

PROSTAT KANSERİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK PSA BOYA ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ*

Enis COŞKUNER, Süleyman ATAUS,
Ahmet ERÖZENCİ, Nesrin UYGUN,
Vural SOLOK

Background and Design.- PAP and PSA are known to be serum markers for prostate cancer, and the use of immunohistochemical methods to determine their localization is a well established procedure. Aim of the study is to determine the correlation between immunohistochemical staining of PSA and Gleason grade of tumor and pre-treatment serum PSA levels. Radical prostatectomy specimens of 29 patients were stained by a Biotin-Streptavidin method. We used immunoperoxidase staining to assess the effect of grade on the PSA content of prostate cancer by counting 7494 acini. 34 cancer foci (grade 2-4) were stained. The intensity of PSA staining was graded by comparison with the benign epithelial cells on the same slide.

Results.- Seven grade 2 foci in 5 (%17.24) patients, 21 grade 3 foci in 19 (%65.51) patients and 6 grade 4 foci in 5 (%17.64) patients were stained and evaluated. Overall, 7403 (%98.8) of the 7494 acini, were PSA positive. There was a strong correlation between gleason grade and the per cent of acini that were PSA positive . (p=0.0001) Although a decreased frequency of intensity of PSA immunostaining as tumor grade increased was found, this is not significant statistically. (p>0.05)

Conclusion.- Except for limited cases the positive staining for PSA in a tissue shows that its of prostate origin. This fact is valuable for metastatic anaplastic tumors to the prostate and bladder, as well as defining the primary site of metastatic tumors in pelvic masses with multiple organ involvement. The presence and concen-

tration of PSA shows its content but doesn't yield any information on the note of secretion or serum levels.

Coşkuner E, Ataus S, Erözenci A, Uygun N, Solok V. Evaluation of tissue concentrations of PSA in patients with prostate cancer. Cerrahpaşa J Med 2000; 31: 149-154.

Prostat kanseri, histolojik olarak belirgin bir heterojen yapıya sahiptir. Bu yapının değerlendirilmesinde pek çok sistem önerilmiştir. Glandüler yapıyı esas alan Gleason sistemi dünyada en çok tercih edilen, sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Gleason derecelendirmenin; tümör yükü, ekstraprostatik yayılım ve hastalığın prognozu ile korele olduğu bilinmektedir.¹ Serum PSA düzeyi ile tümör yükü arasında ilişki saptanırken, PSA ile histopatolojik grade arasında benzer bir korelasyon gösterilememiştir. PSA'nın izole edilmesini takiben, spesifik antikolar elde edilerek histolojik farklılaşma ve PSA ilişkisini araştıran pek çok çalışmada immünohistokimyasal yöntemler kullanılmış ve bazı araştırmacılar, olumlu sonuçlara varmışlardır.^{2,3} Biz de çalışmamızda lokalize prostat kanseri tanısı konarak radikal prostatektomi ameliyatı geçiren hasta grubunda, ameliyat sonrası histopatolojik incelemelerde immünohistokimyasal olarak PSA'nın boyanma özelliklerini ayrıca tümörün grade'i ile ameliyat öncesi serum PSA düzeyinin ilişkisini araştırdık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Kliniğimizde Aralık 1992 ile Aralık 1998 tarihleri arasında, organa sınırlı 94 prostat kanserli hastaya radikal retropubik prostatektomi ameliyatı uygulandı. Klinik ve patolojik özellikleri bilinmeksizin, 29 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Ortalama yaş 64 (aralık: 53-74) PSA için biopsi öncesi alınan kan örnekleri hastahanemiz Merkez Laboratuvarında Tandem-R PSA (Hybritech) tekniği ile analiz edildi. Ameliyat öncesi PSA değerle-

* *Anahtar Kelimeler:* Prostat kanseri, PSA, İmmünohistokimya, Prognoz, Antijen; *Key Words:* Prostate cancer, PSA, Immunohistochemistry, Prognosis, Antigens; *Alındığı Tarih:* 25 Şubat 2000; *Uzm. Dr. Enis Coşkuner, Uzm. Dr. Süleyman Ataus, Prof. Dr. Ahmet Erözenci, Prof. Dr. Vural Solok: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı; Doç. Dr. Nesrin Uygun: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul; Yazışma Adresi (Address): Dr. S. Ataus, Levazım Sitesi, Sırma Blok K:7 D:26, 80600 I. Levent, İstanbul.*

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2000v31/s3/003a5.htm>

ri 1.6 ng/ml ile 48 ng/ml arasında değişmekte olup 26 (%89.6) hastanın PSA'sı 4.0 ng/ml nin üzerindeydi.

Radikal prostatektomi materyali, bir gece boyunca % 10'luk formalinde tespit edildikten sonra, 5 mm.lik distal bölümü çıkarılarak apikal bölge olarak incelemeye alındı. Prostat dokusu 3mm aralıklarla transvers kesilerek, kesit yüzeyi ve diğer özellikleri incelendi. Her dilimden periferik zonun tamamını, santral zondan en az 3, tümörün urethraya yakın olduğu alanlardan ise urethrayı da içeren örnekler alındı. Onbeş hastada (%51.7) tümör prostat dokusuna sınırlı idi. Dokuz (%31.7) hastada ekstrakapsüler yayılım, 3 (%10.3) hastada veziküla seminalis tutulumu, 2 (%6.8) hasta da pelvik lenf nodu tutulumu saptandı. Tüm piyeslerin histopatolojik değerlendirilmesi Gleason grade ve skorlama yöntemine göre yapıldı. Örneklerin immünohistokimyasal boyanmasında Biotin- Streptavidin amplifikasyon sistemi (B-SA) kullanıldı.⁴ Tekniğin uygulanması sırasında kesitler polizin sürülen lam üzerine alınıp, etüvde 37 derecede bir gece veya 60 derecede 1 saat bırakıldı. Etüvden çıkarılan preparat, şale'ye alınarak 2 kez 5 dk. ksilen, 2 kez 3 dk. absölü alkol, 1 kez 3 dk. % 96'luk alkol ve distile sudan geçirilerek, 2 kez 5 dk. sitrat buffer'a alınıp mikrodalga fırına konuldu. Çıkarıldıktan sonra 20 dk. oda ısısına gelmesi beklenip, trisbuffer solusyonu'na (TBS) alınan preparat, % 3'lük H202 ile 15 dk. nemli kamarada enkübe edildi. TBS ile tekrar yıkanarak ve dokunun 15 dk. predilüe primer antikor ile teması sağlandı. Her işlem arasında 2 kez TBS ile yıkamaya devam edilerek önce 15 dk. link label sonra 15 dk. süre ile streptavidin uygulandı. İki cc. substrat buffer'a bir damla kromojen hesabı ile hazırlanan 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) ile boyandı. Karşıt boya olarak hematoksilen kullanılarak preparatın üzeri sulu kapatma vasatı (gliserin jel) ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyama sonrası, 29 hastada toplam 34 kanser odağı (grade 2-4) değerlendirmeye alınıp, 7494 asinüsün boyanma oranı mikroskopta 400'lük büyütme altında 10 ayrı alan sayımı ile elde edildi. Her kanser odağındaki, ayrı ayrı her alanın boyanma oranı semikantitatif olarak aynı preparattaki benign epitel hücrelerindeki boyanma oranının karşılaştırılması ile derecelendirildi. (0:

glandda boyanma yok; 1+: bir glandın yarısından az epitel hücresinde zayıf boyanma, 2+: bir glandın tüm epitel hücrelerinde az kuvvetli pozitiflik veya yarısından fazla epitel hücresinde hafif boyanma, 3+: bir glanddaki epitel hücrelerinin tamamında kuvvetli boyanma)

İstatistiksel analizde: PSA boya oranlarının, serum PSA değerleri ile karşılaştırılmasında parametrik bir yöntem olan Pearson korelasyonu, PSA boya oranlarının, tümörün grade'i ile karşılaştırılmasında non-parametrik yöntem olan Spearman korelasyonu, grade'lerin kendi aralarında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan 29 hastanın hiçbirinde grade 1 ve 5 tümöre rastlanmadı. Beş (%17.24) hastada 7 adet grade 2, 19 (%65.51) hastada 21 adet grade 3, ve 5 (%17.64) hastada 6 adet grade 4 odağı olmak üzere toplam 34 tümör odağı boyandı ve değerlendirildi.

Doku PSA'sı (immünohistokimyasal yöntem ile) ve Gleason grade: Toplam 7494 asinüsten 7403 (%98.8) tanesinde PSA'nın pozitif olarak boyandığı gözlemlendi. Gleason grade ile PSA'nın pozitif boyandığı hücrelerin arasında oldukça güçlü bir korelasyon saptandı. (p<0.0001) 1424 grade 2 asinüsten yalnız 1 tanesinde (% 0.07) boyanma mevcut değilken, 4650 grade 3 asinüsün 49'unda (% 1.05) ve 1420 grade 4 asinüsün ise 41'inde (% 2.9) boyanma gözlenmemiştir. Tüm gradeler birlikte değerlendirildiğinde ise 91 (% 1.2) asinüs boyanmamıştır.

Her bir grade, semikantitatif derecelen-

Tablo I. Hastaların Grade'lerine Göre Dağılımı ve Boyanan Odak Sayıları

Grade	Hasta sayısı	Boyanan odak
2	5 (%17.24),	7 (%20.58)
3	19 (%65.51)	21 (%61.76)
4	5 (%17.24)	6 (%17.64)

Tablo II. Grade'lerine Göre Asinüslerin Boyanma Oranları

Gleason grade	Boyanan odak	Toplam asinüs	Boyanma yok	Boyanma var
2	7	1424	1 (% 0.07)	1423 (% 99.9)
3	21	4650	49 (%1.05)	4601 (% 98.9)
4	6	1420	41 (% 2.9)	1379 (% 97.1)
Toplam	34	7494	91 (% 1.2)	7403 (% 97.1)

dirme sistemimindeki değerler doğrultusunda kendi içinde ayrı ayrı değerlendirildiğinde 1424 grade 2 asinüsünden, 673'ünde (% 47.2) kuvvetli pozitif boyanma tespit edilirken, bu değer 4650 grade 3

asinüste (% 65) 2+, 28 asinüs (% 4.5) 1+ boyanmış, 15 asinüs (% 2.4) ise hiç boyanmamıştır. PSA değerleri 4-10 ng/ml olan 10 hastada, 2262 asinüste ve >10 ng/ml olan 16 hastada 3721 asinüsde elde edilen sonuçlar Tablo IV'de gösterilmiştir. PSA düzeyleri ile boyanma oranları arasındaki korelasyon Spearman yöntemi ile araştırılmış fakat anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ($p > 0.05$)

Tablo III. Semikantitatif Derecelendirme Sisteminde Asinüslerin Grade'lerine Göre Boyanma Sayıları ve Yüzdeleri

PSA ng/ml	0+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	Toplam
<4	15 (2.4)	28 (4.5)	405 (65)	174 (28)	622
4-10	4 (0.17)	35 (1.5)	1459 (64.5)	764 (33.8)	2262
>10	46 (1.2)	164 (4.4)	2202 (59.1)	1309 (35.1)	3721

asinüsünde, 1400 (% 30.1) 1420 grade 4 asinüsünde ise, 379 (% 26.7) olarak bulunmuştur. Diğer derecelerin grade'lere göre sayı ve yüzdeleri ayrı ayrı Tablo III'de gösterilmiştir. Bu sonuçlar artan grade ile birlikte kuvvetli boyanma oranında bir düşüş gösterse bile, nonparametrik olarak uygulanan Spearman korelasyonu ile değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır. ($p > 0.05$) Ayrıca grade'ler kendi aralarında *Kruskal-Wallis* tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş fakat anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların PSA değerleri, 1.6 ile 48.0 ng/ml arasında değişmektedir. (13.44 ± 10.18). Üç hastada PSA değerleri 4.0 ng/ml altındadır. Bu 3 hastaya ait 622 asinüsün 174'ü (%28), 3+ boyanma gösterirken, 405

TARTIŞMA

PSA, kimotripsin benzeri bir glikoprotein olup, selektif serin proteaz aktivitesine sahiptir. İnsan vücudunda ortaya çıkmasından sorumlu gen, 19. kromozomun uzun kolunda yer alan kalikrein (hK) gen grubunun bir üyesidir. Bu yüzden hK1 (doku kallikrein), hK2 (insan glandüler kallikrein-1) ve hK3 (veya PSA) arasında yüksek düzeyde homolog bir yapı mevcuttur. PSA'nın prostat epiteli için belirgin bir spesifitesi vardır ve hK1 ile hK2'den daha önce tanımlanmıştır.^{5,6}

PAP ve PSA, prostat kaynaklı epitel için spesifik histokimyasal belirleyici bir olarak kabul edilmektedir. Son dönemlerde her ikisi de embriyolojik olarak prostatla ilgili glandlarda gösterilmiştir.⁷ Bu

Tablo IV. Serum PSA Değerleri ile Boyanma Oranları Arasındaki İlişki

	0	1+	2+	3+	Toplam
Grade 2	1 (0.07)	19 (1.3)	731 (51.3)	673 (47.2)	1424
Grade 3	49 (1.05)	169 (3.6)	3032 (65.2)	1400 (30.1)	4650
Grade 4	41 (2.9)	159 (11.2)	841 (59.2)	379 (26.7)	1420

bulgular prostat spesifik belirleyici olarak kullandığımız PAP ve PSA'nın, prostat asinüs ve duktuslarına olan spesifitesi konusunda tartışma yaratmıştır. Bunun yanı sıra prostatik dokunun belirlenmesinde PSA ve PAP'a yönelik olarak yapılan immunohistokimyasal çalışmalar çok değerlidir. PSA'nın daha özgül, PAP'ın biraz daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Her ikisinin birlikte uygulanması ile tanılardan daha değerli sonuçlar alınmaktadır. Prostat kaynaklı tümörlerin % 99'unda PSA gösterilebilmektedir. PSA-negatif olan prostat tümörlerinde ise bunun anaplazi ile ilgili olduğu savunulmaktadır.⁸ PAP ve PSA'ya yönelik hazır antikolar hem dondurulmuş, hem de formalinde fikse edilmiş dokulara uygulanabilmektedir. PAP ve PSA'ya yönelik immunohistokimyasal reaksiyonların dereceleri ve boyutları farklılık gösterebilmektedir. Her normal veya neoplastik dokunun antijen oluşturmadığı, aynı doku içinde antijen pozitif sahalar yanında antijen negatif sahaların da bulunabildiği gösterilmiştir. Bu antijenlerin tümör hücreleri tarafından değişik yapılarda ortaya konmasından dolayı meydana geldiği düşünülmektedir.⁸

PAP ve PSA prostat adenokarsinomlarının tüm varyantlarıncı oluşturulur. Ancak hücrelerin kribriform-papiller patern gösterdiği tümörlerde daha az rastlanmaktadır. Bazı diferansiyasyon derecesi az olan tümörlerde ise bu proteinlerin, belirlenebilecek düzeylerin altında oluşturulduğu bilinmektedir. PSA prostatik doku için de oldukça güvenilir bir belirleyicidir ve prostat dışı dokularda çok nadir olarak bildirilmiştir. Diğer taraftan PAP'ın rektal karsinoidlerde ve nadiren bazı adenokarsinomlarda görülebileceği rapor edilmiştir. Ancak nonprostatik PAP pozitifliği tek tük hücrede izlenir ve hemen daima PSA negatifliği ile birlikte dir.⁹

Çalışma grubumuzu oluşturan 29 hastada, 34 kanser odağında, 7494 adet

asinüste % 98.8 oranında boyanma elde edilip bunun grade 2, 3 ve 4'e göre dağılımının sırasıyla % 99.9, % 98.9, % 97.1 olması PSA boyama yönteminin prostat dokusu ve beraberindeki adenokarsinomun lokalizasyonu açısından oldukça güvenilir bir yöntem olup, uygun görüldüğü zaman başvurulabileceğini göstermektedir.

Birçok çalışmada ortaya çıkan bir gerçek de metastatik prostat kanserinde PAP ve PSA'nın immunohistokimyasal yöntemle ortaya konmasının yararlıdır. Bunun ötesinde birtakım çalışmalar PAP ve/veya PSA immün reaksiyonu ile histolojik grade arasındaki ilişkiyi araştırırken bazıları prostat kanserinin biyolojik davranışı ile korelasyon kurmaya çalışmıştır.¹⁰ Ito ve arkadaşları PAP ve PSA pozitif hücrelerin oranı ile tümörün endokrin tedaviye yanıtı arasında korelasyon bulamamıştır.¹¹ Epstein ve arkadaşları ise evre A2 prostat karsinomlu 19 hastada tümör içerisinde fokal olarak zayıf PSA immün reaksiyonları bulunan alanların progresyon gösterdiğini tesbit etmişlerdir.²

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz noktalardan birisi olan boyanma oranı ve kanser grade'i arasındaki ilişki, PSA'ya ilişkin spesifik antikoların ortaya konmasından sonra araştırılmaya başlanmıştır. Bazı çalışmalarda yüksek grade'li kanserlerde zayıf boyanma tespit edilirken,^{2,3} bazı çalışmalarda da tam tersine olarak hiç bir ilişki bulunmadığı gibi her grade'in değişken yapıda boyanma özelliği gösterdiği saptanmıştır.¹² Farklı iki çalışma grubunda Ford ve arkadaşları, tümör grade'nin artması ile PSA boyanma sıklığının azaldığını gözlemlerken, Pretlow ve arkadaşları tümör grade'i ile serum PSA değeri arasında korelasyon bulamamış ve farklı tümör grade'lerinin PSA yoğunluğunun çok büyük değişiklikler gösterdiğini saptamışlardır.^{3,8} Fakat adigeçen son grup çalışmasını ileri evre prostat kanserli 29 hasta ile yapmıştır ve olguların % 89.9'unda Gleason skoru 7 veya daha yukarıdır. Bizim 29 hastalık grubumuzda

değerlendirdiğimiz 34 kanser odağından 7'si grade 2, 21'i grade 3 ve 6'sı grade 4 olup grade'in artması ile boyanma oranı arasında korelasyon tespit edilemediği gibi grade'leri kendi aralarında korele ettiğimizde de anlamlı sonuç elde edemedik.

Detaylı morfometrik çalışmalarda, prostat kanserinde volüm ile grade arasında sıkı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tümör volümünün de serum PSA değerleri ile korele olduğu saptanmıştır.¹³ Fakat tümör grade'i ile PSA arasındaki ilişki kesin değildir. PSA seviyeleriyle Gleason grade'ini karşılaştıran Stamey 102 hastalık grubunda pozitif fakat orta derecede bir korelasyon bulunmuştur.¹⁴ Partin ve arkadaşları ise PSA ile Gleason grade'i arasında orta derecede bir korelasyon bulmuşlar fakat PSA seviyesini kanser volümüne göre düzelttiklerinde korelasyonun negatif hale geldiğini görmüşlerdir.¹ Sonuç olarak lokalize prostat kanserinde evreleme veya volüm tahmin etmede; serum PSA düzeyinin sınırlı değerini ortaya koyarak, PSA düzeyinin volüm ile direkt, grade ile indirekt ilgili olduğunu savunmuşlardır. Aihara'nın çalışmasında, klinik olarak lokalize prostat kanserinde grade 3 varlığı baskın gözükmemekte, bunu ikinci sırada grade 4 izlemektedir.¹³ Sadece grade 3 ve 4 hastalıkta total tümör volümü ile PSA seviyeleri korelasyon göstermektedir. Her grade'in PSA boyanma yoğunluğu, grade'in volümü ile ele alındığında büyük ölçüde grade 3 ve daha az olarak grade 4 serum PSA direkt dokuda PSA yoğunluğunu ölçüp, immünohistokimyasal yöntemle korele düzeyinin oluşmasına etkili olmaktadır.

PSA'nın varlığı veya boyanma yoğunluğu, içeriğini ortaya koymasına rağmen dokudan salınımı ile ilgili bilgi vermez. Pretlow bu amaçla ederek olumlu sonuç almıştır.³ Böylece PSA varlığının, dokunun PSA üretimini yansıttığı savunulmuştur.

Bizim çalışmamızda serum PSA düzeyi ile dokudaki PSA'nın boyanma oranı arasındaki ilişki, serum PSA düzeylerini 3 ayrı grupta kategorize edip boyanma oranları ile karşılaştırarak incelenmiş fakat anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Sonuç olarak; PSA'ya spesifik antikörlerin kullanılabilir hale gelmesiyle dokuda PSA boyama yöntemi birkaç istisna hariç dokunun prostatik orijinini ortaya koymaktadır. Bu durum özellikle hem prostata, hem mesaneye yayılmış kötü diferansiye tümörlerin kaynağının belirlenmesinde, metastatik kanserlerde prostatik orijinin ortaya konmasında, multipl organ tutulumuyla giden büyük pelvik kitlelerin natürünün ortaya konmasında geçerlidir.

Prostat kanserinde, dokuda PSA boya oranının semikantitatif derecelendirme sistemi ile değerlendirilip kanserin grade'i ile karşılaştırıldığında belirgin korelasyon bulunamamış, grade'ler kendi aralarında değerlendirildiğinde de değişken boyanma yapısı gösterdikleri saptanmıştır. Dokuda PSA'nın varlığı ve boyanma yoğunluğu içeriği göstermekte fakat dokudan salınımı ve serum değeri üzerine etkisini yansıtmamaktadır.

ÖZET

PAP ve PSA, prostat kaynaklı epitel için spesifik histokimyasal belirleyici olarak kabul edilmektedir. Prostat kaynaklı tümörlerin % 99'unda PSA gösterilebilme ve PSA-negatif olan prostat tümörlerinde ise bunun anaplazi ile ilgili olduğu savunulmaktadır. Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak PSA'nın boyanma özelliklerini, ayrıca tümörün grade'i ve ameliyat öncesi serum PSA düzeyi ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Radikal prostatektomi ameliyatı olan 29 hastanın prostatektomi materyalleri

Biotin-Streptavidin amplifikasyon (B-SA) sistemi ile boyandı. İmmünohistokimyasal boyanma sonrası 34 kanser odağı değerlendirilmeye alınıp, 7494 asinüsün boyanma oranı, mikroskopta 400'lük büyütme altında 10 ayrı alan sayımı ile saptandı. Her kanser odağındaki, her bir alanın boyanma oranı semikantitatif olarak aynı preparattaki benign epitel hücrelerindeki boyanma oranının karşılaştırılması ile değerlendirildi.

Beş hastada (%17.24) 7 adet grade 2, 19 (%65.51) hastada 21 adet grade 3, ve 5 (%17.64) hastada 6 adet grade 4 odağı boyanmış ve değerlendirilmiştir. Toplam 7494 asinüsten 7403 (%98.8) tanesinde PSA'nın pozitif boyandığı gözlenmiştir. Gleason grade ile PSA'nın pozitif boyandığı hücrelerin arasında oldukça güçlü bir korelasyon vardır. ($p < 0.0001$) Artan grade ile birlikte kuvvetli boyanma oranında bir düşüş gösterse bile, spearman korelasyonu ile değerlendirildiğinde anlamlılık bulunamamıştır. ($p > 0.05$)

Dokuda PSA'nın imünohistokimyasal olarak boyanması birkaç istisna dışında dokunun prostatik orijinini ortaya koymaktadır. Bu durum özellikle prostata, ve mesaneye yayılmış kötü diferansiye tümörlerle; metastatik kanserlerde prostatik orijinin ortaya konmasında, multipl organ tutulumuyla giden büyük pelvik kitlelerin natürünün saptanmasında geçerlidir. Dokuda PSA'nın varlığı ve boyanma yoğunluğu, içeriği göstermekte fakat dokudan salınımı ve serum değeri üzerine etkisini yansıtmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143: 747-753.
- Epstein JI, Eggleston JC. Immunohistochemical localisation of prostate specific acid phosphatase and prostate specific antigen in stage A2 adenocarcinoma of prostate: Prognostic implications. *Hum Path* 1984; 15: 853.
- Pretlow TG, Yang B, et al. Tissue concentrations of prostate specific antigen in prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 1991; 49: 645.
- Naritoku WY, Taylor CR. A comparative study of the use of the monoclonal antibodies using three different immunohistochemical methods: An evaluation of monoclonal and polyclonal antibodies against human prostatic acid phosphatase. *J Histochem Cytochem* 1982; 30: 253-260.
- Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-912.
- McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al. Molecular forms of prostate specific antigen and human kallikrein gene family: A new era. *Urology* 1995; 45: 729-732.
- Elganal AA, Ectors NL, Sunardhi-Widyaputra S, et al. Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: A potential impact on prostate cancer over estimation. *J Urol* 1991; 156: 464-468.
- Ford TF, Butcher DN, Masters JRW, et al. Immunocytochemical localisation of prostate specific antigen: Spesifity and application to clinical practise. *Brit J Urol* 1985; 57: 50-53.
- Kırkalı Z, Mungan U, Yörükoğlu K. Prostat Kanseri Patolojisi: Prostat Kanseri Güncel Yaklaşımlar Seminer Notları, Ed. Erözenci NA. İstanbul, 1997.
- Sakai H, Yogi Y, Minami Y, et al. Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase immunoreactivity as prognostic indicators of advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 149: 1020-1023.
- Ito H, Yamaguchi K, Sumiya H, et al. Histochemical study of R 1881-binding protein, prostate acid phosphatase, prostate specific antigen and r-seminoprotein in prostatic cancer. *Eur Urol* 1986; 12: 49-52.
- Greskovich FJ, Johnson DE, Tenney DM, et al. Prostate specific antigen in patients with clinical stage C prostate cancer: relation to lymph node status and grade. *J Urol* 1991; 145: 798-802.
- Aihara M, Lebovitz RM, Wheeler TM, et al. Prostate specific antigen and Gleason grade: An immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* 1994; 151: 1558-1564.
- Stamey TA, Kabalin JN, Mc Neal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1989; 141: 1076-1083.