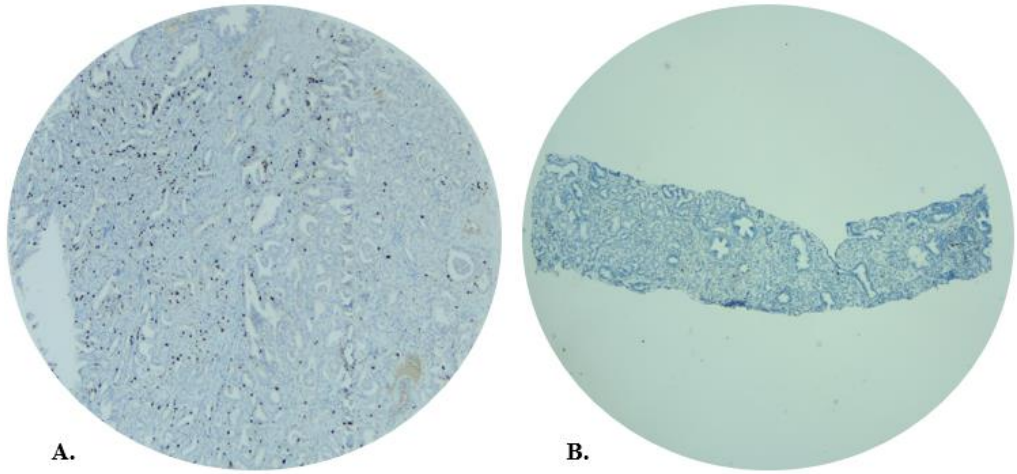
TRİB ve RP örneklerinde eşik değerler $\leq 1\%$ ve $\geq 3\%$ alındığında Ki-67 proliferasyon indeksi ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).

TRİB örneklerinde eşik değerler $\leq 1\%$ ve $\geq 3\%$ alındığında GS artan grupta ≥ 3 olması durumu istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p = 0,0001$).

TRİB örneklerinde her iki algortitmada, $\geq 1\%$ ve $\geq 3\%$ olan hastaların çoğu GS 6 artan grupta yer almaktadır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,018$).



Resim 15: RP materyalinde Ki-67 proliferasyon indeksi A. Gleason Patern 3 olguda %10 dolayında Ki-67 proliferasyonu, (4x objektif). B. Gleason Patern 4 olguda %40 dolayında Ki-67 proliferasyonu, (4x objektif).



Resim 16: RP ve TRİB materyallerinde Ki-67 proliferasyon indeksi A. RP materyalinde Gleason Skor 3+4 olguda %5 dolayında Ki-67 proliferasyonu,(10x objektif). B. TRİB materyalinde Gleason Skor 3+3 olguda %1 dolayında Ki-67 proliferasyonu, (4x objektif).

5.4. BELİRTEÇLERİN RADYOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

ADC tümör değeri; GG 2 ve GG 3 (GS7) olan gruplarda GG 1 (GS6) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p=0,010$). ADC oran değeri; GG 2 ve GG 3 (GS7) olan gruplarda GG 1 (GS6) olan gruba kıyasla oransal olarak daha düşük saptanmaktadır ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). GG ile PIRADS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,001$). ADC tümör değeri GS 6 artan grupta GS 6 değişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p=0,031$).

TRİB ve RP örneklerinde PTEN kaybı olan hastalarda PTEN korunmuş hastalara göre ADC tümör değeri daha düşük gözlemlenmiştir (Tablo 7). Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile yaş, tümör boyutu ve ADC oran değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

TRİB ve RP örneklerinde ERG ekspresyon durumu ile ADC tümör değeri ve ADC oran değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

TRİB ve RP materyallerinde Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesinde eşik değeri %1 kabul edildiğinde Ki-67 proliferasyon indeksi ≥ 1 olan hastalarda ADC oran değeri rölatif daha düşük saptanmıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). ADC tümör değeri ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

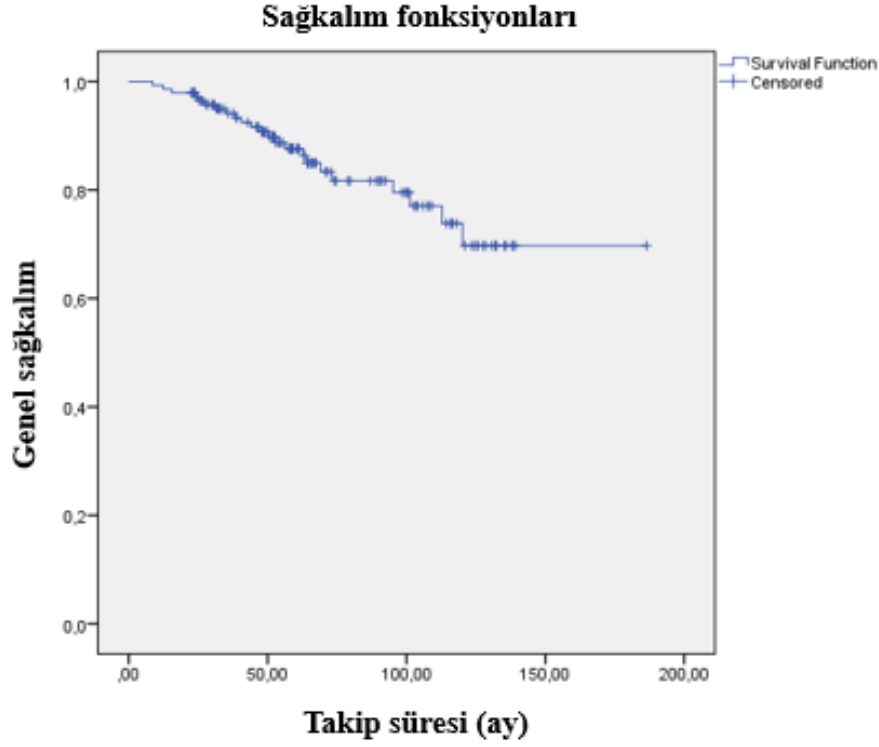
Tablo 7: Belirteçlerin ve evrenin radyolojik parametreler ile ilişkisi.

Belirteç	n	ADC tümör	ADC oran	Boyut	P5A dansite
PTEN	Korunmuş	47 0,585±0,141 P=0,186	0,444±0,095 P=0,808	13,17±7,07 P=0,007	0,274±0,203 P=0,897
	Kayıp	44 0,554±0,130	0,440±0,089	17,29±7,30	0,249±0,161
ERG ekspresyonu	Var	40 0,592±0,130 P=0,091	0,448±0,094 P=0,744	15,70±8,41 P=0,766	0,251±0,178 P=0,606
	Yok	51 0,556±0,137	0,442±0,906	15,21±7,05	0,269±0,186
ERG ekspresyonu	150 Altı	8 0,568±0,135 P=0,327	0,442±0,900 P=0,437	15,06±7,35 P=0,140	0,298±0,202 P=0,547
	150 Üstü	83 0,612±0,135	0,469±0,111	15,25±9,92	0,257±0,181
Ki-67	≤ 1	37 0,578±0,122 P=0,689	0,459±0,087 P=0,186	16,75±7,98 P=0,376	0,289±0,213 P=0,446
	≥ 1	49 0,573±0,145	0,435±0,094	15,30±7,17	0,252±0,173
Evre	2	57 0,594±0,141	0,453±0,092 P=0,491	13,24±6,45 P=0,001	0,205±0,132 P=0,020
	3a	31 0,545±0,126	0,431±0,091	19,54±8,27	0,324±0,212

5.5. SAĞKALIM ANALİZİ

5.5.1. Genel Sağkalım Analizi

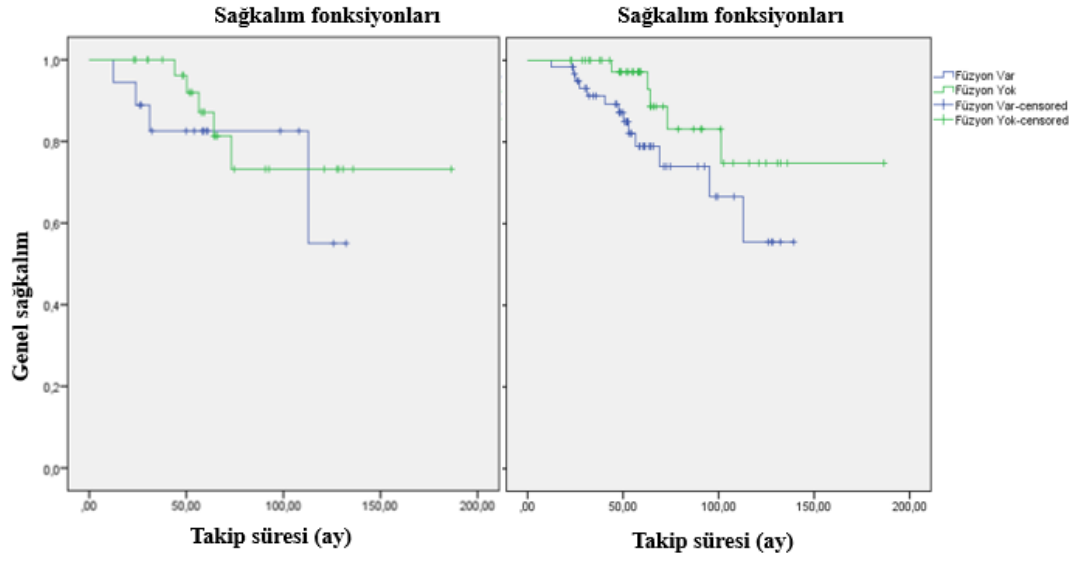
Çalışmamızdaki 145 hastanın Aralık 2023 itibarı ile 23'ünün (%15,9) vefat ettiği, 122'sinin (%84,1) yaşadığı bilgisine ulaşılmıştır (Şekil 8).



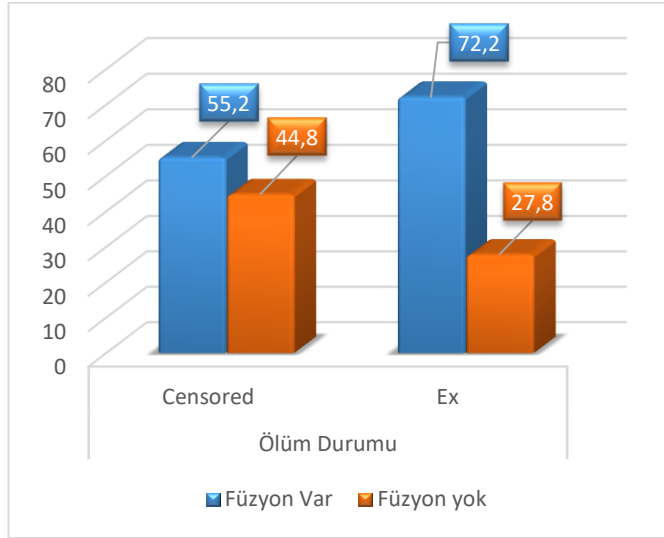
Şekil 8: Genel sağkalım grafiği.

5.5.2. *TMPRSS2-ERG* füzyonu-sağkalım analizi

TMPRSS2-ERG füzyon durumu ile genel sağkalım (OS) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Füzyon olan hastalarda klinik olarak yaşam sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür ($108,58 \pm 7,17$ ay) (Şekil 9 ve 10). Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (Log rank $p=0,785$) (Şekil 9 ve 10).



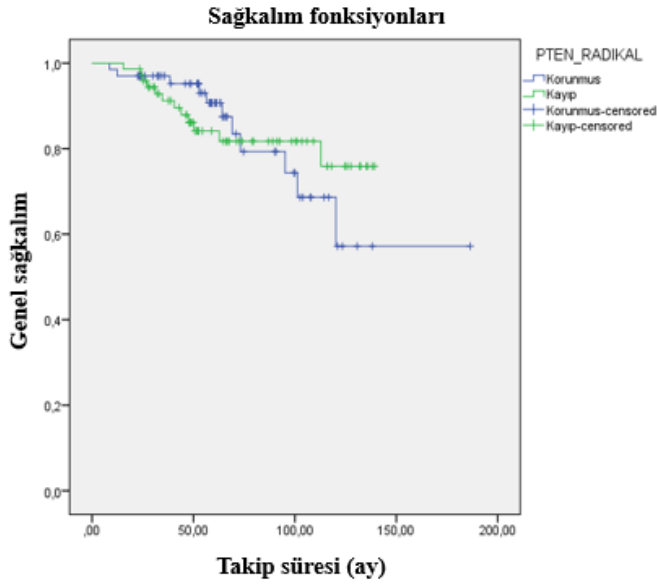
Şekil 9: Sırasıyla iğne biyopsi ve radikal prostatektomi örneklerine yapılan FISH incelemede saptanan füzyon ile sağkalım grafipleri



Şekil 10: *TMPRSS2-ERG* füzyon durumu ile ölüm oranları grafiği.

5.5.3. PTEN ekspresyon kaybı-sağkalım ilişkisi

PTEN ekspresyon durumuna göre incelendiğinde kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır (Log rank $p=0,529$) (Şekil 11).

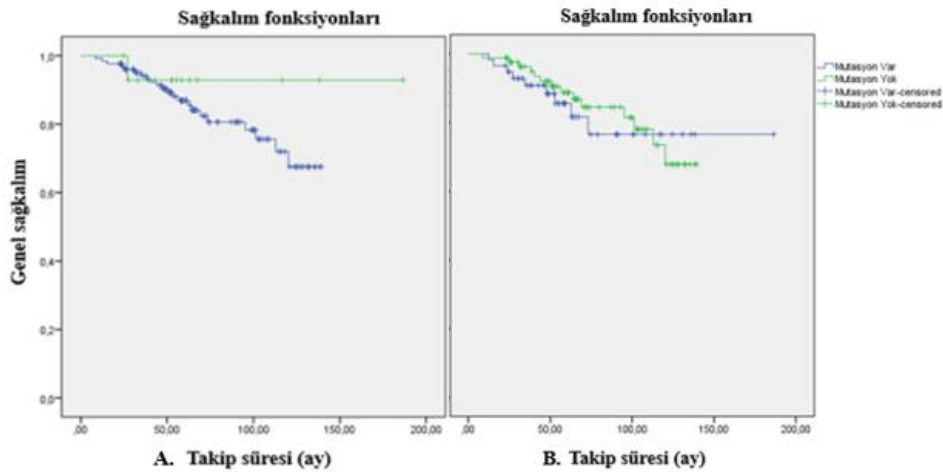


Şekil 11: Radikal prostatektomi örneklerinde PTEN ekspresyon durumuna göre sağkalım grafiği.

5.5.4. ERG ekspresyonu-sağkalım ilişkisi

ERG değerlendirme algoritması var/yok şeklinde yapıldığında; ERG ekspresyon varlığında ölüm görülme oranının ERG ekspresyonu olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir (Log rank $p=0,033$). (Şekil 12).

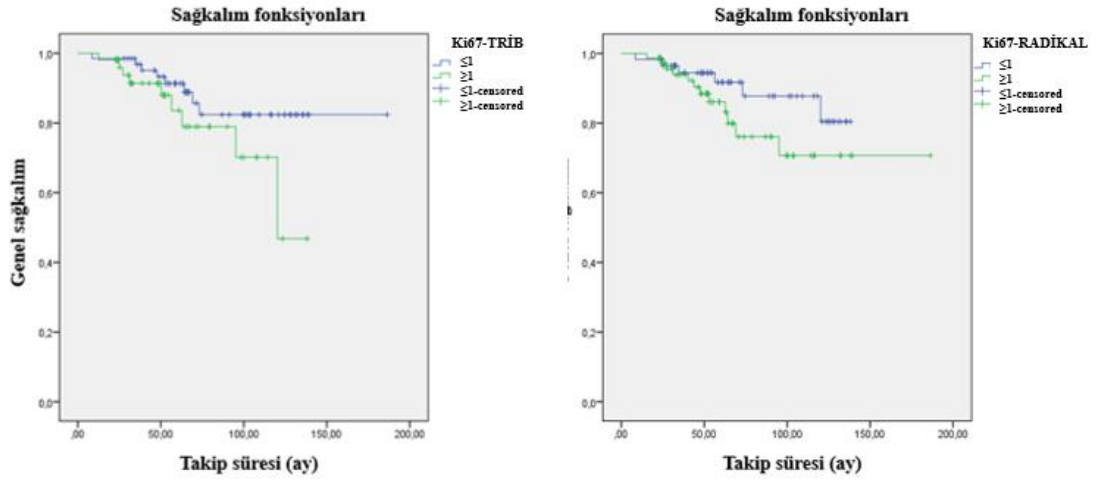
ERG değerlendirme algoritması 150 eşik değere göre yapıldığında ekspresyon durumu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Log rank $p=0,41$).



Şekil 12: Radikal prostatektomi materyallerinde ERG ekspresyonuna göre sağkalım grafikleri. **A.** Eşik değeri 150 alındığında. **B.** Ekspresyon var/yok şeklinde değerlendirildiğinde.

5.5.5. Ki-67 ekspresyonu-sağkalım ilişkisi

TRİB materyallerine yapılan İHK'sal incelemede Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri %1 belirlendiğinde; klinik olarak Ki-67 proliferasyon indeksi ≥ 1 hastaların ölüm oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Log rank $p=0,123$). (Şekil 13).



Şekil 13: İğne biyopsi ve radikal prostatektomi materyallerinde eşik değeri %1 kabul edildiğinde sağkalım grafipleri.

6. TARTIŞMA

Prostat kanseri, erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık tanı alan ikinci kanser türüdür. Prostat kanserlerindeki mevcut heterojenite ve moleküler mekanizmalardaki çeşitlilik sebebiyle tedavi seçiminde oldukça zorlanılmaktadır. TRİB materyali ve sonrasında yapılan RP materyalinin GS'leri arasındaki uyum oranı %50 dolayındadır [40]. Uyumsuzluk; hatalı örnekleme, örneklemede az miktarda tümör olması ya da tümörün paternine doğru karar verilemeyen olgularda olmaktadır. En sık uyumsuzluk şekli, TRİB GS'nin RP skoruna göre daha düşük olması durumudur. Bu gibi durumları öngörmek için başta PSA düzeyi olmak üzere, İHK ve moleküler inceleme gibi yardımcı bulgular kullanılabilir. TRİB materyali GS 3+3 olan hastalarda ve GS 3+4 olan hastaların bir kısmında tedavisiz izlem yapılmaktadır. TRİB materyali ile RP materyalindeki GS'nin artışı tahmin ederek agresif gidişatı ve prognozu öngörmek yanısıra aşırı tedaviden kaçınarak aktif izleme takip edilebilecek hasta popülasyonunun doğru seçilebilmesini sağlayacaktır.

ABD Kanser İstatistikleri (USCS)'nin 2001-2019 yılları arasındaki verilerine göre prostat adenokarsinomunun en sık görüldüğü yaş aralığı, 65 ile 74 yaşdır [148]. Kanser Araştırması Birleşik Krallık (CRUK)'ın 2016-2018 yılları arasındaki verilerine göre en sık görülme yaşı 75-79 yaşdır. Türkiye genelinde de 19 farklı merkezden 1995-2021 yılları arasında tanı almış 5.040 prostat kanseri hastası içeren çalışmada ortalama hasta yaşı $63,6 \pm 7,5$ yıldır. Hastaların çoğu 60-69 yaşları arasında saptanmıştır [149]. Çalışmamızda hastalarımızın yaş aralığı 43-79 yıl arasında değişmektedir ve yaş ortalaması $64,77 \pm 6,77$ yıldır. Çalışmamızdaki $64,77 \pm 6,77$ saptanan ortalaması, ırk bağımlı olarak Türk hastalara ait literatür verileri ile uyumludur.

76 yayın dahil edilen bir metanalizde *TMPRSS2 - ERG* füzyonu içeren prostat kanserli hastalarda yaş ortalaması 65 yaş altında saptanmıştır [150, 151]. Çalışmamızdaki ERG füzyonu görülen olgularda yaş ortalaması, $66,5 \pm 6,67$ yıl saptanmıştır ve literatür verilerine göre daha ileri yaşdır. Bu farklılık olguların bir kısmının çalışmadan çıkarılması, hasta sayısının az olması ve prostat kanseri tanı yaşı ile ERG füzyonu görülme durumunun ırk bağımlı olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Prostat kanserlerinde *TMPRSS2-ERG* füzyonunun genelde %40-50 oranında görüldüğü rapor edilmiştir ve literatürde bu oran %25-60 aralığında değişmektedir [152-155]. Bu tutarsızlık *TMPRSS2-ERG* füzyon tespiti için kullanılan teknikler, popülasyondaki genetik farklılıklar gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Bir meta-analizde, *TMPRSS2:ERG* füzyonunun coğrafi bölgelerdeki sıklık oranına göre sırasıyla Avrupa (%54), Kuzey Amerika (%48) ve Asya (%23) ırkında yaygınlık gösterdiğini bildirmişlerdir [128]. Türk hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada *TMPRSS2-ERG* gen füzyonu 99 hastanın sadece 46'sında (%46,5) saptanmıştır [156]. 150 hasta içeren teknik işlemler sonrasında bir kısmında doku kaybı olan çalışmamızda RP örneklerinde 105 hastanın 61'inde (%58,1); TRİB örneklerinde ise 49 hastanın 18'inde (%36,7) oranında füzyon saptanmıştır. Literatür sonuçları ile olan bu kısmi farklılığından genetik popülasyondan, özellikle TRİB örneklerinin TMA yöntemi ile çalışılması ve doku kaybının fazla olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Fine ve ark.ları [127] 521 olguda RP materyallerinde *TMPRSS2-ERG* füzyon varlığının düşük GS ile ilişkili olduğunu; Demichelis ve ark.ları [157] 111 hastadan oluşan kohort analizinde, füzyon varlığının yüksek GS ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Dong ve ark.ları [158] ise füzyon pozitif ve negatif olgular arasında GS dağılımında farklılık saptamamışlardır. Yoshimoto [153] ve Barry [159] farklı iki çalışmada ERG füzyonu ile GS durumu arasında belirgin korelasyon saptamamışlardır. 196 Kanadalı hasta içeren kohortta hastaların %41'i füzyon pozitif bulunmuş ve füzyon pozitif prostat kanserlerinin %82'si GS 6 veya GS 7, %14'ü ise GS 8 olarak saptanmıştır [160]. Çalışmamızda TRİB örneklerinde incelemede füzyon varlığı GS ya da GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. RP örneklerinde ise füzyon pozitif prostat kanserlerinin %30,3'ü GS 6, %73,5'i GS 7 olarak raporlanmıştır. RP materyallerinde GS 7 (GG 2 ve GG 3) olan hastaların primer ve sekonder paternleri ile füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (primer ve sekonder paternlerde sırasıyla $p<0,04$, $p<0,01$). Hasta grupları GS artan/GS değişmeyen ve GS 6 artan/GS 6 değişmeyen şeklinde gruplandırılarak füzyon durumu ile karşılaştırıldığında, RP materyallerinde GS artan ve GS 6 artan hasta grubunda ERG füzyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (sırasıyla $p=0,026$ ve $p=0,0001$). Bu farklılığın TRİB örneklerinden yapılan TMA

tekniklerinde dokuların bir kısmının kaybolması, çoğu hastada eski tarihli TRİB ve RP materyallerinde doku fiksasyon ve takip sürecinin bilinmemesi nedeniyle FISH boyanma prosedürünün belirlenmesinde yaşanan zorluklar nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.

Demichelis ve ark.ları [157] ile Sboner ve ark.ları [161] yaptıkları çalışmalarda, füzyon pozitif olgularda uzak metastaz ve prostat kanserinden ölüm riskinin yaklaşık üç kat oranında arttığını bulmuşlardır. Song ve ark.ları [151] *TMPRSS2 - ERG* füzyon pozitif ve füzyon negatif hastalar ile prostat kanserine bağlı ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da Song ve ark.larının bulduğu sonuç ile uyumlu olarak, füzyon durumu ile uzak metastaz arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Song ve ark.larının yaptığı meta-analizde cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda *TMPRSS2 - ERG* füzyonu pozitif bulunmuştur [151]. Darnel ve ark.ları füzyon varlığı ile cerrahi sınır durumu arasında ilişki saptamamıştır [160]. Darnel ve ark.larının çalışması ile uyumlu olarak çalışmamızdaki olgularda füzyon pozitifliği ile cerrahi sınır arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Oldukça kapsamlı bir metaanalizde füzyon durumu ile PNI varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır [151]. Bizim çalışmamızda da füzyon durumu ile PNI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yoshimoto ve ark.ları [153] ile Naam ve ark.ları [152] GS 7 olarak tanı alan prostat kanseri hastalarında *TMPRSS2:ERG* füzyonunun varlığının, daha yüksek biyokimyasal nüks olasılığı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bizde farklı olarak füzyon durumu ile biyokimyasal nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Bu farklılık çalışmalarda yer alan olgu sayılarının değişkenlik göstermesi, *TMPRSS2-ERG* füzyon durumunun ırklar arası değişkenlik göstermesi ve kullanılan teknik yöntemlerin farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Dong ve ark.ları [158] *TMPRSS2 - ERG* füzyon pozitif ve negatif olgular ile TNM evresi dağılımında farklılık saptamamışlardır. Song ve ark.larının [151] yaptığı meta-analizde, prostat kanseri hastalarında *TMPRSS2 - ERG* füzyonunun evre ve metastaz ile anlamlı ilişkili olduğu bildirilmiştir. 1180 hastadan oluşan bir başka kohort çalışmasında, füzyon varlığının ileri evre için daha yüksek riskle ilişkili olduğu, ancak nihai sonuçla korele olmadığı gösterilmiştir [128]. Çalışmamızda da füzyon varlığı ile evre ve metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Leenders ve ark.larının [126] yaptığı çalışmada ERG İHK'sının prostat adenokarsinom tanısı koymada yardımcı olup olmayacağını araştırmak üzere 95 TRİB materyalinde tümöral glandlar ile benign glandlar arasında boyanma paterni incelenmiştir. Benign glandlardan yalnızca tümöre bitişik 2 glandda boyanma tespit edilmiştir. Tümöral glandlardaki ERG ekspresyonu, PSA düzeyi ve GS ile korelasyon izlenmiştir [126]. Bu bulgular prostat kanserinde TRİB örneklerinde prostat kanseri teşhisi için yardımcı bir araç olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada TRİB örneklerinde adenokarsinomların %61'inde nükleer ERG ekspresyonu saptanmıştır. Pettersson ve ark.larının [128] 1100'den fazla RP örneği içeren meta-analiz çalışmasında, İHK kullanılarak ERG aşırı ekspresyonu değerlendirilmiş ve ERG aşırı ekspresyonu ile hayatta kalma arasında bağlantı saptanmamıştır. ERG ekspresyonu pozitif olan hastalarda ERG negatif hastalara kıyasla prostat kanserinde daha fazla progresyon saptanmıştır [162]. 122 RP olgusunun yer aldığı bir çalışmada ERG ekspresyonu ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir [163]. ERG'nin yüksek ekspresyonu prostat kanserinde ileri tümör evresi, daha kısa hayatta kalma süresi, yüksek GS ve metastaz ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur [164]. Bizim çalışmamızda ERG değerlendirilmesinde sınır değer 150 kabul edildiğinde TRİB biyopsilerde ERG ekspresyonu %19.5 oranında, RP örneklerinde ise %10,6 oranında saptanmıştır. Değerlendirme nükleer ekspresyon varlığı/yokluğu şeklinde kabul edildiğinde TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu %42.2 oranında, RP örneklerinde ise %40,4 oranında tespit edilmiştir. Her iki algoritmaya göre TRİB ve RP örneklerinde ERG ekspresyonları ile hayatta kalma arasında, Birol ve ark.larının çalışmasındaki gibi anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu sınır değeri 150 belirlendiğinde, ERG

ekspresyon durumu ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak ERG ekspresyon durumu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde GG ve GS arttıkça ERG ekspresyon durumunun azaldığı izlenmiştir ($p=0,039$). TRİB ve RP materyallerinde GS 6 artan grupta GS 6 değişmeyen gruba göre ERG ekspresyon değerlendirilmesinde her iki algoritmada da ERG ekspresyonu olmaması durumunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,008$). RP örneklerinde ERG ekspresyon değerlendirmesinde her iki durumda da GS ve GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu farklılığın ERG değerlendirilmesindeki teknik farklılıklar, tümör heterojenitesi ve hasta popülasyonunun genetik altyapısından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda RP örneklerinde ERG eşik değeri 150 kabul edildiğinde ve var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, ERG ekspresyon varlığında PNİ görülme oranında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,26$). ERG ekspresyon değerlendirilmesi var/yok şeklinde yapıldığında RP örneklerinde ERG ekspresyonu saptanmayan hastalarda HGPIN görülme sıklığında azalma istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir ($p=0,032$). Her iki algoritma ile değerlendirildiğinde ERG ekspresyon durumu ile nüks, metastaz, progresyon, biyokimyasal nüks, cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Schaefer ve ark.larının [165] çalışmasında ERG ekspresyon durumu ile tümör boyutunu karşılaştırdıklarında; ERG aşırı ekspresyonunun tümör boyutuyla ters orantılı olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TRİB ve RP materyallerinde ERG ekspresyon değerlendirmesinde her iki algoritma ile ERG ekspresyon durumu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Prostat kanserinde patogeneze ve progresyonda en önemli moleküler unsurlardan ikisi olan ERG ve PTEN arasındaki moleküler bağlantıya ilişkin birçok tartışma ve çalışma mevcuttur. PTEN ekspresyon kaybının, ERG yeniden düzenlemesi olan hastalarda ERG ekspresyonu olmayan hastalara göre 2-5 kat daha sık olduğu bulunmuştur. Ayrıca, HGPIN'in invaziv prostat adenokarsinoma progresyonunda ERG'nin aşırı ekspresyonu ile PTEN ekspresyonunun kaybının potansiyel olarak işbirliği yaptığı rapor edilmiştir [140]. PTEN ekspresyon kaybı, ERG yeniden düzenlenmesi olan hastalarda, ERG ekspresyonu olmayan hastalara göre daha yüksek oranda bulunmuştur [5]. Öncü lezyonlardan hastalık ilerlemesini değerlendiren veya

aktif gözetim altında olan hasta gruplarında daha tutarlı sonuçların bildirildiği dikkate değerdir. HGPIN olan ve ERG aşırı ekspresyonu pozitif olan hastalar, ERG negatif hastalara kıyasla daha yüksek bir prostat kanserine ilerlemesi sıklığı göstermiştir [162]. TRİB materyallerinde ERG ekspresyon yokluğunda aynı hastanın TRİB materyalinde PTEN ekspresyon kaybı artışında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,013$). TRİB materyalinde ERG ekspresyonu olmayan hastaların yine TRİB materyallerinde PTEN ekspresyon kaybında artış dikkati çekmiştir. RP örneklerinde ERG değerlendirilmesi; eşik değeri 150 kabul edildiğinde ve ERG ekspresyonu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde FISH yöntemi ile füzyon varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,023$). Her iki algoritmayla ERG ekspresyon varlığı durumunda FISH yöntemiyle de *TMPRSS2-ERG* füzyonu saptanmıştır. ERG yeniden düzenlenmesi varlığı sınır değeri 150 kabul edildiğinde, PTEN ekspresyon kaybı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

PTEN kaybı arttıkça hastalığın şiddetinin arttığı ve prognozda kötü klinik sonuçlara neden olduğu saptanmıştır [166, 167]. Hastalığın daha agresif evrelerinde daha yüksek bir PTEN kaybı sıklığı gözlemlenmiştir [7]. Yoshimoto ve ark.ları [167] 142 RP materyallerinden yapılan TMA'ya uygulanan PTEN İHK'sında GG 4 ve GG 5'lerde, GG 3'lere kıyasla daha fazla ekspresyon kaybı saptamışlardır. Lotan ve ark.ları [168] PTEN ekspresyonun kaybının, hastalığın patolojik evresi ve GS ile yüksek oranda ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Chaux ve ark.ları [169] 524 RP vakasından alınan 2930 korda PTEN ekspresyonunun azalmasının veya kaybının daha yüksek nüks riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Albuquerque ve ark. [170] GG 7 prostat kanserli hastalarda *PTEN* kaybının, pozitif cerrahi sınırlar ve daha yüksek GS'u gibi olumsuz patolojik parametreleri tahmin edebileceğini bildirmiştir. Farklı bir çalışmada GS'ları farklı olan 71 hasta ile GS'ları aynı olan 103 hastada PTEN ekspresyon kaybının patolojik ilerlemeyi öngörebileceğini öner sürmüşlerdir [171]. RP vakalarında PTEN ekspresyon kaybının tümör derecesi ve evre ile yüksek oranda ilişkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada bir iğne biyopsisi örneğinde PTEN proteininin kaybının, hastalığın ilerlemesine yatkın olan ve dolayısıyla tedavi gerektiren ve düşük riskli olduğu aktif gözlem hastalarının tanımlanmasında yararlı olabileceği düşünülmüştür [159]. Çalışmamızda TRİB

örneklerinde primer ve sekonder Gleason paternleri ile PTEN ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hem TRİB örneklerinde hem de RP örneklerindeki tümörlerde GS ve GG'lerine göre tümör gruplandırıldığında PTEN ekspresyon kaybı ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Artan ve değişmeyen gruplar arası karşılaştırmada da TRİB ve RP materyallerine ait primer ve sekonder paternlerinde PTEN ekspresyon varlığı/yokluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). GS 6 artan/GS 6 değişmeyen gruplarda RP materyallerinde PTEN ekspresyonu kaybı olan hastaların çoğu GS 6 artan grupta saptanmıştır, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). PTEN ekspresyon kaybını, PI3K yolu hedefli tedavilerle tedavi için uygun hastaların seçiminde ve ilerlemiş prostat kanserinde hormonal tedavi direncinin bir biyobelirteci olarak da hizmet edebileceği için yararlı olabileceği düşünülmektedir daha fazla hasta grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, PTEN ekspresyon kaybına yönelik kriterlerin daha iyi belirlenmesi için PTEN'in boyanma durumuna göre sınıflandırılması ve PTEN-negatif prostat epitel hücrelerinin yüzdesi gibi parametrelerin çalışıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

McCall ve ark.ları, 68 TUR biyopsi örneklerini içeren grupta nükleer PTEN'in hastalığa özgü sağkalım ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır [172]. PTEN kaybının tedavisiz ve kastrasyona dirençli prostat kanserinde hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [5]. Çalışmamızda PTEN ekspresyon kaybı ile prostat kanseri hastalarında progresyon ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lotan ve ark.ları biyokimyasal nüksü olan 217 hasta içeren kohort çalışmasında, tek bir değişken olarak PTEN proteini ekspresyonunun metastaza kadar geçen sürenin önemli bir belirleyicisi olduğunu ve prostat kanserine özgü ölüme kadar geçen sürenin azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır [168]. Wang ve ark.ları [173] 1999'dan 2004'e kadar PTEN ile ilgili yayımlanan çalışmalardan oluşan metaanaliz çalışmasında, PTEN ekspresyon kaybının kapsül invazyonu, yüksek GG ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda aynı hastaya ait TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı, klinik parametrelerden progresyon, metastaz, PNİ, HGPIN, tersiyer patern, kribriform patern varlığı, SVİ ve EPY durumu

ile karşılaştırılmıştır. PNI, HGPN, tersiyer patern varlığı, kribriform patern varlığı, EPY, SVI, metastaz, progresyon, cerrahi sınır pozitifliği ile PTEN ekspresyon kaybı istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

PTEN ekspresyonunda kaybın biyokimyasal nükste artışta etkili olduğu bulunmuştur [167, 169, 174]. Çalışmamızda aynı hastaya ait TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile biyokimyasal nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Prostat kanseri tanılı hastaların RP materyallerinden alınan 4.000 kordan Ki-67 proliferasyon indeksi 3 farklı eşik değeri kullanılarak ile karşılaştırılmıştır ve %2,19 eşik değeri ile SVI, EPY ve yüksek GS olasılığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır [175]. Başka bir çalışmada ise Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesinde %5 sınır değeri belirlendiğinde, yüksek *ISUP* skoru, EPY ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [176]. Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri %1 olarak alındığında TRİB örneklerinde GG 2 ve GG 3 olanlarda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,01$). Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan hastalarda yüksek grade izlenmiştir. RP örneklerinde ise her iki değerlendirme algoritmasıyla Ki-67 proliferasyon indeksi ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TRİB örneklerinde Ki-67 proliferasyon değerlendirme algoritması $\leq\%1$ ve $\geq\%3$ alındığında, GS artan grupta $\geq\%3$ olması durumu daha yüksek saptanmıştır. Değişmeyen grupta ise proliferasyon indeksinin %1-3 aralığında daha yoğun olduğu görülmüştür ($p=0,0001$). TRİB örneklerinde GS 6 artan ve GS 6 değişmeyen hasta grupları arasında %1 eşik değeri algoritmasında $\geq\%1$, $\leq\%1$ ve $\geq\%3$ eşik değeri algoritmasında ise $\geq\%3$ olan hastaların çoğu GS 6 artan grupta yer almaktadır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$).

MRG'de birçok farklı kanser tipinde difüzyon kısıtlılığının varlığı ve tümörün ADC değeri, tanı ve tümörün agresifliğinin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılmaktadır. Hücresel yoğunluğu yüksek olan malignitelerde MRG'de difüzyon kısıtlılığı olması nedeniyle tümörün ADC değeri düşük olarak saptanır. Prostat kanseri dışında rektum, meme ve over gibi farklı organ kökenli birçok malignitede tümör agresifliği ile ADC değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur [177]. MRG tetkiklerinde hastalara ait prostat dokusundaki veya çekim sırasında kullanılan teknik

parametrelerdeki değişkenliklerden kaynaklı zemin sinyalindeki inhomojenite nedeniyle tümöre ait ADC değerinde görülebilecek farklılıkları en aza indirmek amacıyla ADC oran değerinin kullanılması faydalı olabilmektedir. ADC tümör değerinin, tümör dokusu içermeyen referans bir dokuya ait ADC değerine (ADC referans) oranlanması sonucu elde edilen ADC oran değerinin daha standart olabileceğini düşünen çalışmalar [178, 179] olduğu gibi ek fayda sağlamayacağını düşünen çalışmalar da mevcuttur [180]. ADC tümör değeri ve ADC oran değeri ile prostat kanseri agresifliği arasındaki korelasyon literatürde birçok çalışmada analiz edilmiştir [179-181]. Özellikle GS 6 ve GS 7 tümörler karşılaştırıldığında, GS7'lerde daha düşük ADC tümör değeri saptanmaktadır [182]. Çalışmamızda ADC tümör değeri, GS 7 olan grupta GS 6 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,01$). ADC tümör değeri ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,01$). GG 2 ve GG 3 hastalarda GG 1 hastalara göre ADC tümör değeri daha düşük saptanmış olup bu bulgu literatürle uyumludur. Ancak GS 6 ve GS 7 olan gruplar arasında ADC oran değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar GS 6 artan/GS 6 değişmeyen şekline gruplandırıldığında; ADC tümör değeri GS 6 artan grupta GS 6 değişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p=0,031$). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde ADC tümör değerleri ve GS arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmasına karşın ADC oran değeri ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bajgiran ve ark.ları [178] GS artışı ve agresif gidişatta, PZ lezyonlarının daha çok ADC tümör değeri, TZ lezyonlarının ise daha çok ADC oran değeri ile güçlü korelasyon gösterdiğini savunmuşlardır. Çalışmamızdaki tümörlerin büyük kısmının PZ kaynaklı olması nedeniyle ADC oran değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadığını düşünmekteyiz.

Teng ve ark.ları [183], PSA dansitesi ile ADC tümör değerini karşılaştırdıkları çalışmada PSA dansitesi ile ADC tümör değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Çalışmamızda Teng ve ark.ları ile uyumlu olarak, ADC tümör ve ADC oran değeri ile PSA dansitesi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,01$).

Literatürde FISH ve İHK yöntemi kullanılarak değerlendirilen ERG ekspresyonu ve ADC değerlerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda FISH inceleme ile RP materyallerinde füzyon olan hastalarda, füzyon olmayan hastalara kıyasla ADC değerleri rölatif olarak düşük saptanmıştır. TRİB materyallerinde RP materyallerindeki sonuçlar ile uyumsuz olarak füzyon olan hastalarda ADC değerleri rölatif yüksek saptanmıştır. Bu farklılığın FISH incelemede doku kaybı yaşanan dokuların özellikle TRİB dokuları olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ancak TRİB ve RP örneklerinde ERG ekspresyonu ile ADC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). ERG ekspresyon durumunun daha geniş hasta gruplarında doğru algoritma ile değerlendirilmesinin, hastaların tedavi ve takip kararlarına ve dolayısıyla prognoza katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

43 RP olgusu içeren yakın dönemli çalışmada RT-PCR ile PTEN ekspresyon durumu zayıf, orta ve yüksek şeklinde değerlendirilmiş ve ADC tümör değerleri ile karşılaştırılmıştır. Zayıf PTEN ekspresyonu bulunan hastalarda, orta ve yüksek ekspresyonlu hastalara oranla daha düşük ADC tümör değeri saptamışlardır [184]. Çalışmamızda TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon durumu, İHK'sal yöntemle korunmuş/kayıp şeklinde değerlendirilmiştir ve PTEN kaybı olan hastalarda PTEN korunmuş hastalara göre ADC tümör değeri ve ADC oran değeri daha düşük gözlemlenmiştir. Ancak ADC değerleri ile PTEN ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda ADC değerlerindeki düşüklüğün literatür ile uyumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış olmasındaki temel etkenin, PTEN ekspresyon durumunu RT-PCR'ın, İHK'ya kıyasla daha yüksek duyarlılığın olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenle verilerin doğrulanması için daha geniş hasta serilerinde farklı yöntemler ve algoritmalar kullanılarak daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Teng ve ark.ları [183] Ki-67 değerlendirmesinde algoritma eşik değerini %10 kabul ederek ADC tümör değeri ile karşılaştırmış ve ADC tümör ile ters korelasyon gösterdiğini savunmuşlardır. Zhang ve ark.ları [185] RP materyallerinde Ki-67 eşik değerini %3,5 ve %7,1 alarak iki algoritmayla da ADC tümör ile Ki-67 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır. Literatürde ADC tümör değeri ile Ki-67 arasında ters korelasyon etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur [186, 187]. Çalışmamızda TRİB ve RP materyallerinde Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesinde eşik değeri %1 kabul edildiğinde Ki-67 proliferasyon indeksi ≥ 1

olan hastalarda ADC değerleri rölatif daha düşük saptanmıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu farklılığın teknik işlemler sonrasında doku kaybı yaşanması, vaka sayısının az olması, farklı marka ve farklı dilüsyon oranında antikor kullanılması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız FISH ve İHK yöntemi kullanılarak değerlendirilen ERG ve ADC değerlerini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma olacaktır. Çalışmamızda RP materyallerinde PTEN ekspresyon kaybı, ERG füzyonu ve Ki-67 ile ADC değerleri arasında rölatif anlamlı ilişki saptanması ancak TRİB materyallerinde anlamlılık saptanmaması; TRİB materyallerinin indeks lezyonu yansıtıyor olabileceğinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca alışmamızda TMA yöntemiyle TRİB materyallerine ait tümör örneklerinin teknik nedenlerden dolayı dökülme ve/veya kaybolması nedeniyle verilerimizin kısıtlı olmasına neden olmuştur. Bu konuda rutine katkı sunacak verilerin elde edilmesi için daha geniş hasta serilerinde çalışmalar yapılmasını gerekliliğini ortaya koymaktadır.

7. SONUÇLAR

1. ISUP 2019 ve WHO 2022 verilerine göre değerlendirilen 150 prostat adenokarsinom olgusunun sırasıyla TRİB ve RP olmak üzere GS'ları; 52' sinde 3+3 ve 3+3; 42'sinde 3+3 ve 3+4; 38'sinde 3+4 ve 3+4; 6'sında 3+3 ve 4+3; 6'sında 3+3 ve 3+5; 1'inde 3+3 ve 4+5 ve 1' inde 3+3 ve 5+3'tir.
2. Gruplar GS artan ve GS değişmeyen şeklinde gruplandırıldığında; gruplar arasında PNİ görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
3. HGPIN ile GS durumu karşılaştırıldığında; GS artan grupta HGPIN görülme oranında GS değişmeyen gruba göre artış istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,001$).
4. GS artan ve değişmeyen gruplar arasında PSA dansitesi karşılaştırıldığında GS artan grupta PSA dansitesi, GS değişmeyen gruba göre istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,025$).
5. GS artan ve GS değişmeyen gruplar arasında tümör boyutu karşılaştırıldığında GS artan grupta tümör boyutu, GS değişmeyen gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,019$).
6. GS artan ve GS değişmeyen gruplar arasında ADC tümör ve ADC oranı karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
7. Olgular GS ve GG göre gruplandırıldığında; RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça PNİ görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,03$ ve $p=0,046$).
8. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça HGPİN görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,03$).
9. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça EPY görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$).
10. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça SVİ görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
11. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça cerrahi sınır pozitifliği görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

12. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça nüks oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,021$).
13. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG'ler arasında progresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,83$).
14. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG'ler arasında biyokimyasal nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
15. RP ve TRİB materyallerinde GS ve GG arttıkça LVİ, İDK, kribriform patern varlığı, tersiyer patern varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
16. GG'lara göre 1, 2+3 ve 4+5 şeklinde gruplama yapıldığında; 3 grup arasında PSA dansitesi yönünden farklılık saptanmıştır. Sonrasında ikili inceleme bakıldığında GG 1'lerde GG 2 ve GG 3'lere göre PSA dansitesi düşük tespit edilmiştir ($p=0,001$).
17. GG 1 ile GG 2 ve GG3 (GS 6 ve GS 7) arasında tümör boyutu istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,02$).
18. Gruplar GS 6 artan ($3+3\rightarrow 3+4$, $3+3\rightarrow 4+3$, $3+3\rightarrow 5+3$) ve GS 6 değişmeyen ($3+3\rightarrow 3+3$) olarak gruplandırıldığında; HGPN görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0001$).
19. GS 6 artan grupta, GS 6 değişmeyen gruba göre kribriform patern varlığı ve EPY görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,0001$).
20. GS 6 artan ve GS 6 değişmeyen gruplar arasında tersiyer patern, SVİ, cerrahi sınır pozitifliği, İDK, nüks, progresyon, biyokimyasal nüks görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,005$).
21. GS 6 artan grupta GS 6 değişmeyen gruba göre ADC tümör değeri istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p=0,031$).
22. GS 6 artan ve GS 6 değişmeyen gruplar arasında ADC oran değeri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
23. FISH inceleme ile RP materyallerinde 105 hastanın 61'inde (%58,1); TRİB materyallerinde ise 49 hastanın 18'inde (%36,7) oranında ERG füzyonu saptanmıştır.

24. ERG füzyonu görülen hastalarda yaş ortalaması $66,5 \pm 6,67$ yıldır. Füzyon varlığı/yokluğu ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).
25. TRİB materyallerinde GS ve GG durumu ile FISH incelemede füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).
26. RP örneklerinde *TMPRSS2-ERG* gen füzyon pozitif prostat kanserlerinin %9.5'i GS 6 veya %48.6'sı GS 7'dir. GS 7 olan ve GG 2 ve 3 olan hastaların primer ve sekonder paternleri ile füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (primer ve sekonder paternlerde sırasıyla $p < 0,04$, $p < 0,01$).
27. RP materyallerinde GS artan ve GS 6 artan hasta grubunda ERG füzyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur (sırasıyla $p = 0,026$ ve $p = 0,0001$).
28. TRİB materyallerinde ise GS artan, GS 6 artan, GS değişmeyen ve GS 6 değişmeyen gruplarda ERG füzyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).
29. ERG füzyon durumu ile uzak metastaz, cerrahi sınır pozitifliği, PNI ve biyokimyasal nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).
30. TRİB ve RP materyallerinde ERG füzyonu bulunan hastalarda klinik olarak PSA dansitesi yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).
31. TRİB örneklerinde primer ve sekonder Gleason paternleri ile PTEN ekspresyon kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).
32. TRİB ve RP örneklerinde GS ve GG'lerine göre gruplandırılma yapıldığında PTEN ekspresyon kaybı ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).
33. GS 6 artan/GS 6 değişmeyen gruplarda RP materyallerinde PTEN ekspresyonu kaybı olan hastaların çoğu GS 6 artan grupta saptanmıştır, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).
34. PTEN ekspresyon kaybı ile PNI, HGPIN, tersiyer patern varlığı, kribriform patern varlığı, EPY, SVI, nüks, metastaz, progresyon, biyokimyasal nüks ve

cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

35. Ancak PTEN ekspresyon durumu homojen/heterojen şeklinde değerlendirildiğinde; homojen olan grupta heterojen olan gruba göre ERG mutasyon saptanma oranı daha sık izlenmiştir ($p=0,44$).
36. RP materyallerinde PTEN ekspresyon kaybı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,007$).
37. PTEN ekspresyon kaybı ile prostat kanseri hastalarında progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
38. RP ve TRİB materyallerinde ERG ekspresyonu için eşik değer 150 kabul edildiğinde, PTEN ekspresyon kaybı ile ERG ekspresyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
39. TRİB materyallerinde ERG ekspresyon durumu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, ERG ekspresyonu ile PTEN ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,013$).
40. RP materyallerinde ise ERG ekspresyonu ile PTEN ekspresyon kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).
41. ERG ekspresyon değerlendirilmesinde eşik değer 150 kabul edildiğinde TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu %19.5 oranında, RP örneklerinde ise %10,6 oranında saptanmıştır.
42. ERG ekspresyon değerlendirilmesi nükleer ekspresyon varlığı/yokluğu şeklinde yapıldığında; TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu %42.2 oranında, RP örneklerinde ise %40,4 oranında tespit edilmiştir.
43. Aynı hastaya ait TRİB ve RP örneklerinde ERG ekspresyonları karşılaştırılmış ve her ikisinde de ERG ekspresyon varlığı ile hayatta kalma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
44. TRİB örneklerinde ERG ekspresyonu için eşik değer 150 olarak belirlendiğinde, ERG ekspresyon durumu ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak ERG ekspresyon durumu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, ERG ekspresyon durumu ile GG ve GS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,039$).

45. GG ve GS arttıkça ERG ekspresyon varlığı azalmaktadır. RP örneklerinde ERG ekspresyon değerlendirmesinde her iki algoritmayla da GS ve GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
46. RP örneklerinde ERG değerlendirilmesi; eşik değeri 150 kabul edildiğinde veya ERG ekspresyonu var/yok şeklinde değerlendirildiğinde; ERG ekspresyonu ile füzyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,00$, $p=0,023$).
47. TRİB ve RP materyallerinde GS 6 artan grupta GS 6 değişmeyen gruba göre ERG ekspresyon değerlendirilmesinde her iki algorithmada da ERG ekspresyonu olmaması durumunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,008$).
48. RP örneklerinde ERG eşik değeri 150 kabul edildiğinde veya var/yok şeklinde değerlendirildiğinde, ERG ekspresyonu olmayanlarda PNİ görülme oranında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$).
49. ERG ekspresyon değerlendirilmesi var/yok şeklinde yapıldığında RP örneklerinde ERG ekspresyonu saptanmayan hastalarda HGPN görülmeye sıklığında azalma istatistiksel açıdan anlamlı tespit edilmiştir ($p=0,032$).
50. ERG ekspresyon var/yok şeklinde değerlendirildiğinde ERG ekspresyon durumu ile tersiyer patern, kribriform patern, İDK varlığı, EPY, SVİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
51. ERG ekspresyon durumu her iki algoritma ile değerlendirildiğinde; ERG ekspresyonu ile nüks, metastaz, progresyon, biyokimyasal nüks ve cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
52. TRİB materyallerinde ERG ekspresyon yokluğunda aynı hastanın TRİB ve RP materyallerinde PTEN ekspresyon kaybı artışında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,042$).
53. TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile tümör boyutu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,07$).
54. RP ve TRİB örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında her iki değerlendirme algoritması ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

55. Ki-67 proliferasyon indeksi eşik değeri %1 olarak alındığında TRİB örneklerinde GG 2 ve GG 3 olanlarda istatistiksel olarak zayıf yönde pozitif anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,01).
56. RP örneklerinde ise her iki değerlendirme algoritmasıyla Ki-67 proliferasyon indeksi ile GG arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).
57. Ki-67 proliferasyon indeksi ile PSA dansitesi ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001).
58. TRİB ve RP örneklerinde eşik değerler ≤ 1 ve ≥ 3 alındığında, Ki-67 proliferasyon indeksi ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).
59. TRİB örneklerinde Ki-67 proliferasyon değerlendirme algoritması ≤ 1 ve ≥ 3 alındığında, GS artan grupta ≥ 3 olması durumu daha yüksek saptanmıştır. Değişmeyen grupta ise proliferasyon indeksinin %1-3 aralığında daha yoğun olduğu görülmüştür (p=0,0001).
60. TRİB örneklerinde her iki algortitmada, ≥ 1 ve ≥ 3 olan hastaların çoğu GS 6 artan grupta yer almaktadır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,018).
61. ADC tümör değeri ile GG2 ve GG3 (GS7) olan gruplarda GG1 (GS6) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır (p=0,01).
62. ADC oran değeri ile GG2 ve GG3 (GS7) olan gruplarda GG1 (GS6) olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p>0,05).
63. TRİB ve RP örneklerinde PTEN ekspresyon kaybı ile yaş, tümör boyutu, ADC tümör değeri ve ADC oran değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).
64. TRİB ve RP örneklerinde ERG ekspresyon durumu ile ADC tümör değeri ve ADC oran değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).
65. TRİB ve RP örneklerinde Ki-67 proliferasyon indeksi ile ADC tümör değeri ve ADC oran değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

8. KAYNAKÇA

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(1): p. 7-33.
3. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
4. Epstein, J.I., et al., *A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score*. Eur Urol, 2016. **69**(3): p. 428-35.
5. Jamaspishvili, T., et al., *Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer*. Nat Rev Urol, 2018. **15**(4): p. 222-234.
6. Lotan, T.L., et al., *PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospective prostatectomy cohort*. Oncotarget, 2017. **8**(39): p. 65566-65576.
7. Turnham, D.J., et al., *The PTEN Conundrum: How to Target PTEN-Deficient Prostate Cancer*. Cells, 2020, **9**(11).
8. Ferraldeschi, R., et al., *PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate*. Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 795-802.
9. Choi, N., et al., *Adult murine prostate basal and luminal cells are self-sustained lineages that can both serve as targets for prostate cancer initiation*. Cancer Cell, 2012. **21**(2): p. 253-65.
10. Zoma, M., et al., *EZH2-induced lysine K362 methylation enhances TMPRSS2-ERG oncogenic activity in prostate cancer*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 4147.
11. Rescigno, P., et al., *Docetaxel Treatment in PTEN- and ERG-aberrant Metastatic Prostate Cancers*. Eur Urol Oncol, 2018. **1**(1): p. 71-77.

12. Afshari, A., et al., *Covid-19 pathogenesis in prostatic cancer and TMPRSS2-ERG regulatory genetic pathway*. Infect Genet Evol, 2021. **88**: p. 104669.
13. Wang, Z., et al., *Significance of the TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer*. Mol Med Rep, 2017. **16**(4): p. 5450-5458.
14. Kohaar, I., G. Petrovics, and S. Srivastava, *A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(8).
15. Zhu, Y., et al., *Epidemiology and genomics of prostate cancer in Asian men*. Nat Rev Urol, 2021. **18**(5): p. 282-301.
16. Kong, D.P., et al., *Prevalence and clinical application of TMPRSS2-ERG fusion in Asian prostate cancer patients: a large-sample study in Chinese people and a systematic review*. Asian J Androl, 2020, **22**(2): p. 200-207.
17. Kobelyatskaya, A.A., et al., *Impact TMPRSS2-ERG Molecular Subtype on Prostate Cancer Recurrence*. Life (Basel), 2021. **11**(6).
18. Barwick, B.G., et al., *Prostate cancer genes associated with TMPRSS2-ERG gene fusion and prognostic of biochemical recurrence in multiple cohorts*. Br J Cancer, 2010, **102**(3): p. 570-6.
19. Kim, S.H., et al., *Overexpression of ERG and Wild-Type PTEN Are Associated with Favorable Clinical Prognosis and Low Biochemical Recurrence in Prostate Cancer*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0122498.
20. Liu, R., et al., *The impact of PTEN deletion and ERG rearrangement on recurrence after treatment for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Clin Transl Oncol, 2020, **22**(5): p. 694-702.
21. Gerke, J.S., et al., *Integrative clinical transcriptome analysis reveals TMPRSS2-ERG dependency of prognostic biomarkers in prostate adenocarcinoma*. Int J Cancer, 2020, **146**(7): p. 2036-2046.
22. Chen, Y., et al., *ETS factors reprogram the androgen receptor cistrome and prime prostate tumorigenesis in response to PTEN loss*. Nat Med, 2013. **19**(8): p. 1023-9.

23. Shah, R.B., et al., *Heterogeneity of PTEN and ERG expression in prostate cancer on core needle biopsies: implications for cancer risk stratification and biomarker sampling*. Hum Pathol, 2015. **46**(5): p. 698-706.
24. Gerdes, J., et al., *Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation*. Int J Cancer, 1983. **31**(1): p. 13-20,
25. Lotan, T.L., et al., *Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer*. Am J Surg Pathol, 2020, **44**(7): p. e15-e29.
26. Kammerer-Jacquet, S.F., et al., *Ki-67 is an independent predictor of prostate cancer death in routine needle biopsy samples: proving utility for routine assessments*. Mod Pathol, 2019. **32**(9): p. 1303-1309.
27. Zellweger, T., et al., *Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer*. Int J Cancer, 2009. **124**(9): p. 2116-23.
28. Laitinen, S., et al., *EZH2, Ki-67 and MCM7 are prognostic markers in prostatectomy treated patients*. International Journal of Cancer, 2008. **122**(3): p. 595-602.
29. Jhavar, S., et al., *Biopsy tissue microarray study of Ki-67 expression in untreated, localized prostate cancer managed by active surveillance*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2009. **12**(2): p. 143-147.
30. Marker, P.C., et al., *Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development*. Dev Biol, 2003. **253**(2): p. 165-74.
31. A, D.J., *Branching Morphogenesis*. 2011, New York: Springer.
32. E, M.S., *Histology for Pathologists* 5th ed. 2020, Philadelphia.
33. Timms, B.G., *Prostate development: a historical perspective*. Differentiation, 2008. **76**(6): p. 565-77.

34. Cunha, G.R., et al., *Development of the human prostate*. Differentiation, 2018. **103**: p. 24-45.
35. Schoenwolf, G.C., *Development of the urogenital system. Larsen's Human Embryolog*. 4th ed. 2009, New York.
36. Giacomini, A., et al., *The FGF/FGFR system in the physiopathology of the prostate gland*. Physiol Rev, 2021. **101**(2): p. 569-610,
37. S, S., *Gray's Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Forty-second ed. 2021, New York: Elsevier.
38. Myers, R.P., *Practical surgical anatomy for radical prostatectomy*. Urol Clin North Am, 2001. **28**(3): p. 473-90,
39. Lee, C.H., O. Akin-Olugbade, and A. Kirschenbaum, *Overview of prostate anatomy, histology, and pathology*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(3): p. 565-75, viii-ix.
40. Burçin ve ark., *Üropatoloji*. 2016, İzmir: Kongre Kitapevi.
41. McNeal, J.E., *The zonal anatomy of the prostate*. Prostate, 1981. **2**(1): p. 35-49.
42. McDougal, W.S., et al., *Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review E-Book*. 2011, Saunders.
43. Chad R Tracy, *Prostate Cancer*. Urology, 2023
44. Bhavsar, A. and S. Verma, *Anatomic imaging of the prostate*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 728539.
45. Bilhim, T., *Prostatic Artery Embolization: An Update*. Korean J Radiol, 2023. **24**(4): p. 313-323.
46. Moya, C., et al., *Cadaveric and radiologic study of the anatomical variations of the prostatic arteries: A review of the literature and a new classification proposal with application to prostatectomy*. Clin Anat, 2017. **30**(1): p. 71-80,
47. Standring, S., *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42nd ed. 2022: Elsevier.

48. Ziu, E., V.K. Viswanathan, and F.B. Mesfin, *Spinal Metastasis*, in *StatPearls*. 2023, StatPearls Publishing
49. Trepel, M., *Neuroanatomie: struktur und funktion*. 2008: Elsevier, Urban&FischerVerlag.
50. *Stevens & Lowe's Human Histology*. 5th ed. 2020, Philadelphia: Elsevier.
51. JE., H., *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th ed. 2011, Jackson: Elsevier
52. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2023*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023. **73**(1): p. 17-48.
53. Robinson BD, M.J., Ro JY, Divatia M, *Molecular Pathology of Prostate Cancer*. 2018, Cham: Springer Nature. 24.
54. Bostwick ve ark., *Urologic Surgical Pathology*. 4th ed. 2020, Philadelphia: Elsevier.
55. Larkin ve ark., 2018, United States: Springer Nature.
56. Major, J.M., et al., *Patterns of meat intake and risk of prostate cancer among African-Americans in a large prospective study*. Cancer Causes Control, 2011. **22**(12): p. 1691-8.
57. Aronson, W.J., et al., *Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer*. J Urol, 2010, **183**(1): p. 345-50,
58. Gupta, S., *Prostate cancer chemoprevention: current status and future prospects*. Toxicol Appl Pharmacol, 2007. **224**(3): p. 369-76.
59. Wilson, K.M., et al., *Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study*. Am J Clin Nutr, 2015. **101**(1): p. 173-83.
60. Beltz, L.A., et al., *Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols*. Anticancer Agents Med Chem, 2006. **6**(5): p. 389-406.
61. Fotsis, T., et al., *Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis*. J Nutr, 1995. **125**(3 Suppl): p. 790s-797s.

62. Guns, E.S. and S.P. Cowell, *Drug Insight: lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer*. Nat Clin Pract Urol, 2005. **2**(1): p. 38-43.
63. Giovannucci, E., et al., *Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study*. Int J Cancer, 2007. **121**(7): p. 1571-8.
64. Bhatia, V., et al., *EB1089 inhibits the parathyroid hormone-related protein-enhanced bone metastasis and xenograft growth of human prostate cancer cells*. Mol Cancer Ther, 2009. **8**(7): p. 1787-98.
65. Datta, M. and G.G. Schwartz, *Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review*. Oncologist, 2012. **17**(9): p. 1171-9.
66. Duffield-Lillico, A.J., et al., *Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial*. BJU Int, 2003. **91**(7): p. 608-12.
67. Wilson, K.M., et al., *Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(11): p. 876-84.
68. Organization, W.H., *Urinary and Male Genital Tumours*. 2022, Lyon France: International Agency for Research on Cancer.
69. Peisch, S.F., et al., *Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors*. World J Urol, 2017. **35**(6): p. 867-874.
70. Abeshouse, A., et al., *The molecular taxonomy of primary prostate cancer*. Cell, 2015. **163**(4): p. 1011-1025.
71. Tomlins, S.A., et al., *Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer*. Science, 2005. **310**(5748): p. 644-8.
72. Taylor, B.S., et al., *Integrative genomic profiling of human prostate cancer*. Cancer Cell, 2010, **18**(1): p. 11-22.

73. Hieronymus, H., et al., *Copy number alteration burden predicts prostate cancer relapse*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(30): p. 11139-44.
74. Ni Raghallaigh, H. and R. Eeles, *Genetic predisposition to prostate cancer: an update*. Fam Cancer, 2022. **21**(1): p. 101-114.
75. Lichtenstein, P., et al., *Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. N Engl J Med, 2000, **343**(2): p. 78-85.
76. Hemminki, K., et al., *Concordance of survival in family members with prostate cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(10): p. 1705-9.
77. Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(5): p. 443-53.
78. Cybulski, C., et al., *CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene*. Am J Hum Genet, 2004. **75**(6): p. 1131-5.
79. Ewing, C.M., et al., *Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk*. N Engl J Med, 2012. **366**(2): p. 141-9.
80. Laitinen, V.H., et al., *HOXB13 G84E mutation in Finland: population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(3): p. 452-60,
81. Barber, L., et al., *Family History of Breast or Prostate Cancer and Prostate Cancer Risk*. Clin Cancer Res, 2018. **24**(23): p. 5910-5917.
82. Beebe-Dimmer, J.L., et al., *Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study*. Cancer, 2015. **121**(8): p. 1265-72.
83. Dominguez-Valentin, M., et al., *Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database*. Genet Med, 2020, **22**(1): p. 15-25.
84. A, K.V.A.K.A.J.C.A.a.J., *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. 2018, Philadelphia Pennsylvania: Elsevier.

85. Epstein, J.I., et al., *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**(8): p. e6-e19.
86. Babb, C., et al., *Prostate Cancer in South Africa: Pathology Based National Cancer Registry Data (1986–2006) and Mortality Rates (1997–2009)*. Prostate Cancer, 2014. **2014**: p. 419801.
87. Altwaijry, N., et al., *Regression of prostate tumors after intravenous administration of lactoferrin-bearing polypropylenimine dendriplexes encoding TNF- α , TRAIL, and interleukin-12*. Drug Delivery, 2018. **25**(1): p. 679-689.
88. Mertan, F.V., et al., *Evaluating the Role of mpMRI in Prostate Cancer Assessment*. Expert Rev Med Devices, 2016. **13**(2): p. 129-41.
89. Fuchsjäger, M., et al., *Prostate cancer imaging*. Acta Radiologica, 2008. **49**(1): p. 107-120,
90. Hricak, H., et al., *Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective*. Radiology, 2007. **243**(1): p. 28-53.
91. Turkbey, B., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*. Eur Urol, 2019. **76**(3): p. 340-351.
92. Grant, K.B., et al., *Comparison of calculated and acquired high b value diffusion-weighted imaging in prostate cancer*. Abdominal Imaging, 2015. **40**(3): p. 578-586.
93. Weinreb, J.C., et al., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40,
94. Dutruel, S.P., et al., *PI-RADS: what is new and how to use it*. Abdom Radiol (NY), 2020, **45**(12): p. 3951-3960,

95. Turkbey, B., et al., *Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2*. European Urology, 2019. **76**.
96. Lindh, C., B. Delahunt, and L. Egevad, *Macroscopic features of prostate cancer*. Pathology, 2018. **50**(4): p. 382-388.
97. Humphrey, P.A., *Histological variants of prostatic carcinoma and their significance*. Histopathology, 2012. **60**(1): p. 59-74.
98. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
99. Epstein, J.I., et al., *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(9): p. 1228-42.
100. Epstein, J.I., et al., *Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2017. **41**(4): p. e1-e7.
101. Epstein, J.I., et al., *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**(2): p. 244-52.
102. Paner, G., et al., *Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2019. **143**.
103. van Leenders, G., et al., *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2020, **44**(8): p. e87-e99.

104. Yamamoto, A., et al., *Propensity score-matched comparison of docetaxel and androgen receptor axis-targeted agents in patients with castration-resistant intraductal carcinoma of the prostate*. BJU Int, 2020, **125**(5): p. 702-708.
105. van Leenders, G., et al., *Improved Prostate Cancer Biopsy Grading by Incorporation of Invasive Cribriform and Intraductal Carcinoma in the 2014 Grade Groups*. Eur Urol, 2020, **77**(2): p. 191-198.
106. Buyyounouski, M.K., et al., *Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(3): p. 245-253.
107. Jiang, W., et al., *The impact of lymphovascular invasion in patients with prostate cancer following radical prostatectomy and its association with their clinicopathological features: An updated PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(49): p. e13537.
108. Luo X, J.N., Khurana JS, *The association of cribriform lesions with prostatic adenocarcinoma outcomes: a meta analysis*. Laboratory Investigation, 2017.
109. Wang L, D.F.-M., Huang H, Lee P, Melamed J, Zhou M, *Gleason score 7 and 8 prostate cancer with cribriform morphology diagnosed in prostate biopsy is more likely to have seminal vesicle invasion and pelvic lymph node metastasis in radical prostatectomy*. Laboratory Investigation, 2017.
110. Trudel, D., et al., *Prognostic impact of intraductal carcinoma and large cribriform carcinoma architecture after prostatectomy in a contemporary cohort*. Eur J Cancer, 2014. **50**(9): p. 1610-6.
111. Dong, F., et al., *Architectural Heterogeneity and Cribriform Pattern Predict Adverse Clinical Outcome for Gleason Grade 4 Prostatic Adenocarcinoma*. The American Journal of Surgical Pathology, 2013. **37**(12): p. 1855-1861.
112. Russo, G.I., et al., *Oncological outcomes of cribriform histology pattern in prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2023. **26**(4): p. 646-654.

113. Luo, X., et al., *The Association of Invasive Cribriform Lesions With Adverse Prostatic Adenocarcinoma Outcomes: An Institutional Experience, Systematic Review, and Meta-analysis*. Arch Pathol Lab Med, 2019. **143**(8): p. 1012-1021.
114. Greenland, N.Y., et al., *Large cribriform glands (> 0,25 mm diameter) as a predictor of adverse pathology in men with Grade Group 2 prostate cancer*. Histopathology, 2023.
115. Wu, S., et al., *Impact of biopsy perineural invasion on the outcomes of patients who underwent radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis*. Scand J Urol, 2019. **53**(5): p. 287-294.
116. Harding-Jackson, N., et al., *Outcome of Gleason 3 + 5 = 8 Prostate Cancer Diagnosed on Needle Biopsy: Prognostic Comparison with Gleason 4 + 4 = 8*. J Urol, 2016. **196**(4): p. 1076-81.
117. Cole, A.I., et al., *Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence*. J Urol, 2016. **196**(2): p. 405-11.
118. Fraser, B.J., et al., *Structure and activity of human TMPRSS2 protease implicated in SARS-CoV-2 activation*. Nat Chem Biol, 2022. **18**(9): p. 963-971.
119. Rathinavelu, A. and A. Levy, *Key Genes in Prostate Cancer Progression: Role of MDM2, PTEN, and TMPRSS2-ERG Fusions*. 2016.
120. Scaravilli, M., S. Koivukoski, and L. Latonen, *Androgen-Driven Fusion Genes and Chimeric Transcripts in Prostate Cancer*. Front Cell Dev Biol, 2021. **9**: p. 623809.
121. Perner, S., et al., *TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(6): p. 882-8.
122. Lin, C., et al., *Nuclear receptor-induced chromosomal proximity and DNA breaks underlie specific translocations in cancer*. Cell, 2009. **139**(6): p. 1069-83.

123. Militaru, F.C., et al., *Molecular basis and therapeutic targets in prostate cancer: A comprehensive review*. *Biomolecules and Biomedicine*, 2023. **23**(5): p. 760–771.
124. Rao, S.R., et al., *Detailed Molecular and Immune Marker Profiling of Archival Prostate Cancer Samples Reveals an Inverse Association between TMPRSS2:ERG Fusion Status and Immune Cell Infiltration*. *J Mol Diagn*, 2020, **22**(5): p. 652-669.
125. Gasi Tandefelt, D., et al., *ETS fusion genes in prostate cancer*. *Endocr Relat Cancer*, 2014. **21**(3): p. R143-52.
126. van Leenders, G.J., et al., *Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice*. *Mod Pathol*, 2011. **24**(8): p. 1128-38.
127. Fine, S.W., et al., *TMPRSS2-ERG gene fusion is associated with low Gleason scores and not with high-grade morphological features*. *Mod Pathol*, 2010, **23**(10): p. 1325-33.
128. Pettersson, A., et al., *The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. **21**(9): p. 1497-509.
129. Li, J., et al., *PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer*. *Science*, 1997. **275**(5308): p. 1943-7.
130. Papa, A. and P.P. Pandolfi, *The PTEN-PI3K Axis in Cancer*. *Biomolecules*, 2019. **9**(4).
131. Leslie, N.R., et al., *PtdIns(3,4,5)P(3)-dependent and -independent roles for PTEN in the control of cell migration*. *Curr Biol*, 2007. **17**(2): p. 115-25.
132. Shen, W.H., et al., *Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity*. *Cell*, 2007. **128**(1): p. 157-70,

133. Liu, J., et al., *MicroRNAs that regulate PTEN as potential biomarkers in colorectal cancer: a systematic review*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2020, **146**.
134. Lotan, T.L., et al., *Analytic validation of a clinical-grade PTEN immunohistochemistry assay in prostate cancer by comparison with PTEN FISH*. Mod Pathol, 2016. **29**(8): p. 904-14.
135. Arriaga, J.M. and C. Abate-Shen, *Genetically Engineered Mouse Models of Prostate Cancer in the Postgenomic Era*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019. **9**(2).
136. Trotman, L.C., et al., *Pten dose dictates cancer progression in the prostate*. PLoS Biol, 2003. **1**(3): p. E59.
137. Reddy, E.S., V.N. Rao, and T.S. Papas, *The erg gene: a human gene related to the ets oncogene*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(17): p. 6131-5.
138. Gupta, S., et al., *FZD4 as a mediator of ERG oncogene-induced WNT signaling and epithelial-to-mesenchymal transition in human prostate cancer cells*. Cancer Res, 2010, **70**(17): p. 6735-45.
139. Abou-Ouf, H., L. Zhao, and T.A. Bismar, *ERG expression in prostate cancer: biological relevance and clinical implication*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2016. **142**: p. 1781-1793.
140. Carver, B.S., et al., *Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate*. Nat Genet, 2009. **41**(5): p. 619-24.
141. Sobecki, M., et al., *Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels*. Cancer Res, 2017. **77**(10): p. 2722-2734.
142. Urruticoechea, A., I.E. Smith, and M. Dowsett, *Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(28): p. 7212-20,
143. Wilkins, A.C., et al., *Ki67 Is an Independent Predictor of Recurrence in the Largest Randomized Trial of 3 Radiation Fractionation Schedules in Localized Prostate Cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. **101**(2): p. 309-315.

144. Berlin, A., et al., *Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis*. Urol Oncol, 2017. **35**(8): p. 499-506.
145. Zhang, A.Y., et al., *An analysis of a multiple biomarker panel to better predict prostate cancer metastasis after radical prostatectomy*. Int J Cancer, 2019. **144**(5): p. 1151-1159.
146. Tubiana, M. and A. Courdi, *Cell proliferation kinetics in human solid tumors: relation to probability of metastatic dissemination and long-term survival*. Radiother Oncol, 1989. **15**(1): p. 1-18.
147. Bogaard, M., et al., *'High proliferative cribriform prostate cancer' defines a patient subgroup with an inferior prognosis*. Histopathology, 2023. **83**(6): p. 853-869.
148. Prevention, C.f.D.C.a., *Prostate Cancer Incidence by Age and Stage at Diagnosis, United States—2001–2019*. 2023.
149. Şahin B, Ç.S., Tinay İ, Eskiçorapçı S, Aslan G, Sözen S, Ataus S, Türkeri L. , *Turkey Prostate Cancer Map 2021: Turkish Urooncology Association Prostate Cancer Database Report*. Bull Urooncol 2022, 2022: p. 21(1):1-4.
150. Steurer, S., et al., *TMPRSS2-ERG fusions are strongly linked to young patient age in low-grade prostate cancer*. Eur Urol, 2014. **66**(6): p. 978-81.
151. Song, C. and H. Chen, *Predictive significance of TMRPSS2-ERG fusion in prostate cancer: a meta-analysis*. Cancer Cell Int, 2018. **18**: p. 177.
152. Nam, R.K., et al., *Expression of TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer cells is an important prognostic factor for cancer progression*. Cancer Biology & Therapy, 2007. **6**(1): p. 40-45.
153. Yoshimoto, M., et al., *Absence of TMPRSS2:ERG fusions and PTEN losses in prostate cancer is associated with a favorable outcome*. Mod Pathol, 2008. **21**(12): p. 1451-60,
154. Sun, C., et al., *TMPRSS2-ERG fusion, a common genomic alteration in prostate cancer activates C-MYC and abrogates prostate epithelial differentiation*. Oncogene, 2008. **27**(40): p. 5348-53.

155. Setlur, S.R., et al., *Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(11): p. 815-25.
156. Yılmaz, Ö., et al., *TMPRSS2-ERG gene fusion in Turkish patients with localized prostate cancer: results of radical prostatectomy specimens*. Turk J Urol, 2016. **42**(2): p. 60-3.
157. Demichelis, F., et al., *TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort*. Oncogene, 2007. **26**(31): p. 4596-9.
158. Dong, J., et al., *TMPRSS2:ETS fusions and clinicopathologic characteristics of prostate cancer patients from Eastern China*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(7): p. 3099-103.
159. Barry, M., et al., *TMPRSS2-ERG fusion heterogeneity in multifocal prostate cancer: clinical and biologic implications*. Urology, 2007. **70**(4): p. 630-3.
160. Darnel, A.D., et al., *TMPRSS2-ERG fusion is frequently observed in Gleason pattern 3 prostate cancer in a Canadian cohort*. Cancer Biol Ther, 2009. **8**(2): p. 125-30,
161. Sboner, A., et al., *Molecular sampling of prostate cancer: a dilemma for predicting disease progression*. BMC Med Genomics, 2010, **3**: p. 8.
162. Park, K., et al., *TMPRSS2: ERG gene fusion predicts subsequent detection of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Journal of clinical oncology, 2014. **32**(3): p. 206.
163. Birol, I.E., et al., *Immunohistochemical expression of the ERG gene in prostatic adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological parameters*. Malays J Pathol, 2021. **43**(3): p. 381-388.
164. Hägglöf, C., et al., *TMPRSS2-ERG expression predicts prostate cancer survival and associates with stromal biomarkers*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e86824.

165. Schaefer, G., et al., *Distinct ERG rearrangement prevalence in prostate cancer: higher frequency in young age and in low PSA prostate cancer*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013. **16**(2): p. 132-8.
166. Wise, H.M., M.A. Hermida, and N.R. Leslie, *Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis*. Clin Sci (Lond), 2017. **131**(3): p. 197-210,
167. Yoshimoto, M., et al., *PTEN losses exhibit heterogeneity in multifocal prostatic adenocarcinoma and are associated with higher Gleason grade*. Mod Pathol, 2013. **26**(3): p. 435-47.
168. Lotan, T.L., et al., *PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(20): p. 6563-73.
169. Chaux, A., et al., *Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer*. Mod Pathol, 2012. **25**(11): p. 1543-9.
170. Picanço-Albuquerque, C.G., et al., *PTEN loss in Gleason grade 7 prostate tumors exhibits intratumoral heterogeneity and is associated with unfavorable pathological features*. Applied Cancer Research, 2019. **39**(1): p. 1.
171. Lotan, T.L., et al., *PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy*. Mod Pathol, 2015. **28**(1): p. 128-137.
172. McCall, P., et al., *Is PTEN loss associated with clinical outcome measures in human prostate cancer?* Br J Cancer, 2008. **99**(8): p. 1296-301.
173. Wang, Y. and B. Dai, *PTEN genomic deletion defines favorable prognostic biomarkers in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(4): p. 5430-7.
174. Halvorsen, O.J., S.A. Haukaas, and L.A. Akslen, *Combined loss of PTEN and p27 expression is associated with tumor cell proliferation by Ki-67 and increased risk of recurrent disease in localized prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(4): p. 1474-9.

175. Tretiakova, M.S., et al., *Prognostic value of Ki67 in localized prostate carcinoma: a multi-institutional study of >1000 prostatectomies*. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2016. **19**(3): p. 264-70,
176. Maia, R., et al., *Can we use Ki67 expression to predict prostate cancer aggressiveness?* Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2022. **49**.
177. Bengtsson, J., et al., *Correlation between ADC, ADC ratio, and Gleason Grade group in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy: Retrospective multicenter study with different MRI scanners*. Frontiers in Oncology, 2023. **13**.
178. Bajgiran, A.M., et al., *Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Ratio Versus Conventional ADC for Detecting Clinically Significant Prostate Cancer With 3-T MRI*. American Journal of Roentgenology, 2019. **213**(3): p. W134-W142.
179. Barrett, T., et al., *Ratio of Tumor to Normal Prostate Tissue Apparent Diffusion Coefficient as a Method for Quantifying DWI of the Prostate*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(6): p. W585-93.
180. Woo, S., et al., *Preoperative Evaluation of Prostate Cancer Aggressiveness: Using ADC and ADC Ratio in Determining Gleason Score*. AJR Am J Roentgenol, 2016. **207**(1): p. 114-20,
181. Boesen, L., et al., *Apparent diffusion coefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at final pathology*. J Magn Reson Imaging, 2015. **42**(2): p. 446-53.
182. Hötker, A.M., et al., *Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness by Use of the Combination of Quantitative DWI and Dynamic Contrast-Enhanced MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2016. **206**(4): p. 756-63.
183. Ma, T., et al., *Apparent diffusion coefficients in prostate cancer: correlation with molecular markers Ki-67, HIF-1 α and VEGF*. NMR in Biomedicine, 2018. **31**(3): p. e3884.
184. Switlyk, M.D., et al., *PTEN Expression in Prostate Cancer: Relationship With Clinicopathologic Features and Multiparametric MRI Findings*. American Journal of Roentgenology, 2019. **212**(6): p. 1206-1214.

185. Zhang, J., et al., *Diffusion-weighted imaging of prostate cancer on 3T MR: Relationship between apparent diffusion coefficient values and Ki-67 expression*. Acad Radiol, 2013. **20**(12): p. 1535-41.
186. Renard Penna, R., et al., *Apparent diffusion coefficient value is a strong predictor of unsuspected aggressiveness of prostate cancer before radical prostatectomy*. World J Urol, 2016. **34**(10): p. 1389-95.
187. Bae, H., et al., *Apparent diffusion coefficient value as a biomarker reflecting morphological and biological features of prostate cancer*. Int Urol Nephrol, 2014. **46**(3): p. 555-61.