

PROSTAT KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK ÖLÇÜTLERİ İLE NEOANJİYOJENEZİS İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

EVALUATION OF HISTOPATHOLOGIC PARAMETERS AND NEOANGIOGENESIS IN PROSTATE CARCINOMA

Mehtap ÇETİNEL*, Güliz ÖZKÖK**, Türkan GÜNAY***, Hakan POSTACI**

* İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, İZMİR

** S.B. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, İZMİR

*** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İZMİR

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer among men in world. Primary options for treatment include observation only, hormonal ablation, radiation therapy, and radical prostatectomy. Prostate carcinoma detection has been increased with the use of prostate specific antigen. Successful attempts were made to establish useful prognostic factors for the outcome of prostate carcinoma, like TNM stage, Gleason's grade and serum PSA level. However despite current clinical, serologic and radiologic evaluation of patients, as many as %30 of patients, are found to have disease that has penetrated the capsule and/or seminal vesicles on final pathologic analysis after radical prostatectomy. Various new prognostic factors that have been suggested to provide additional prognostic information include proliferative activity, overexpression of the apoptosis-inhibiting oncogene Bcl-2, neoangiogenesis and inactivation of the P53 tumor suppressor gene. Few data are available on the histological characteristics relating to the treatment of prostate carcinoma. Angiogenesis, the formation of new blood vessels, has been suggested to provide important prognostic information in prostate cancer. The goal of this study was to evaluate of histopathologic parameters and neoangiogenesis in men undergoing radical prostatectomy.

Materials and Methods: We analyzed between 1996 and 2002, 40 consecutive patients with prostate cancer who underwent lymphadenectomy and radical prostatectomy. The patients who qualified for the study had a preoperative serum PSA level, age, preoperative histologic grade according to the Gleason histological scoring system and the other prognostic histopathologic parameters (surgical margin of resection, extraprostatic extent of cancer, lymph node metastases and seminal vesicle involvement) and microvascular density (MVD) in RP. Cases were categorized into groups of s-PSA≤4 ng/ml, 4.1-10, 10.1-20 and greater than 20. All prostate biopsies were reviewed and Gleason score, percent cores positive for carcinoma, and perineural invasion were recorded for each specimen. Positive surgical margins were those showing tumor in the shave bladder neck tissues, in distal urethral shave tissues, or in the inked edges of the remaining portions of the RP. Seminal vesicle invasion was defined as infiltration of the muscular coat of one or both seminal vesicle. Invasion of the periprostatic soft tissue was defined extraprostatic extension. Lymph node involvement, if the pelvic lymph nodes were involved with cancer. The hematoxylin-and-eosin- stained slides (needle biopsy and radical prostatectomy) were examined, and the tumors were graded by assigning both a primary and secondary Gleason score. A single representative block from each prostatectomy was selected and 3 micron thick sections were used for the CD 34 immunostaining. CD 34, a myeloid progenitor cell antigen also present in endothelial cells, is detectable in all types of endothelium. The monoclonal antibody to CD 34 reacts with endothelium of arteries and venules, and has been found to stain more intensely with capillary endothelium. Microvascularity density quantification was performed using CD 34 antigen immunohistochemistry as previously defined. All slides were evaluated for immunostaining in a blinded fashion without any clinicopathologic data. The immunoreactivity was evaluated at 400x magnification and 10 most vascular areas were assessed. Any positive cell or cell cluster, clearly separate from adjacent microvessels, tumour cells and other connective tissue elements, was considered a single, countable microvessel. Microvessel density was then recorded as the mean of 10 high power fields. We used the Pearson correlation, test, chi-square test and Mann-Whitney U test for statistic analysis.

Results: The mean age was 65.5 years (range, 57-73). Serum PSA ranged from 2-58 ng/ml. The mean Microvessel Density for CD 34 ranged from a minimum of 28 to a maximum of 180. We were able to demonstrate a high degree of correlation between microvascularity in radical prostatectomy and that in the corresponding involvement seminal vesicle and ekstraprostatic extension. MVD was not significantly associated with Gleason grade in RP specimens in this study.

Dergiyeye Geliş Tarihi: 08.06.2005

Yayına Kabul Tarihi: 03.03.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

Conclusion: Angiogenesis is essential for tumor growth and metastasis and has been proposed as a marker for tumor aggressiveness in several cancers. Angiogenic factors can be secreted by tumor cells, inflammatory cells and stromal cells. Histological evaluation of MVD in prostatic adenocarcinomas may improve the prediction of involvement of seminal vesicle and surgical margins. Additional data defining the positive predictive value of MVD and its relationship to other preoperative and postoperative parameters can provide a useful addition to our staging procedures. Obviously a larger series of cases may provide information that could help predicting the effectiveness of therapy in a particular patient.

Key words: Prostate carcinoma, neoangiogenesis, CD34

ÖZET

Prostat karsinomu (PK) erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Tedavi için başlıca seçenekler sadece hormonal ablasyon, radyoterapi ve radikal prostatektomidir. PK'nin erken saptanması Prostat spesifik antijen (PSA) ölçümleri ile artmıştır. TNM evresi, Gleason grade ve serum PSA'sı gibi PK'nin gidişi için kullanılan prognostik faktörler başarı ile kullanılmaktadır. Ancak klinik, serolojik ve radyolojik değerlendirmelere rağmen hastaların %30'unda radikal prostatektomide (RP) vezikula seminalis ve kapsül tutulumu saptanır. Proliferatif aktivite, BCL-2'nin ekspresyonu, p53 inaktivasyonu, neoanjiyojenesis gibi yeni prognostik faktörler ek bilgiler sağlar. Prostat karsinomunun tedavisi ile ilişkili histolojik özellikler ile ilgili çok az kullanılabilir veri vardır. Anjiyojenesis yani yeni damar oluşumunun prostat karsinomunda önemli prognostik bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı RP'de histopatolojik özellikler ve neoanjiyojenesis arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

1996-2002 yılları arasında lenfadenektomi ve RP yapılan 40 PK olgusu incelendi. Olgular, ameliyat öncesi serum PSA düzeyleri, yaş, Gleason'a göre ameliyat öncesi histoloji dereceleri ile RP'de diğer histopatolojik ölçütler (rezeksiyon cerrahi sınırları, ekstraprostatik yayım, lenf nodu metastazi, vezikula seminalis tutulumu) ve mikrovasküler dansite açısından sınıflandı. Olgular serum PSA düzeyleri ≤ 4 ng/ml, 4.1-10, 10.1-20, 20'nin üstü olarak gruplandı. Tüm prostat biyopsileri tekrar değerlendirildi ve her örnekte Gleason skor, karsinom içeren alanın % değeri ve perinöral invazyon araştırıldı. RP'de mesane boynu ve distal üretradan tıraşlama ile alınan örneklerde ve çini ile boyalı diğer alanlarda tümör görüldüğünde pozitif cerrahi sınır olarak kabul edildi. Vezikula seminalis tutulumu bir veya iki taraflı kas tabakası infiltrasyonu olarak tanımlandı. Periprostatik yumuşak doku invazyonu ekstraprostatik yayım olarak tanımlandı. Lenf nodu tutulumu pelvik lenf nodlarında tümör varlığı olarak tanımlandı. Hematoksin-eozin boyalı preparatlar (iğne biyopsi ve RP) değerlendirildi ve tümörler primer-sekonder Gleason skorlarına göre derecelendirildi. Her RP'den tek tanımlayıcı blok seçildi ve 3 mikron kalınlığında kesitlere CD 34 immün boyası uygulandı. CD 34 bir miyeloid progenitor hücre antijenidir ve tüm endotelial hücrelerde saptanabilir. CD 34 monoklonal antikoru arter ve venlerin endoteli ile reaksiyon gösterir ve kapiller endotelinde çok yoğun bulunur. Mikrovasküler dansite sayımı CD 34 antijeni kullanılarak yapıldı. İmmün boyama yapılan tüm örnekler herhangi bir klinikopatolojik bilgi olmaksızın değerlendirildi. İmmünreaktivite x400 büyütmede değerlendirildi ve 10 yoğun damarlı alan sayıldı. Komşu mikrodamarlardan, tümör hücrelerinden ve bağ doku elemanlarından açıkça ayrı pozitif boyanan herhangi bir hücre veya hücre kümesi tek, sayılabilir damar olarak kabul edildi. Mikrodamar yoğunluğu 10 büyük büyütme alanının ortalaması olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz için Pearson korelasyon, ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Ortalama yaş 65.5 (57-73) idi. Serum PSA değerleri 2-58 arasında bulundu. Mikrovasküler dansite ortalaması en az 28, en fazla 180 sayıldı. Mikrovasküler dansite ile ekstraprostatik yayım ve seminal veziküllerin tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. RP'de Mikrovasküler dansite ve Gleason skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Anjiyojenesis tümör büyümesi ve matastazi için esastır ve bazı kanserlerde tümör saldırganlığının bir göstergesi olarak önerilmektedir. Anjiyojenik faktörler tümör hücreleri, yangı hücreleri ve stromal hücreler tarafından salınır. PK'de mikrovasküler dansitenin (MVD) değerlendirilmesi cerrahi sınırların ve vezikula seminalislerin tutulumu hakkında öngörü sağlayabilir. MVD'nin pozitif prediktif değeri ve bunun ameliyat öncesi ve sonrası ölçütlerle ilişkisine dair başka çalışmalar evreleme prosedürlerine kullanılabilir bilgiler sağlayabilir. Daha geniş serili çalışmalar özel hastaların tedavisinin etkinliğine dair bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat karsinomu, neoanjiyojenesis, CD34

GİRİŞ

Prostat karsinomu (PK) günümüzde erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve kanserden ölüm nedenleri arasında 2. sıradadır. PK'nin erken tanısı, PSA ölçümünün kullanılması ile artmıştır.

Günümüzde erken tanı sıklığının artışının yanı sıra TNM evresi, Gleason grade, serum PSA düzeyleri gibi PK seyrini gösteren prognostik faktörler kullanılmaktadır. Ancak PK'nin biyolojik davranışının çeşitliliği ve terapötik yaklaşımların agresivite

üzerindeki etkisi nedeni ile DNA ploidi, proliferatif aktivite, apoptozu inhibe eden onkojen BCL-2'nin overekspresyonu, p53 tümör supresör geninin inaktivasyonu, neoangiyojenesis, hücre adhezyon molekülleri, androjen reseptörleri, onkojenler gibi başka prognostik markerların saptanması ve tanımlanması gerekmıştır.

Bu çalışmada prognostik histopatolojik ölçütler ile neoangiyojenesis arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda 1996-2002 yılları arasında PK tanısı konan 87 radikal prostatektomi (RP) hastası arasından PSA değerleri bilinen, biyopsi ve lenf düğümü eksizyonu yapılmış olan 40 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların biyopsi ve RP'lerinin hematoksilen eozin (HE) kesitleri önceki tanı ve yorumlarından bağımsız tekrar değerlendirildi. Hasta yaşı, PSA düzeyleri, Gleason grade, nöral invazyon, ekstraprostatik yayım (EPY), cerrahi sınırlar, vezikula seminalis tutulumu, lenf düğümü metastazı açısından incelendi. Ameliyat öncesi klinik evre, tümör volümü ve boyutları kayıtlarımızda olmadığı için değerlendirilemedi. PSA değerleri 4 ng/ml ve altı, 4.1-10 ng/ml, 10.1-20 ng/ml ve 20 ng/ml ve üstü olarak 4 ayrı gruba ayrıldı. Olgular Gleason skoru ile sınıflandı ve kombine Gleason skor 2-4, 5-6, 7, 8-10 olmak üzere iyi, orta, iyi-orta arası ve kötü diferansiye olarak 4 gruba ayrıldı.

RP örneklerinde her olguda en yüksek grade'e sahip tümör alanına ait bir blokta immunohistokimyasal yöntemle CD 34 çalışıldı ve en yoğun damarlanma gösteren 10 ayrı alanda (hot spot yöntemi-x400) komşu damarlardan, tümör hücrelerinden ve bağlayıcı doku elemanlarından açıkça ayrı şekilde pozitif boyanan endotel hücreleri ve hücre kümeleri tek olarak sayıldı. Olguların 10 ayrı alanında damar sayıları (mikrovasküler dansite-MVD) bulundu ve ortalama değerleri saptandı. Immunohistokimyasal yöntemle CD34 antikoru (Neomarkers) immün peroksidaz tekniği ile uygulandı. Selim dokulardaki büyük damarlar internal pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Veriler SPSS for Windows 11.01 istatistik programında değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde ölçümle belirlenen histopatolojik parametrelerin ilişkisini araştırmada Pearson korelasyon analizi,

evrelerle kötü prognostik ölçütlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, MVD ile kötü prognostik ölçütlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 olgunun yaş ortalaması 65.5±4.7 (57-73) idi.

Olguların ameliyat öncesi PSA değerleri ortalama 9.0 ng/ml olup 2-58 ng/ml arasında değişmekteydi. Olguların %56.4'ünün 4.1-10.9 arasında iken %5.2'sinde 4 ng/ml'nin altında olduğu görüldü. Bir olguda PSA değeri öğrenilemedi. PSA değerleri ile biyopsi Gleason skor ve RP'de Gleason skor arasında ilişki saptanmadı (p>0.005). PSA değerleri ile prostatektomide ekstraprostatik yayım, vezikula seminalis tutulumu, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, nöral invazyon, lenf düğümü metastazı, patolojik evre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.005). PSA ile MVD arasında ise anlamlı ilişki saptandı (p=0.001).

İncelenen 40 olgunun 2'sinde biyopsi yetersiz olarak değerlendirildi. Tümör saptanmayan 3 biyopsinin 2'sinde düşük dereceli prostatik intraepitelial neoplazi, 1'inde olağan gland yapıları izlendi. Tümör saptanmayan biyopsi olgularında klinik malinite tanısı nedeni ile RP uygulandığı düşünüldü. Bu 5 olguda PSA değerleri 6-12.5 arasında değişiyordu ve prostatektomide toplam Gleason skorları 3 olguda 7, 2 olguda 8 idi. Tümör saptanan biyopsilerde primer ve sekonder skor 2 görülmezken en yaygın saptanan skor 3 idi. Biyopsi örneklerinin %57.1'i skor 5-6 grubuna aitti. Perinöral-nöral invazyon 4 olguda (%10.5), ekstraprostatik yayım 1 olguda (%2.6) saptandı.

Prostatektomi gereçlerinde incelenen histopatolojik ölçütler; Gleason skor, EPY, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, vezikula seminalis tutulumu, nöral invazyon, lenf düğümü metastazı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1, 2). Çalışmamızda prostatektomi skor grupları ile EPY, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, nöral invazyon, lenf düğümü metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Vezikula seminalis tutulumu arasında ise anlamlı ilişki saptanmış olup skor 5-6 grubunda vezikula seminalis tutulumu istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0.002).

CD34 immün boyamasında selim dokulardaki damarlar pozitif kontrol olarak kullanıldı (Resim

1). En yoğun damarlanma izlenen alanlar (hot spot yöntemi) değerlendirildi (Resim 2). Çalışmamızda olguların MVD ortalama değerleri 28-180 arasında, maksimum değerleri 35-218 arasında, minimum değerleri 18-141 arasında değişiyordu. Olguların ortalama damar sayıları 90 ve altı ile 90 ve üstü değerler olarak 2 gruba ayrıldı. Gleason skorlarına ve histopatolojik ölçütlerine göre damar sayıları dağılımı Tablo 3 ve 4'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Radikal prostatektomi gereçlerinde Gleason skor dağılımı

Gleason Skor	Sayı	%
5-6	16	40,0
7	14	35,5
8-10	10	25,0
Toplam	40	100

*Prostatektomi gereçlerinde en yüksek skor 9 idi ve 5 olguda saptandı. 8 olguda sekonder skor 2 olarak değerlendirildi. 32 olguda primer ve skonder skorlar farklı değerlere sahipti.

Tablo 2. Radikal prostatektomi gereçlerinin özellikleri

Özellikler (n=40)	Var		Yok	
	Sayı	%	Sayı	%
Ekstraprostatik Yayım	10	25,0	30	75,0
Cerrahi Sınırdaki Tümör Varlığı	11	27,5	29	72,5
Veziküla Seminalis Tutulumu	10	25,0	30	75,0
Lenf Düğümü Metastazı	2	5,0	38	95,0
Nöral İnvazyon	28	70,0	12	30,0

*Veziküla seminalis tutulumu %25, lenf düğümü metastazı %5 oranında saptandı. Lenf düğümü metastazı 2 olguda toplam 4 adet lenf düğümünde görüldü.

Tablo 3. Prostatektomi skorlarına göre damar sayılarının dağılımı

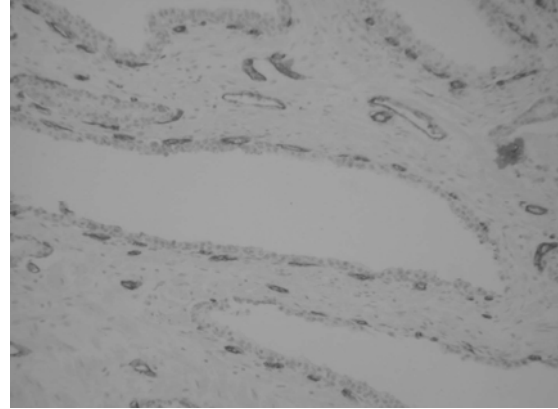
Gleason skor	Mikrovasküler dansite					
	90 ve altı		90'ın üstü		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
5-6	15	88,2	2	11,8	17	100
7	9	69,2	4	30,8	13	100
8-10	5	50,0	5	50,0	10	100

*Çalışmada damar sayılarının Gleason skorları ile birlikte artış gösterdiği izlendi.

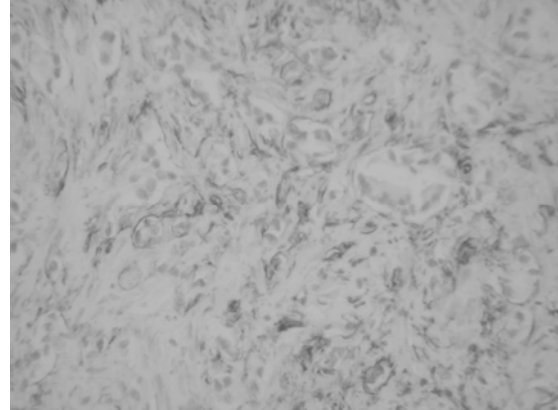
Çalışmada MVD ile EPY (p=0.006) ve veziküla seminalis tutulumu (p=0.008) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

TARTIŞMA

Prostat karsinomu erkekte en sık görülen malignite olup karsinomla ilişkili ölümlerin akciğer karsinomundan sonra 2. sıradaki nedenidir¹⁻⁸.



Resim 1. CD34 immün boyamasında selim dokulardaki damarlar



Resim 2. CD34 immün boyamasında en yoğun damarlanma izlenen alanlar

Çalışmamızdaki olguların ortalama yaşı 64,5'tir. PSA taramaları ile 40-55 yaş arasında tanı alan olgularda artış bildirilmekle birlikte çalışmamızdaki olguların çoğu 70'li yaşlarda idi.

Çalışmamızda PSA ile MVD arasında anlamlı ilişki saptanmış olması (p=0.001) önemlidir. Serum PSA konsantrasyonunun biyopside Gleason skor ve tümör yüzdesi kombinasyonunun RP'de kapsüler perforasyon ve veziküla seminalis tutulumu için iyi gösterge olduğu, EPY ve volümle ilişkisi, yüksek PSA düzeylerinin yüksek patolojik evre, pozitif cerrahi sınırlar ve grade ile ilişkisi bildirilmektedir⁹⁻¹². Literatürde Taille ve arkadaşlarının CD31 ve CD34 antijenleri ile saptadığı MVD değerleri istatistiksel olarak evre 3 hastalık ile iliş-

Tablo 4. Olguların prostatektomi ölçütleri ve damar sayılarına göre dağılımı

	Ortalama Damar Sayıları						P
	90 ve altı		90 üstü		Toplam sayı (%)	Toplam n (%)	
	Sayı	%	Sayı	%			
Ekstra Prostatik Yayım	5	50.0	5	50.0	10	100	0,006
Vesikülo Seminalis Tutulumu	4	40.0	6	60.0	10	100	0,008
Cerrahi Sınırdaki Tümör	6	54,5	5	45,5	11	100	0,122
Nöral İnvazyon	19	68	9	32	28	100	0,275
Lenf Düğümü Metastazi			2	100	2	100	0,071

*Çalışmada damar sayıları ile EPY ve veziküla seminalis tutulumu arasında anlamlı ilişki saptandı. Damar sayıları ile cerrahi sınırdaki tümör varlığı, nöral invazyon ve lenf düğümü metastazi arasında ilişki bulunmadı.

kili, CD34 ile saptanan MVD değeri ise PSA nüksünün bağımsız göstergesi olarak bulunmuştur¹³. Halvorsen ve ark. ise F8 ile 104 klinik yerleşimli prostat karsinomu olgusunda MVD'yi PSA nüksünün bağımsız göstergesi olarak değerlendirilmiştir¹⁴. Bu bilgilerin ışığında PSA ile MVD arasında anlamlı ilişki saptanmış olması sağlam bir prognostik gösterge olan PSA'nın angiyojenezis ile ilgili sonuçların doğru bir şekilde yorumlanmasında yardımcı olacağını düşündürmektedir.

Prostatektomide skor 5-6 grubunda veziküla seminalis tutulumunun anlamlı şekilde düşük bulunması (p=0.002) skorlamanın tümör yaygınlığını ve dolayısı ile hastalığın seyrini göstermedeki önemini desteklemektedir. Literatürde Ebstein'in 721 olguluk bir çalışmasında prostatektomide Gleason skor, kapsüller perforasyon ve cerrahi sınırların durumu çok değişkenli analizde progresyonun bağımsız göstergesi olarak saptanmıştır¹⁵.

Anjiyojenezis tümör büyümesi ve metastazi için temeldir ve bazı karsinomlarda tümör saldırganlığı için bir marker olarak önerilmektedir¹⁴. Histolojik kesitlerin endotelial antijenler kullanılarak boyanması ile elde edilen mikrodamar yoğunluğu (MVD) anjiyojenezisin sayısal ölçümüdür. Yüksek intratümöral MVD'ye sahip primer bir tümörde uzak metastaz gelişme olasılığı çok muhtemeldir ve intratümöral yeni damar oluşumu meme, akciğer, kolon, endometrium, mesane gibi bazı karsinom tiplerinde anlamlı prognostik faktör olarak görülmektedir^{14,16}. Tümör anjiyojenezisi karmaşıktır ve farklı tümör tiplerinde, farklı evrelerde, farklı anjiyojenik faktörlerle devam eder, anjiyojenik aktiviteyi değerlendiren kriter bu sürecin yalnızca bir yüzünü gösterir¹⁷. Anjiyojenezisi değerlendirmek için F8, CD31, CD34 gibi farklı antijenler kullanılmış ve bazılarında karşılaştırmalar

yapılmıştır. CD34 insan hemopoetik progenitor ve vasküler endotelial hücrelerinde bulunan transmembran glikoproteindir. Adezyon ve sinyal iletiminde rol oynar. İlk kez 1990'da vasküler marker olarak kullanılmıştır. CD34 ile miyeloid-lenfoid progenitor hücrelerin yüzey antijenleri ile ve ender olarak da düz kas hücreleri ile reaksiyon izlenir.

Pek çok araştırmacı habis melanom, mesane, meme, akciğer, PK ve diğer malinitelerde MVD ve hastalığın seyri arasında ilişki saptamıştır^{2,3,18-20}. PK'de MVD klinik evre ve cerrahi tedavi sonrası progresyonla korele görünmektedir³. PK'de düşük MVD, yüksek MVD'ye göre daha uzun yaşam süresi ile ilişkilidir^{7,18}. Weidener'in 1993'te yaptığı bir çalışmada prostat karsinomunda MVD artışı ve skor arasında korelasyon bulunmuştur²¹. MVD'nin nöroendokrin diferansiyasyon ve grade ile ilişkili olduğu, grade ve nöroendokrin diferansiyasyon arttıkça damarlanmanın da arttığı bildirilmiştir¹⁸. Bu bulguların sonuçları ile evreye dair ek bilgiler yanı sıra adjuvan-neoadjuvan tedavi ve izlenen tedavi rejimlerinin takiplerine dair bilgiler de sağlanır^{2,21}.

Weidner ve arkadaşlarının 74 prostatektomi ile yaptığı bir çalışmada hot spot metodu ile F8 immün boyama yöntemi kullanılarak anjiyojenezis ve metastaz ilişkisi araştırılmış ve sonuçta metastaz insidansı ve Gleason skoru ile MVD değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır²¹. Bu sonuçlar anjiyojenezisin metastatik süreçteki rolünü düşündürür. Metastazlardaki klonal orijin de anjiyojenik hücreleri fazla olan primer bir tümörün kan yoluyla yayıldığı yerde de daima anjiyojenik olduğunu düşündürmektedir. Borre ve arkadaşlarının 221 olguluk F8 antijeni ile hot spot yöntemini kullanarak yaptığı bir çalışmada MVD sayısı klinik evre, histopatolojik grade, ölüm nedenleri ile ilişkili saptanmıştır³. Bettencourt ve ar-

kadaşlarının 149 olguluk CD34 ile yaptığı bir çalışmada ise sonuçta MVD sayımının nüks olmaksızın yaşam ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁸.

Rubin ve arkadaşlarının 100 olguluk CD31 immün boyama ile ve hot spot yöntemi ile yaptığı bir çalışmada ise MVD ile prostatektomide patolojik sonuçlar ve progresyon olmaksızın yaşam arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma olumlu ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışmadan oldukça farklıdır²².

Çalışmamızda MVD ile RP'de Gleason skor arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.005$). Yanı sıra MVD ile EPY ($p=0.006$) ve vezikula seminalis tutulumu ($p=0.008$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürdeki pek çok çalışma gibi MVD ve prognostik kriterler arasındaki ilişkiyi yansıtmaktadır. Ancak prostat kansinomuunda gradelemede hatalara neden olan tümör heterojenitesi diğer markerlar için de geçerlidir. Bu nedenle bağımsız prognostik marker olarak araştırılan tümör damarlanması her zaman umulan sonucu vermeyebilir. MVD'nin değerlendirilmesi uzun zaman gerektiren, subjektif faktörlerden etkilenen, seçilen markera göre değişen bir kriterdir. Ancak damar sayıları ve bazı kötü prognostik ölçütler arasındaki saptanmış kesin ilişki nedeni ile bu konu araştırılmaya devam edecektir. Tümör anjiyojenesis ile ilgili çalışmalarda anlamlı ilişki saptansa da kullanılan tekniklerin hiçbirisi sensitif, spesifik ve klinik kullanıma henüz uygun değildir. MVD'nin bağımsız prognostik faktör olarak kullanımını için daha geniş prospektif ve uzun izlem süreleri olan çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Young HR, Srigley JR, Amin MB:** Carcinoma of the prostate gland. In: Young HR, Srigley JR, Amin MB, eds. Atlas of Tumor Pathology. Third edition, Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 111-199, 1998.
- 2- **Brawer MK:** Quantitative microvessel density: A staging and prognostic marker for human prostatic carcinoma. *Cancer*; 78: 345-9, 1996.
- 3- **Borre M, Offersen BV, Nerstrem B, et al:** Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *British Journal of Cancer*; 78: 940-944, 1998.
- 4- **Cheng L, Pisansky TM, Sebo TJ, et al:** Cell proliferation in prostate cancer patients with lymph node metastasis. *Clinical Cancer Research*; 5: 2820-2823, 1999.
- 5- **Siegal JA, Enyuo AB, Brawer M:** Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer*; 75: 2545-51, 1995.
- 6- **Yörükoğlu K, Sağol Ö, Özkara E, Mungan U:** Comparison of microvascularization in diagnostic needle biopsies and radical prostatectomies in prostate carcinoma. *Eur Urol*; 35: 109-112, 1999.
- 7- **Lissbrant IF, Stattin P, Damber JE, et al:** Vascular density is a predictor of cancer specific survival in prostatic carcinoma. *Prostate*; 33: 38-45, 1997.
- 8- **Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, et al:** CD 34 Immunohistochemical assessment of angiogenesis as a prognostic marker for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of Urology*; 160: 459-465, 1998.
- 9- **Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, et al:** Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *The Journal of Urology*; 155: 1361-67, 1996.
- 10- **Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, et al:** Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen. *Cancer*, 91: 2196-2204, 2001.
- 11- **Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al:** Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*; 277: 1445-1451, 1997.
- 12- **Douglas TH, Morgan TO, McLeod DG, et al:** Comparison of serum prostate specific membrane antigen, prostate specific antigen and free prostate specific antigen levels in radical prostatectomy patients. *Cancer*; 80: 107-114, 1997.
- 13- **Taille A, Katz AE, Bagiella E, et al:** Microvessel density as a predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy. *Am J Clin Pathol*; 113: 555-562, 2000.
- 14- **Halvorsen OJ, Haukaas S, Hoiseter PA, et al:** Independent prognostic importance of microvessel density in clinically localized prostate cancer. *Anticancer Research*; 20: 3791-3800, 2000.
- 15- **Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, et al:** Prediction of progression following radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol*; 20: 286-292, 1996.
- 16- **Jones A, Fujiyama C:** Angiogenesis in urological malignancy: Prognostic indicator and therapeutic target. *BJU International*; 83: 535-556, 1999.
- 17- **Fox SB:** Tumor angiogenesis and prognosis. *Histopathology*; 30: 294-301, 1997.
- 18- **Grobholz R, Bohrer MH, Siegmund M, et al:** Correlation between neovascularisation and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract* 196: 277-284, 2000.
- 19- **Weidner N:** Tumor angiogenesis: Review of current applications in tumor prognostication. *Seminars in diagnostic pathology*; 10: 302-313, 1993.
- 20- **Weidner N:** Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J of Pathology*; 147: 9-19, 1995.
- 21- **Weidner N, Carrol PR, Jonathan F, et al:** Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol*; 143: 401-409, 1993.
- 22- **Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E, et al:** Microvessel density in prostate cancer: Lack of correlation with grade, pathologic stage, and clinical outcome. *Urology*; 53: 542-547, 1999.