

PROSTATİK ASİNER ADENOKARSİNOMDA p53 VE Bcl-2 EKSPRESYONLARI İLE Ki-67 PROLİFERASYON İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

EVALUATION OF p53 AND Bcl-2 EXPRESSION WITH Ki-67 PROLIFERATION INDEX IN PROSTATIC ACINER ADENOCARCINOMA, THEIR CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGICAL AND CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS

ŞAHAN E.*, TETİKKURT Ü.S.*, BALCI C.**, İĞDEM A.A.*, GÜLTEKİN S.E.*, ERDOĞAN N.*

* Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İSTANBUL

** Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Objectives: Prostate cancer is the most common cancer and the second leading cause of death due to cancer in men. Increasing attention is turned to molecular markers as a probable means of obtaining information about the prognostic factors in prostate cancer and its biological aggressive potential. In the present study, we assembled a series of 34 radical prostatectomy and paliative TUR specimens retrospectively. We evaluated several molecular markers, p53, Ki-67 and Bcl-2, which are known to be involved in the proliferation and cell cycle regulation, immunohistochemically. Mutations of tumor suppressor gene p53 have been found in variety of cancers, including urological neoplasms. Recently, some groups have found that focal p53 expression in the primary tumor by immunohistochemistry is predictive of cancer recurrence after radical prostatectomy. Bcl-2 is an oncogene critically involved in the apoptosis, or programmed cell death. Overexpression of bcl-2 protein by immunohistochemistry has been commonly detected in advanced hormone refractory prostate cancer. A group has shown that bcl-2 protein expression in primary prostate carcinoma is a predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy.

Material and Methods: We evaluated the association between the histopathologic prognostic factors and p 53, Ki-67 and Bcl-2 immunoreactivity statistically. Values were correlated with histopathologic parameters (Gleason tumor score, tumor amount, capsule invasion, involvement of surgical margins, seminal vesicles or lymph nodes) and with recurrence -free survival (5 year median follow-up).

Results: Our study indicates that the following results are statistically significant: a) The association of Gleason tumor score correlated with the tumor stages, b) The association of tumor recurrence correlated with tumor volume, c) The association of tumor stage correlated with p53 and Ki-67 immunoreactivity, d) The association of p53 immunoreactivity concentration correlated with tumor infiltration of seminal vesicle.

Conclusion: p53 and Ki-67 immunoreactivity and high Gleason tumor score were found to be associated with poor prognosis in prostatic aciner adenocarcinoma. Patients with high tumor volume should be followed for recurrence with short intervals. Bcl-2 immunoreactivity in prostate cancer was not associated with any of the prognostic parameter.

Key Words: Prostate, Adenocarcinoma, p53, Ki-67, Bcl-2

ÖZET

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde görülen en sık kanser olup, kansere bağlı ölümlerin ikinci sıradaki nedenidir. Son yıllarda prostat kanserindeki prognostik faktörler ile biyolojik olarak agresif potansiyelin tayininde moleküler belirleyicilerin önemi ilgi konusudur. Çalışmamızda prostat asiner adenokarsinomu tanısı ile radikal prostatektomi ve palyatif TUR yapılmış 34 olguda retrospektif olarak klinik ve histopatolojik özellikler incelenmiş;proliferasyon ve hücre siklus regülasyonu ile ilişkili olduğu bilinen p53, Bcl-2 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi immünhistokimyasal yöntemle değerlendirilmiştir. Histopatolojik prognostik faktörler ile p53, Ki-67, Bcl-2 immünreaktivite yoğunluğu arasındaki ilişki istatistiksel açıdan irdelenmiştir. Gleason skoru yüksek ve düşük gruplar arasında tümörün evreleri yönünden farklılığı; tümör rekürrensi ile tümör volümü arasındaki ilişkiyi; p53 ve Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu ile evre arasındaki ilişkiyi; p53 immünreaktivite yoğunluğu ile vezikülo seminalis infiltrasyonu arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Sonuç olarak prostatik asiner adenokarsinomda p53, Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu ve yüksek Gleason skoru kötü prognoz ile ilişkili görülmüştür. Yüksek tümör volümü saptanan olguların rekürrens açısından kısa sürelerle takibi önerilmelidir. Ancak Bcl-2 immünreaktivitesi prostatik adenokarsinomda anlamlı bir prognostik değer taşımamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat, Adenokarsinom, p53, Ki-67, Bcl-2

Dergiye Geliş Tarihi: 11.07.2002

Yayına Kabul Tarihi: 20.06.2003 (Düzeltilmiş hali ile)

GİRİŞ

Prostat kanserinde hastalığa bağlı nedenlerle ölüm oranı son 30 yılda artmıştır. Günümüzde prostat kanseri, 50 yaşını geçmiş erkeklerin % 3'ünde direkt ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır¹. İnsidansdaki artış eğiliminin, hastalığın tanısı için geliştirilen yöntemlerin ve yoğun çalışmaların neticesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Riskli yaş grubunu oluşturan popülasyonun giderek artıyor olması, unutulmaması gereken noktalardan birisidir². Prostat kanseri sık rastlanılan bir tümör olmasına rağmen, karsinogenezinin moleküler temelleri konusunda oldukça az bilgi elde edilebilmiştir³⁻⁸. Prognostik faktörleri belirlemeye yönelik yapılan çalışmalardan bazıları immünohistokimyasal yöntemle p53, Bcl-2 ekspresyonu, Ki-67 proliferasyon indeksinin belirlenmesi ve değerlendirilmesidir⁹.

p53 geni hücreSEL büyüme kontrolünü sağlayan p53 proteinini kodlar. p53 geni mutasyona uğradığında, hücreSEL büyüme ve progresyonun kontrolüne ilişkin kabiliyetini kaybeder. Böylece neoplastik gelişmeye katkıda bulunur⁹. Ki-67 hücre siklusu boyunca G1, S, G2, M1 fazlarında yer alan nükleer bir antijendir. Fakat istirahatte (Go veya erken G1 fazında) izlenmez. Ki-67 proliferasyon indeksi biyolojik agresivite ile ilişkilidir ve de çoğu karsinom olgusunda kötü prognosis ile ilişki gösterir⁹.

Bcl-2 proto-onkogeni apoptozu inhibe eden bir proteini kodlayan genidir¹⁰. Geç prostat karsinomundaki çalışmalar androjenden bağımsız dokularda Bcl-2 ekspresyonunu göstermiştir^{11,12}. Ayrıca Bcl-2 ekspresyonunun kemoterapi ve radyoterapiye rezistansı ortaya çıkardığı ve mutasyonel p53'ün varlığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür⁹.

Çalışmamızda, prostat asiner adenokarsinomu tanısı alan olgularda klinik ve histopatolojik özellikler ayrıntıları ile incelenmiş, p53, Bcl-2 ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiştir. Hastaların takibi yönünden klinik, histopatolojik parametrelerin ve bu moleküler belirleyicilerin prostat kanserindeki önemi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarında Ocak 1995-Ocak 2001 ta-

rihleri arasında prostat asiner adenokarsinomu tanısı alan 129 olgunun prostat materyali retrospektif olarak incelendi. Bunlardan tru-cut biyopsiler ve açık prostatektomi materyalleri çalışma dışı bırakıldı. On altı adet radikal prostatektomi, yedi adet palyatif transüretal rezeksiyon materyali, özel bir patoloji laboratuvarından edinilen on bir adet radikal prostatektomi materyali ile toplam otuz dört olgu çalışma kapsamına alındı. Olgulara ait klinik bilgi ve takip sonuçları üroloji kliniği arşivinden alınarak değerlendirildi. Formalin ile fikse edilen parafin blokların 4-5 mikrometre kalınlıktaki hematoksil-eozin ile boyalı kesitleri ışık mikroskopunda incelendi. Klinik ve histopatolojik faktörlerden; yaş dağılımı, tümör volümü, Gleason skoru, evre, kapsül invazyonu, vezikulo seminalis tutulumu, vasküler ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve rekürrens bulguları değerlendirildi. Tümör volümünün hesaplanmasında tamamı takibe alınmış olan radikal prostatektomi materyalinde H&E boyalı her lamda tümöre ait kısım işaretlenerek yüzde verildi, sonrasında tüm lamlardaki tümör yüzdesi toplandı, total blok sayısına bölündü. Bu yöntem (radikal prostatektomi materyalinin tamamını takibe alma ve total volüm hesaplaması) bugün rutin olarak patoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Tümör rekürrensini değerlendirilmesinde Üroloji Kliniği'ne ait protokol dikkate alındı. Erken postoperatif dönemde total PSA değeri 0.2 ng/dlt nin altında ise rezidü tümör yok olarak değerlendirildi, eğer 0.2ng/dlt'nin üzerinde ise rezidü tümör veya metastaz mevcut olarak değerlendirildi. Hastanın takiplerinde geç postoperatif dönemde total PSA değeri 0.2ng/dlt'nin üzerinde ise hastalar lokal nüks olarak değerlendirildi ve kompüterize tomografi ve kemik sintigrafisi gibi ileri tetkikler istendi. Olguların yaşları 52 ile 83 arasında değişmekte idi. Kombine Gleason skoru 6 ve altında olanlar düşük gradeli, kombine Gleason skoru 7 ve üzerinde olan olgular yüksek gradeli olarak kabul edildi¹³. Radikal prostatektomili 27 olguda mevcut bulgularla klinik evre belirlendi. Evrelendirilmede Jewett/Whitmore evreleme sistemi kullanıldı. Alt gruplar dikkate alınmadı¹⁴. İmmünohistokimyasal olarak Streptavidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks yöntemi ile p53 (D07, Neomarkers, 1/100), Ki-67 (MB67, Neomarkers, 1/30), Bcl-2 (100/D5, Neomarkers, 1/100) antikorları uygulandı. Pozitif

kontrol için daha önce p53 ve Ki-67 immünreaktivitesi saptanmış olan yüksek dereceli meme kansinoma ait tümör dokusu kesiti ve Bcl-2 immünreaktivitesi saptanmış olan tonsil dokusu kesiti kullanılmıştır. Her olguda p53 ve Ki-67 immünreaktivite yüzdesi 100 hücrede pozitif boyanmış hücre sayısı olarak hesaplandı. Bcl-2 immünreaktivitesi için boyanmanın herhangi bir derecesi pozitif kabul edildi¹⁵. İstatistiksel değerlendirmelerin tümü Windows 98 altında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 8,0 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak p53 ve Ki-67 immünreaktivite indeksleri, bcl-2 immünreaktivitesi ile Gleason skoru ve diğer histopatolojik prognostik parametreler, nüks ve progresyonla olan ilişkiler 'Pearson chi-square' ve 'Mann Whitney U Testi' ile araştırıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Klinik ve Histopatolojik Prognostik Faktörler: Laboratuvarımızda tanı konan 23 olgunun yaş dağılımı 52-83 arasında olup, ortalama yaş 64, 22±7.03 olarak bulundu. Gleason skoru 6 ve altında (düşük gradeli) 15 olgu (%44.11), Gleason skoru 7 ve üzerinde (yüksek gradeli) 19 olgu (%55.88) mevcuttu. Olguların 27'sine (%79.41) radikal prostatektomi, 7'sine (%20.58) palyatif TUR uygulanmıştı. Mevcut bulgularla radikal prostatektomi uygulanan 27 olgudan 5'i (%18.5) evre A, 8'i (%29.6) evre B, 13'ü (%48.1) evre C ve 1'i (%3.7) evre D olarak değerlendirildi.

Toplam 27 adet radikal prostatektomi materyalinden 19'unda (%70.37) kapsül invazyonu mevcuttu. 27 adet radikal prostatektomi materyalinden 6'sında (%22.2) vezikülo seminalis tutulumu mevcuttu. 27 adet radikal prostatektomi olgusundan 1'inde (%3.7) lenf nodunda metastaz mevcuttu. Toplam 34 olgudan 27'sinde (%20.58) lenfatik vasküler invazyon, 20'sinde (%58.82) perinöral invazyon izlendi.

Pozitivite *	p53	Ki-67	Bcl-2
% 0	11 (%32.35)	1 (%2.9)	9 (%26.47)
% 5 ve altında	1 (%2.9)	4 (%11.76)	0(%0)
% 6- 20	5 (%14.7)	14(%41.17)	1(%2.9)
%21- 50	3(%8.8)	11(%32.35)	10(%29.41)
%50 ve üzeri	14(%41.17)	4(%11.76)	14(%41.17)

Tablo 3. p53, Ki-67 ve Bcl-2 için pozitivite sıklık dağılımı¹⁵ (*Pozitivite yüzdesi 1000 tümör hücresinde sayılan immünreaktivite gösteren hücreler üzerinden , diğer datalar sayı olarak verilmiştir.)

27 radikal prostatektomi materyalinde olguların Gleason skoru ve evrelerine göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Gleason skoru evrelere göre farklılık göstermiş ve evreler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (ki-kare=13.80, p<0.01).

Tümörün nüksü ile tümör volümü arasındaki ilişki Tablo 2'de irdelenmiştir. Tümör nüksü ile artmış tümör volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.03, Mann Whitney U testi).

	Düşük grade*	Yüksek grade*	Toplam
Evre A	5	0	5
Evre B	5	3	8
Evre C	4	9	13
Evre D	0	1	1
Toplam	14	13	27

Tablo1. Gleason skoru ile evre arasındaki ilişki (*Gleason skoru)

Tümör volümü	Nüks negatif	Nüks pozitif	Toplam
%5 ve daha az	4		4
%5-10	3	2	5
%11-15	1		1
%21-30		3	3
%31 ve üzeri	1	2	3
Toplam	9	7	16

Tablo 2. Tümör volümü ve nüks ilişkisi (Tabloda belirtilen % değerler tamamı takibe alınmış olan radikal prostatektomi materyallerinde tümörün tamamı/total prostat volümünün % olarak ifadesidir.)

İmmünohistokimya Sonuçları: Takipli ve takibi elde edilemeyen tüm olgularda p53, Ki-67, Bcl-2 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak araştırıldı. P53 antikoru: Tümör hücrelerinin nüvesi yanında bazı epitelial benin hücre nüveleri-

p53 yüzdesi	Evre A	Evre B	Evre C	Evre D	Toplam
%0	2	3	5	0	10
%5 ve daha az	0	0	1	0	1
% 6-20	0	3	1	0	4
%21-50	0	0	1	1	2
%50nin üzeri	3	1	6	0	10
Toplam	5	7	14	1	27

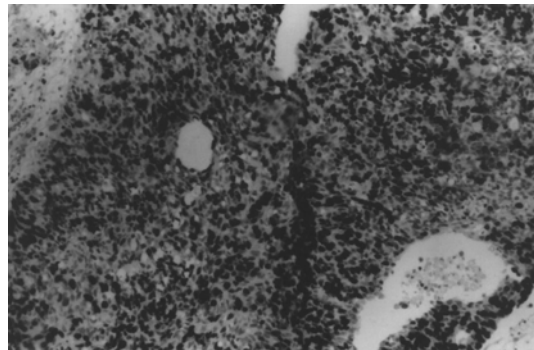
Tablo 4. Radikal prostatektomi olgularında p53 immünreaktivite yoğunluğu ile evre arasındaki ilişki irdelenmiştir.

Ki-67 yüzdesi	Evre A	Evre B	Evre C	Evre D	Toplam
% 0	0	1	0	0	1
% 5 ve daha az	3	0	1	0	4
% 6-20	2	4	8	0	14
% 21-50	0	3	3	1	7
%50nin üzeri	0	0	1	0	1
Toplam	5	8	13	1	27

Tablo 5. Radikal prostatektomi olgularında evre ile Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu arasındaki ilişki irdelenmiştir.

p53	Vezikülo seminalis infiltrasyonu negatif	Vezikülo seminalis infiltrasyonu pozitif	Toplam
%0	8	2	10
%5 ve altı	1		1
%6-20	4		4
%21-50		2	2
%50'nin üzeri	8	1	9
Toplam	22	5	27

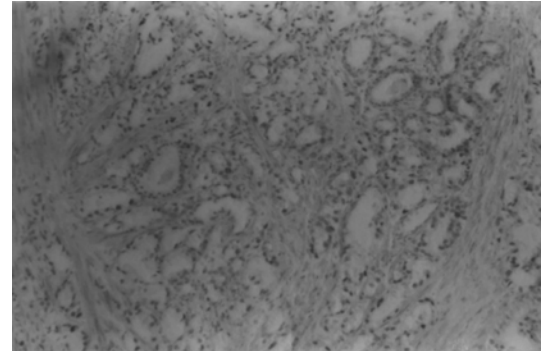
Tablo 6. Vezikülo seminalis infiltrasyonu ve p53 immünreaktivite yoğunluğu arasındaki ilişki irdelenmiştir.



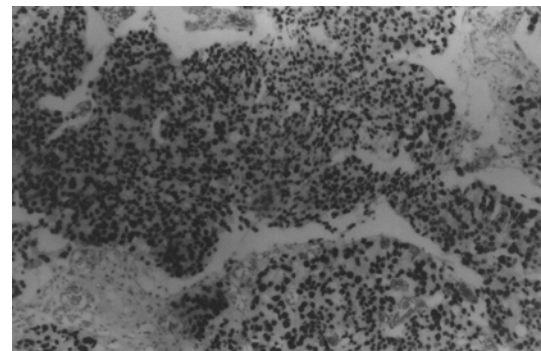
Resim 1. Gleason skoru 3+3=6 olan prostat kansinomunda p53 immünreaktivitesi (Prot No : 2425/00) (p53x10).

ni de boyadı. P53 immünreaktivite yüzdesi %0 ile %100 arasında değişmekte idi (Resim 1-2). Ki-67 antikor: Tümör hücrelerinin nüvesini boyadı. Ki-67 immünreaktivite yüzdesi %0 ile %93 arasında değişmekte idi (Resim 3-4). Bcl-2 antikor: Tümör hücrelerinin stoplazmasında pozitif idi (Resim 5-6). Bazı benin duktuslar ve len-

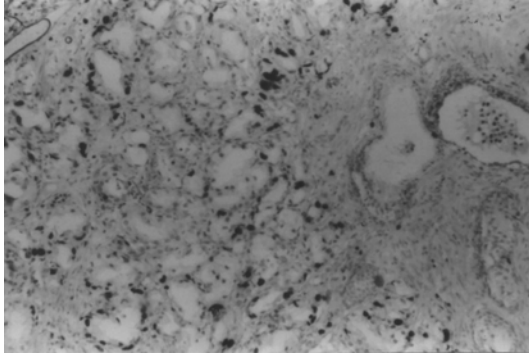
fositlerin stoplazmasında da Bcl-2 pozitivitesi izlendi. Olguların p53, Ki-67 ve Bcl-2 için immünreaktivite yüzdelere göre dağılımı Tablo-3'de verilmiştir. p53 immünreaktivitesi artan evre ile artış göstermektedir (ki-kare=26.92, p<0.05).



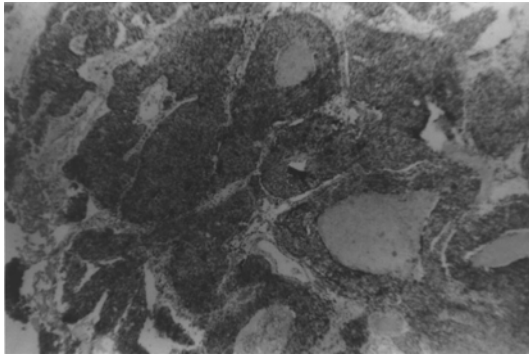
Resim 2. Gleason skoru 4+5=9 olan prostat kansinomunda p53 immünreaktivitesi (Prot No : 987/98) (p53x10).



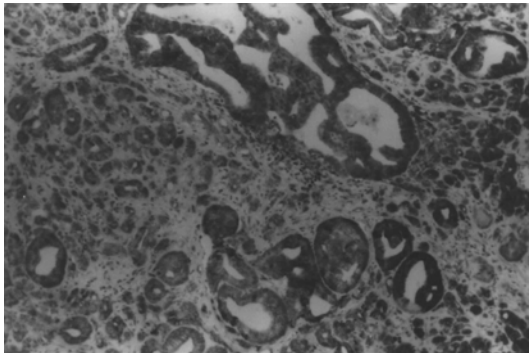
Resim 3. Gleason skoru 3+4=7 olan prostat kansinomunda Ki-67 immünreaktivitesi (Prot No : 2749/99) (Ki-67x10).



Resim 4. Gleason skoru 5+4=9 olan prostat karsinomunda Ki-67 immünreaktivitesi (Prot No : 3981/99) (Ki-67x10)



Resim 5. Gleason skoru 3+3=6 olan prostat karsinomunda Bcl-2 immünreaktivitesi (Prot No : 1842/97) (Bcl-2x10)



Resim 6. Gleason skoru 4+5=9 olan prostat karsinomunda Bcl-2 immünreaktivitesi (Prot No : 987/98) (Bcl-2x10)

Tablo 4'da Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu artan evre ile artış göstermektedir (ki-kare=32.32, $p<0.01$). Tablo 5'da vezikülo seminalis infiltrasyonu ile artmış p53 immünreaktivite yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (ki-kare=10.957, $p<0.027$) (Tablo-6).

TARTIŞMA

Prostat kanserinin artan insidansı ile birlikte, patogenezin bilinmesi ve erken yakalanmış olgularda sonucun tahmin edilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır¹⁶. Keshgegian ve ark.'nın çalışmasında korelasyon açısından kabul edilebilir histopatolojik prognostik faktörler belirlendi. Beklendiği üzere prognoz ile Gleason skoru, veziküla seminalis tutulumu ve lenf nodu tutulumu arasında kuvvetli bir ilişki izlenmiştir. Benzer şekilde kapsül invazyonu ve prognoz arasında da önemli bir ilişki izlenmiştir¹⁵. Aynı çalışmada cerrahi sınırlarda tümör varlığı ve tümör volumünün semikantitatif değeri önemli oranda prognoz ile ilişki göstermemiştir¹⁵. Çalışmamızda Gleason skoru ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut değilken, tümör volumü ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir (Tablo 2). Ayrıca Gleason skoru yüksek ve düşük olan gruplar arasında, tümörün evreleri yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 1).

Kallakury ve ark.'nın çalışmasında ve diğer çalışmalarda prostat kanserinde p53 immünreaktivite insidansı %6 ile %17 arasında değişmektedir¹³. Karşılaştırmada kolorektal kanserlerin %50'sinde p53 overekspresyonu, meme kanserlerinin %20-50'sinde ve akciğer kanserlerinin %43'ünde p53 overekspresyonu izlenmiştir¹³. Prostat kanserinde daha düşük p53 prevalansı; kolorektal ve meme kanseri ile karşılaştırıldığında, 17p13'deki p53 loküsünün yanındaki veya üzerindeki daha düşük orandaki allelik kaybı düşündürmüştür. Soini ve ark. düşük insidansın prostatik tümörlerin hormonal sensitivitesi ile ilişkili olabileceğini doğrulamıştır. Meme kanserinde pozitif östrojen reseptör durumu ile p53 pozitifitesinin ters ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³. Prostat kanserine dair retrospektif bir çalışmada Visakorpi ve ark. P53 immünreaktivitesini en çok yüksek dereceli tümörlerde izlemiştir ki bunlar DNA ploidi ve yüksek hücresel proliferasyon oranı ile ilişkilidir¹³. Thomas ve ark. çalışmasında p53 pozitif tümörlerde, daha yüksek Gleason skor varlığını ve kısa sürede progresyon olduğunu göstermişlerdir^{16,17}. Çalışmada p53 immünreaktivitesi gösteren tümörlerin (G2+) mitozda bulunan hücre sayısının daha fazla olduğunu ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁶. Bu sonuçlar Visakorpi ve ark.'nın

(1992) bulgularını desteklemektedir. Visakorpi ve ark. CM1 (p53'ün poliklonal antikoru) ile kuvvetli boyanmanın yüksek hücre proliferasyonu, kısa sürede progresyon ve azalmış sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir^{13,16-19, 20}. Çalışmamızda p53 immünreaktivitesi ile Gleason skoru yüksek ve düşük dereceli tümörler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vezikülo seminalis infiltrasyonu ile p53 immünreaktivite yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 6). Visakorpi ve ark., Soini ve ark., kendi vakalarında benin epitelyal hücrelerde p53 overekspresyonu izlemediler. Kallakury ve ark.'nın çalışmasındaki gözlem, tümöre komşu benin prostatik hücrelerde, fokal intermediate şiddetteki p53 immünreaktivitesi ve benin hiperplazi bulunan, malinite içermeyen vakalarda benin prostatik glandlarda fokal nükleer p53 immünreaktivitesi varlığıdır¹³. Biz de çalışmamızda glandların bazal hücrelerinde ve hiperplastik glandların bazal hücrelerinde p53 antikoru ile seyrek nükleer boyanma izledik. Stapleton ve ark.'nın çok sayıda erkek hasta kullanılarak yapılan çalışmasında p53 immünreaktivitesinin, tümörün histolojik derecesinden bağımsız olarak, hastalık rekürrensının prediktif belirleyicisi olduğunu ortaya koymuşlardır¹⁹. Diğer çalışma grupları da p53'ün prostat kanserinde nüks açısından önemli bir prediktör olduğunu bulmuşlardır. Onlara göre p53 anormallikleri tümör büyümesi ve metastatik progresyon ile ilişkilidir. Prostat kanserinde evre arttıkça p53 immünpozitif kanserli hücre sayısı da artar¹⁹. Çalışmamızda ise nüks varlığı ile p53 immünreaktivite yoğunluğu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna rağmen p53 immünreaktivite yoğunluğu ile tümörlerin evresi bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Bir tümörün en önemli karakteristiği büyüme potansiyelidir. MIB-1, Ki-67 Ag'in rekombinant kısımları için monoklonal bir antikordur¹⁷. Ki-67 ekspresyonu biyolojik agresivite ile ilişkilidir ve çoğu kanser vakasında prognoz ile ilişkilidir. Proliferatif indeks ne kadar yüksek ise kanser o kadar agresifdir. Benin prostat hiperplazisi ve prostat kanserinde rapor edilen ortalama Ki-67 indeksleri istatistiksel olarak önemli farklılık göstermektedir¹⁷. Buna rağmen Ki-67 antijen ekspresyonu ile progresyon zamanı, me-

tastaz durumu ve tümör volümü arasında önemli oranda ilişki bulunmuştur¹⁷. Moul ve ark. çalışmasında, Ki-67 Ag ekspresyonu yapan tümörlerde pozitif nüve oranı ölçülmüş ve MIB-1 skoru tayin edilmiştir. PSA, evre, yaş, histolojik derece ve serolojik rekürrensle korelasyonu açısından analiz edilmiştir. Yüksek MIB-1 skoru ile yüksek nükleer derece, Gleason skoru ve patolojik evre arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Yüksek MIB-1 skorlu hastalar erken progresyon göstermiştir. Beş yıllık nüks olmaksızın sağkalım süresi oranı daha düşük (%44) bulunmuş, düşük MIB-1 skorlu olanlarda ise daha yüksek bulunmuştur (%71)¹⁷. Evre açısından kontrolde yüksek MIB-1 skoru olan, organ sınırlı hastalar, düşük MIB-1 skoru olanlara göre daha düşük 5 yıllık hastalısız sağ kalım süresi (%68) göstermiştir¹⁷. Çalışmamızda olgularda Ki-67 immünreaktivite yüzdesi %0 ile %93 arasında değişmektedir. Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu ile Gleason skoru yüksek ve düşük olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p=0.085) izlenmemiştir. Çalışmamızda Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu ile tümörlerin evresi bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 5). Son zamanlarda radikal prostatektomi ile tedavi edilmiş lokalize prostat kanserli hastalardan oluşan geniş bir seride Ki-67 immünreaktivitesi hastalık nüksü ile kuvvetle korelasyon göstermektedir^{19,21}. Çalışmamızda rekürrens varlığı ile Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlarımız olgu sayısının az olmasına ve kısa süreli takibe bağlı olabilir.

Moul ve ark. 1996 yılında, radikal prostatektomi sonrası PSA nüksünü önceden tahmin etmeye yönelik Bcl-2 ekspresyonunu analiz eden ilk çalışmayı yayınlamıştır. Daha önce de not edildiği gibi, bu çalışmadaki 175 cerrahi takipli hasta (ortalama 5 yıl süre ile) hem p53'ün, hem Bcl-2'nin rekürrens açısından bağımsız prediktörler olduğunu ortaya koymuştur. Bcl-2 overekspresyonu p53 ekspresyonuna göre daha düşük sıklık göstermiştir. Yalnızca 47/175 hasta (%27) prostatektomi materyallerinde Bcl-2 ekspresyonu göstermişlerdir. Buna rağmen nüks oranı %67 (47 erkekte 5 yıl süre içinde) olarak izlenmiştir¹⁷. Bauer ve ark.'nın 1996 yılında yayınlanmış çalışmasında en önemli bulgu; klinik olarak lokalize prostat karsinomu için radikal prostatektomi ya-

pılmış hastalarda, primer tümörde p53 ve Bcl-2 proteinlerinin aşırı ekspresyonu, hastaliksız sağkalım süresi için bağımsız prognostik göstergelerdir. Tek başına Bcl-2 overekspresyonu, klinik olarak lokalize prostat kanserinde relatif olarak düşük sıklık göstermektedir (%26.9). Buna rağmen immünohistokimyasal yöntemle tespit edildiğinde hastalık nüksü için kötü prognozu düşündürmektedir. 5 yıllık nüks oranı Bcl-2 pozitif hastalarda (%67.0), Bcl-2 negatif hastalara göre (%30.7) önemli oranda yüksektir²². Çok sayıda çalışmada Bcl-2 overekspresyonu hormondan bağımsız prostat kanseri ve nüks ile ilişkilidir^{22,23}. Oysa akciğer ve meme kanserinde iyi prognoz ile ilişkilidir²³. Çalışmamızda Bcl-2 boyanma yoğunluğu ile tümörün evresi, vezikülo seminalis infiltrasyonu, Gleason skoru, nüks varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Diğer taraftan yapılmış birçok çalışmada; yüksek MIB-1 proliferasyon oranı ve Bcl-2 overekspresyonu hastaliksız sağkalım süresinin kısalması ile ilişkilidir. Yalnızca tek başına değerlendirildiklerinde değil, aynı zamanda Gleason tümör skoru ve vezikülo seminalis tutulumu gibi çoğu histopatolojik faktörlerle ilişkili modellerde de korrele oldukları ileri sürülmüştür¹⁵. Keshgegian ve ark.'nın çalışmasında Bcl-2 herhangi bir histopatolojik parametre ile ilişkili değildir. Çok sayıda çalışma bu moleküler belirleyicilerin birisi ile, bir veya daha fazla histopatolojik parametre arasında ilişki göstermiştir. Fakat bu konuda literatürde bir konsensus oluşmamıştır¹⁵. Keshgegian ve ark.'nın çalışmasında Bcl-2 multideğişken analizde, bizim çalışmamızda da olduğu gibi ek prognostik katkı vermemiştir¹⁵. Huang ve ark. tarafından yapılan çalışma ilginçtir. Bu çalışmada Bcl-2 ekspresyonu radyasyon sonrası nüksü tahmin eder ve de p53'e göre daha iyi bir radyasyon sensitif biyolojik belirleyici olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda bu tür bir araştırma yapılmamıştır⁹.

SONUÇ

Prostatik asiner adenokarsinomda p53 ve Ki-67 immünreaktivite yoğunluğu ve yüksek Gleason skoru kötü prognoz ile ilişkili görülmüştür. Prognostik parametre olarak değerlendirilip, gerektiğinde seçilmiş olgularda kullanılabilir. Yüksek tümör volümü saptanan olguların rekür-

rens açısından kısa sürelerle takibi önerilmelidir. Ancak çalışmamızda, Bcl-2 immünreaktivitesinin prostatik asiner adenokarsinomda anlamlı bir değer taşımadığını saptamış bulunuyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- **Isaacs W, Freije D, Isaacs S, Walsh P:** Genetic predisposition to prostate cancer. *Prospectives* vol 6: No 3, 1996.
- 2- **Yeşil Y:** Prostat kanserinde biyopsi bulgularının ekstraprostatik yayılımla ilişkisi. Uzmanlık tezi. TEAH Üroloji Kliniği. İstanbul, 2000.
- 3- **Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds):** Prostate, The Male Genital Tract. Chapter 23. In Robbins Pathologic Basis of Disease (6th ed). WB Saunders Company, United States of America ss 1024-1033, 1999
- 4- **Damjanov I, Linder J:** Male Reproductive System. Chapter 67. In: Damjanov I (eds) Anderson's Pathology (10th ed). Mosby, St. Louis ss 2197-2219, 1990.
- 5- **Foster CS, Mc Loughlin S, Bashir I:** Markers of the metastatic fenotip in prostate cancer. *Hum Pathol* 23: 381-394, 1992.
- 6- **Gaox, Porter AT, Gripton DJ:** Diagnostic and prognostic markers for human prostate cancer. *The Prostate* 31: 264-281, 1997.
- 7- **Peterson RD:** Prostate and seminal vesicle. In Peterson RO (eds) Urologic Pathology (2nd ed). JB Lippincott Company, Philadelphia 603-634, 1992.
- 8- **Rosai J:** Male Reproductive System. Chapter 18. In: Rosai J (eds) Ackerman's Surgical Pathology (8th ed). Mosby, St: Louis ss 1221-1256, 1996.
- 9- **Moul Judd W:** Angiogenesis, p53, bcl-2, Ki-67 in the progression of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 35: 399-407, 1999.
- 10- **Hockenbury D, Nunez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ:** Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 348: 334, 1990.
- 11- **Colombel M, Olsson CA, Ng PY, Buttyan R:** Hormone regulated apoptosis results from re-entry of differentiated prostate cells onto a defective cell cycle. *Cancer Res* 52: 4313, 1992.
- 12- **Colombel M, Symmans F, Gil S, O'toole KM, Chopin D, Benson MM, Olsson CA, Vorsmyer S, Battyou R:** Detection of the apoptosis-suppressing onco-protein bcl-2 in hormone refractory prostate cancers. *Am J Pathol* 143:390-400, 1993.
- 13- **Kallakury Bhaskar VS, Jamees F, Jeffrey SR, Fisheer Hugh AG, Figge Helen L, Pharm D and Jennings Timothy A:** Association of p53 immunoreactivity with high Gleason tumor grade

- in prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 25: 92-97, 1994.
- 14- **Murphy William M(eds):** Disease of the prostate gland and seminal vesicle Chapter Male Genital Tract. In: *Urological Pathology* (2nd ed). WB Saunders Company USA ss 181-230, 1997.
 - 15- **Keshgegian Albert A, Elaine J and Cnaan A:** Bcl-2 oncoprotein positivity and high MIB-1 (Ki-67) proliferative rate are independent predictive markers for recurrence in prostate carcinoma. *Am J Clin Pathol* 110: 443-449, 1998.
 - 16- **Thomas DJ, Robbinson M, King P, Hasan T, Charlton R, Martin J, Carr TW and Neal DE:** p53 expression and clinical outcome in prostate cancer. *British Journal of Urology* 72:778-781, 1993.
 - 17- **Bower John J, Sesterhenn Isabell A, Mostofi FK, Mclead David G, Shiv S and Moul Judd W:** Protein expression of p53, bcl-2 and Ki-67 (MIB1) as prognostic biomarkers in patients with surgically treated, clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology*. Oct vol 156: 1511-1516, 1996.
 - 18- **Munshi A, Byrne P, Ramesh R, Freeman SM, Marrogi AJ.** p53 molecule as a prognostic marker in human malignencies. *J La State Med Soc* Apr 150(4):175-8, 1998.
 - 19- **Stapleton AM, Zbell P, Kaattan MW, Yang G, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC:** Assessment of the biologic markers p53, Ki-67 and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma recurrence after surgery. *Cancer Jan* 82(1): 168-75, 1998.
 - 20- **Thompson SJ, Meellon KK, Charlton RG, Marsh C, Robinson M, Neal DE:** p53 and Ki-67 immunoreactivity in human prostate cancer and benign hyperplasia. *Br J Urol Jun* 69(6): 609-13, 1992.
 - 21- **Mc Loughlin J, Foster CS, Price P, Gordon W and Abel PD:** Evaluation of Ki-67 monoclonal antibody as prognostic indicator for prostate carcinoma. *British Journal of Urology* 72: 92-97, 1993.
 - 22- **Bauer John J, Sesterhenn Isabel A, Mostofi FK, Mc Leod David G, Shiv S and Moul Judd W:** Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* Oct vol 156: 1511-1516, 1996.
 - 23- **Lu QL, Abel P, Foster CS, Lalani EN:** Bcl-2 role in epithelial differentiation and oncogenesis. *Hum Pathol, Feb* 27(2): 102-10, 1996.