

Prostat biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi

Dr. Hakan Aydın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Cerrahi, radyolojik ve laboratuvar tekniklerinin gösterdiği gelişmelere paralel olarak başta Kuzey Amerika olmak üzere tüm dünyada prostat biyopsi uygulamalarında belirgin bir artış yaşanmaktadır. Serum prostat spesifik antijen yüksekliği, anormal rektal tuşe veya ultrason bulguları, biyopsi gereği duyulan başlıca durumlardır. Ancak klinik ve laboratuvar bulgular yeterli duyarlılık ve özgünlükte olmadığından günümüzde prostat kanserinin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile olmaktadır. Dolayısı ile biyopsi bulgularının doğru değerlendirilmesi ürolog, patolog ve tabiki hasta açısından büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede prostat iğne biyopsilerinde karşılaşılabilecek ana tanı kategorileri, nadir görülen prostat adenokarsinom varyantları, prostat kanserini taklit eden benign lezyonlar, prostatik intraepitelyal neoplazi, atipik küçük asiner proliferasyon ve immünohistokimya kullanımı dahil olmak üzere patolog tarafından biyopsi incelemesi sırasında yaşanan zorluklar, bunların nasıl yaklaşımla çözülebileceği, ve ikinci görüş-konsültasyon pratiğinin önemi üzerinde durulmuştur. Mezenkimal ve diğer nadir tümörler dışarıda bırakılarak yaklaşım primer prostatik adenokarsinom çerçevesinde tutulmuştur.

Örnekleme

Klinik olarak tercih edilen örnek sayısı kaç olursa olsun tercihen her bir biyopsi materyali içinde fiksatif bulunan ayrı bir şişeye alınmalı ve herbirinin lokalizasyonu belirtilmelidir. Bu sayede patoloji laboratuvarında her bir örnek tek olarak parafin bloklara gömülerek teknik işlemler sırasında doğabilecek seviye farklarından dolayı olası küçük bir kanser odağını kaçırma riski en aza indirilmiş ve immünohistokimya (İHK) uygulanacak olursa hedef alan daha iyi belirlenmiş olur.

Kesitlerin hazırlanması

Her bir biyopsi örneği rutin hematoksilin-eosin (HE) boyası için en az 3 seviye olmak üzere hazırlandığı takdirde klinik olarak önemli bir odağı kaçırma şansı en aza indirilmiş olacaktır (1). Literatürde en baştan boyasız ara kesitler alınıp olası immünohistokimyasal boyama için saklandığı takdirde bu uygulamanın yaklaşık % 3 olguda kritik bir katkısı olduğu belirtilse de bu yöntem (2) belli bir ekonomik ve arşivleme yükü getirdiğinden standart bir uygulama değildir.

Mikroskopisi

Tarama amaçlı olarak patoloğun tecrübesi ve tercihinine göre 4x veya tercihen 10x büyütme uygundur. Her biyopsi incelemesinde olduğu gibi prostat biyopsilerinde de ilk önemli aşama klinik olarak önemli olabilecek bir bulguyu gözden kaçırmamaktır. Tarama hatasını en aza

indirmek için en sık görülen adenokarsinom paterni olan küçük gland paterninin iyi tanınması, daha az rastlanan kanser varyantlarının bilinmesi, düşük büyütmede prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) sinyali olan hiperkromazinin seçilebilmesi ve kanseri taklit eden benign lezyonların akılda bulundurulması gerekmektedir. Şüphe derecesi her zaman düşük tutulmalı, seri kesitlerle şüpheli alanlar yeniden değerlendirilmeli, gerekli durumlarda immünohistokimya uygulanmalı ve bölüm içi görüş alınmalıdır. Tarama aşamasında yasanabilecek olası iki ana hata lezyonel alanın gözden kaçırılması -ki bu az rastlanan bir durumdur- (3) veya şüpheli alanın yanlış sınıflandırılmasıdır. Pratikte çok daha sık rastlanan ikinci durumdur. Birinci senaryo için yapacak pek bir şey olmamakla birlikte ikinci durumda eğer patolog tanıda rahat hissetmiyor ve bölüm içinde ortak-güvenilir bir sonuca varılmıyorsa eksper bir üropatologdan konsültasyon istenmelidir. Şimdi patoloji raporunda yer alabilecek 4 ana tanı kategorisini birlikte inceleyelim.

1. Benign prostat dokusu

Şüpheli ya da klinik önemi olan bir bulguya rastlanmadığında benign prostat dokusu demek yeterlidir. Burada vurgulanması gereken iki nokta raporda benign prostat hiperplazisi (BPH) veya prostatit tanımlarının tercihen kullanılmamasıdır. BPH histolojik olarak ancak nodüler paternin görülmesi ile güvenle yapılabilir. Nodüler patern transüretal rezeksiyon (TUR) veya prostatektomi materyalinde histolojik olarak izlenebilir ve bu bulgular genelde hastanın klinik obstrüktif semptomları ile korelasyon gösterir.

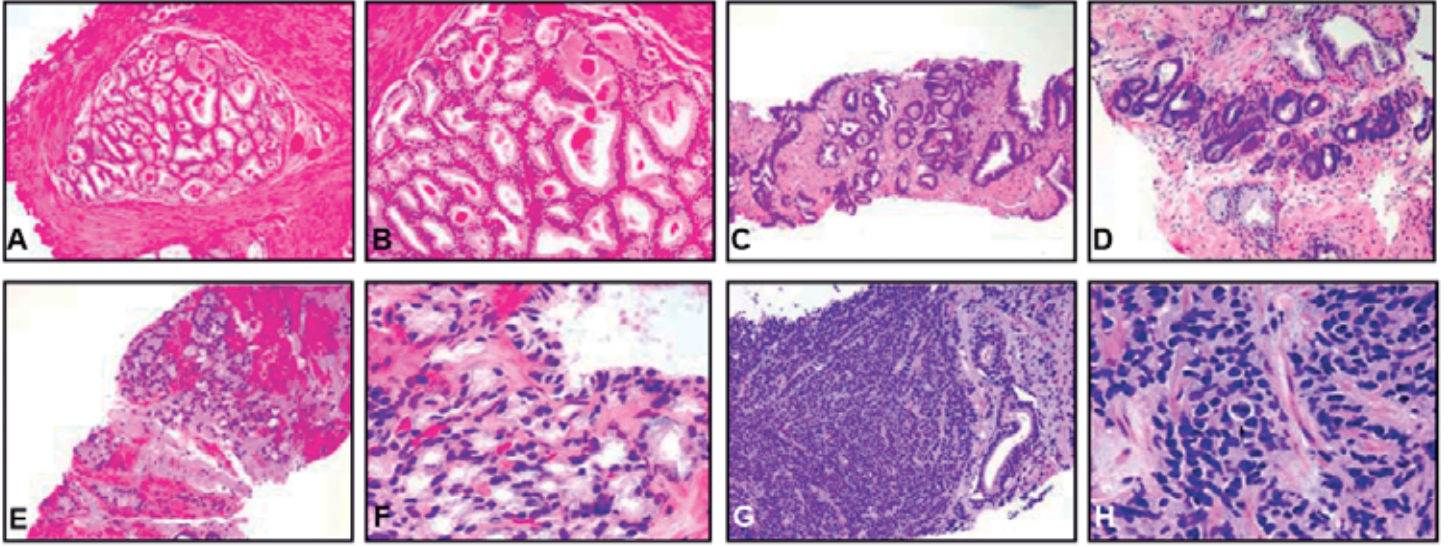
Prostatit de klinik tablosu ile tanınan ve tedavi edilen bir durumdur. Semptomatik kronik prostatit BPH için yapılan TUR materyalinde izlenebilen kronik nonspesifik inflamasyondan histolojik olarak ayrılmaz. Bu nedenle prostatit tanısı yerine tercihen histolojik bulguların türüne göre akut, kronik veya granülatöz inflamasyon olarak raporlanmalı ve klinik korelasyon üroloğa bırakılmalıdır.

2. Prostatik adenokarsinom

Biyopsilerde geniş alanlarda birden fazla biyopsi materyalinde izlenen adenokarsinom tanısında genelde pek zorluk yaşanmaz. Sorun daha çok tek alanda küçük boyutlu bir kanser odağındadır. Prostat kanseri tanısı tek bir bulgudan ziyade kanser lehine ve aleyhine bulguların sistematik bir kıyaslaması esasına dayanır (4) (Tablo 1, 2).

Grade

Prostat kanserinde yaygın olarak kullanılan grade sistemi Gleason tarafından ortaya atılmıştır. Gleason grade (GG) sistemi tamamen yapısal



Şekil 1. Gleason Grade Sistemi: A-B. Patern 1-2. Çevre dokudan düzgün sınırla ayrılan birbirine yakın gland kümeleri, C-D. Patern 3; İri çaplı benign bezler arasında küçük ebatlı infiltratif paternde kanseröz bezler, E-F. Patern 4; Kanseröz bezlerde füzyon ve arada stroma kaybı G-H. Patern-5; Solidleşme ve/veya tek hücre şeklinde infiltrasyon adenokarsinom morfolojisini göstermektedir.

paterne dayanan, sitolojik özelliklerin dikkate alınmadığı bir grade sistemidir (5). Buna göre birden beşe kadar numaralandırılan kanser paternlerinden (Şekil 1) en yaygın izlenen kanser paterni ile ikinci yaygınlıkta izlenen kanser paterni toplanarak bir toplam Gleason skoru (GS) verilir. Genellikle biyopsilerde kanser saptandığında patologlar tarafından düşük grade kullanma eğilimi vardır. Gerçek infiltratif patern saptandığında grade genellikle en az Gleason grade 6'dır.

Tanısal zorluk yaratan belli başlı prostat adenokarsinom tipleri

Küçük gland paterni belli olan konvansiyonel adenokarsinom küçük bir odakta olmadıkça tanısal bir zorluk yaratmaz veya İHK kullanılarak desteklenebilir. Çok daha az ratlanan duktal, köpüksü hücreli, yalancı hiperplastik

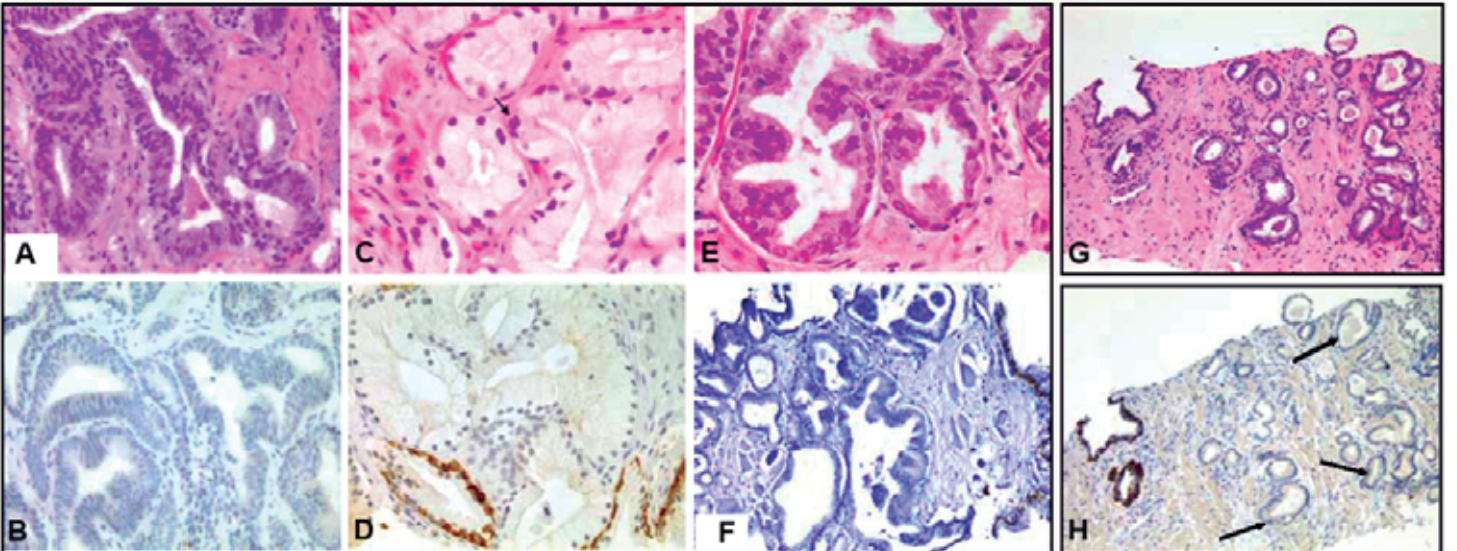
veya atrofik kanser tipleri ise eğer bu antiteler akılda bulundurulmazsa kolayca gözden kaçabilir (6-9) (Şekil 2). Adenokarsinom varyantlarında da yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (YMAS) kullanımı tanıda yardımcı olur. Ancak duktal tipte bazen YMAS ile seyrek pozitiflik olabileceği unutulmamalıdır!

Prostatik adenokarsinomu taklit eden lezyonlar

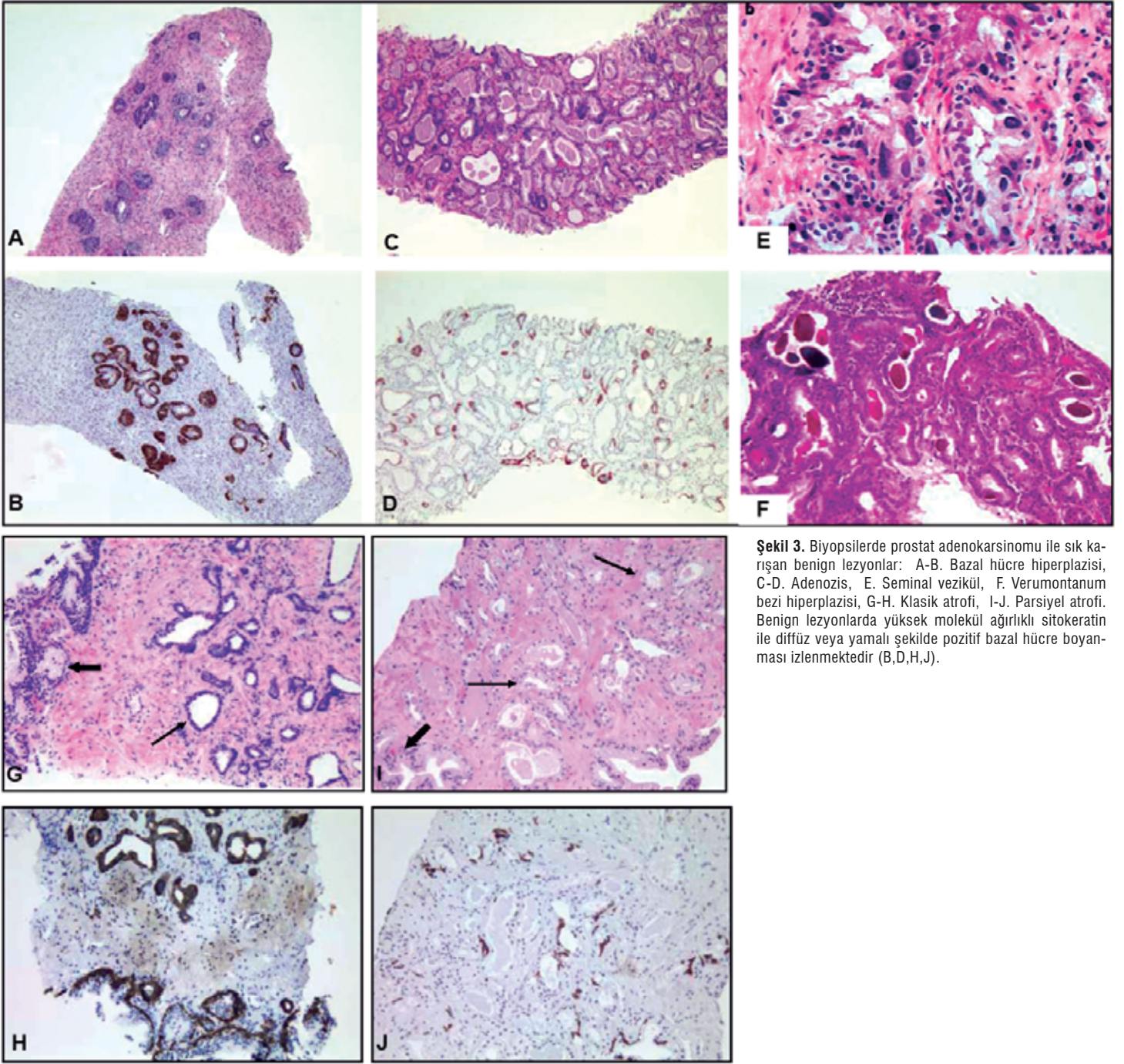
Kanseri taklit eden belli başlı benign lezyonlar klasik ve parsiyel atrofi, adenozis, bazal hücre hiperplazisi, seminal vezikül, verumontanum bezi hiperplazisi, Cowper bezleri ve inflamasyondur (10, 11) (Şekil 3). Bu lezyonla-

Tablo 1. Kanser lehine morfolojik bulgular

Yapısal	Birbirine yakın gland kümeleri, benign bezler arasında infiltratif patern, glomerülasyon, perinöral invazyon, keskin lüminal sınır
Nükleer	Nükleer pleomorfizm, nükleol belirginliği
Sitoplazmik	Amfofilik sitoplazma, intraluminal müsinoz fibroplazi, müsinoz sekresyon, amorf eozinofilik materyal
İmmünohistokimyasal	Bazal hücre belirteçleri ile bazal hücrelerde negatif, AMACR ile sekretuar hücrelerde pozitif boyanma paterni



Şekil 2. Az rastlanan prostatik adenokarsinom varyantları: A-B. Duktal, C-D. Köpüksü sitoplazmalı, E-F. Yalancı hiperplastik, G-H. Atrofik tip. Alt sıradaki resimler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile kanser alanlarında bazal hücre boyanması olmadığını göstermektedir. Atrofik tipte (G-H) ince ok kanser alanlarını göstermektedir.



Şekil 3. Biyopsilerde prostat adenokarsinomu ile sık karşılan benign lezyonlar: A-B. Bazal hücre hiperplazisi, C-D. Adenozis, E. Seminal vezikül, F. Verumontanum bezi hiperplazisi, G-H. Klasik atrofi, I-J. Parsiyel atrofi. Benign lezyonlarda yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile diffüz veya yamalı şekilde pozitif bazal hücre boyanması izlenmektedir (B,D,H,J).

rın hepsinde YMAS ile izlenecek pozitif bazal hücre boyanması benign tanıyı destekler.

3. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)

Prostat adenokarsinomunun öncüsü olduğu kabul edilen lezyon PİN dir. PİN prekürsör lezyon olarak önce intraduktal displazi olarak tanımlanmış (12), daha sonra 3 kademeli grade verilerek, düşükten yükseğe doğru PİN 1, PİN 2 ve PİN 3 şeklinde sınıflanmıştır. Bugün ise iki kademeli olarak düşük ve yüksek grade PİN terimleri kullanılmaktadır. Histolojik olarak düşük grade PİN hiperkromazi ile dikkati çeker ancak büyük büyütmede sitolojik atipi yada belirgin çekirdekçik göstermez. Düşük grade PİN büyük oranda "interobserver variability" gösterdiğinden ve klinik önemi konu-

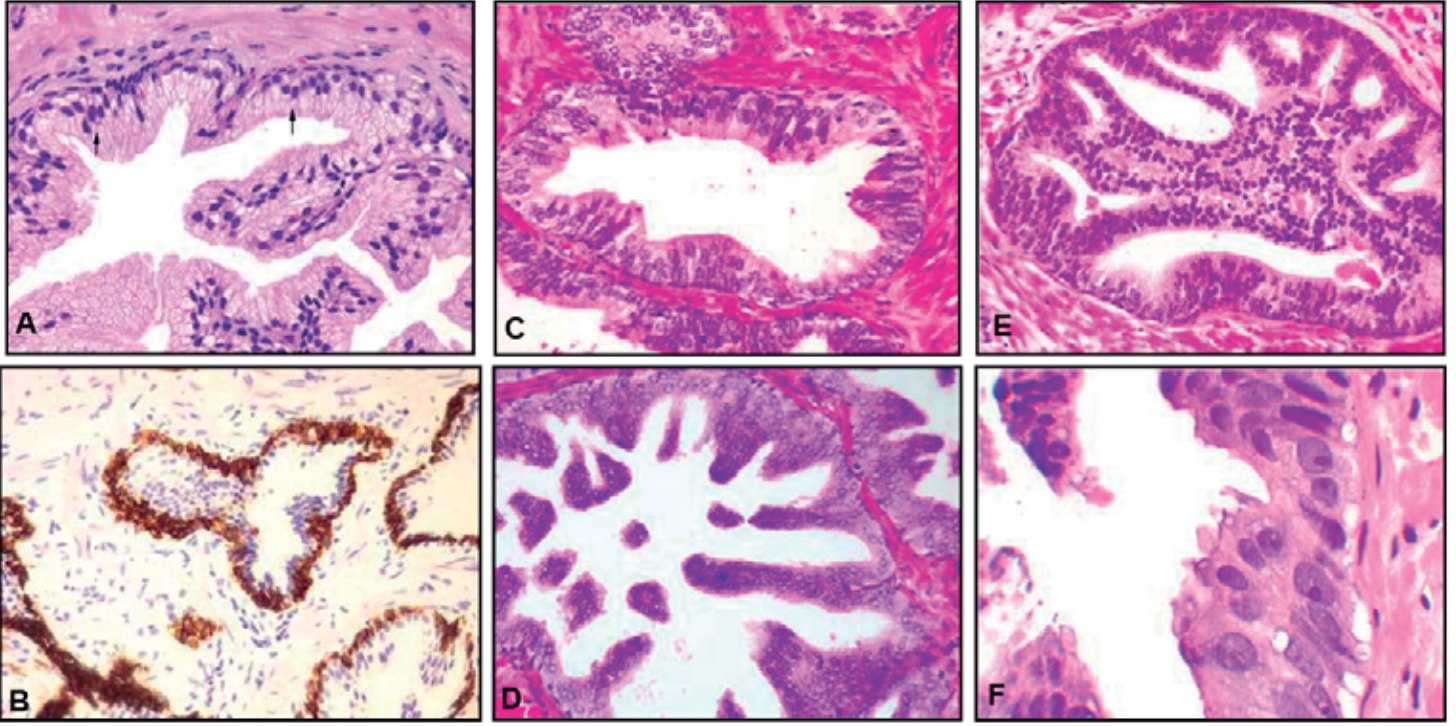
sunda bir konsensus olmadığından patoloji raporunda yer alması şart değildir.

Yüksek grade PİN ise stromal invazyon göstermeyen, bazal hücre (BH) tabakası korunmuş benign bezlerde küçük büyütmede nükleer hiperkromazi ile dikkati çeken ve daha

büyük büyütmede sitolojik atipi ve belirgin çekirdekçik gösteren proliferatif lezyondur. Histolojik olarak PİN varyantları tanımlanmış olsa da bugün için bunun bilinen bir prognostik önemi yoktur (Şekil 4).

Tablo 2. Benign Prostat Dokusu Lehine Morfolojik Bulgular

Yapısal	Daha iyi çaplı, lümene doğru girinti ve çıkıntılar içeren glandlar ve aralarda stroma
Nükleer	Üniform çekirdekler, belirsiz veya toplu iğne başı küçüklüğünde nükleol
Sitoplazmik	Şeffaf, hafif eozinofilik sitoplazma, lipofuskin pigmenti
İntraluminal	Korpora
İmmünohistokimyasal	Bazal hücre belirteçleri ile bazal hücrelerde pozitif, AMACR ile sekretuar hücrelerde negatif boyanma paterni



Şekil 4. A-B. Benign prostat dokusu; yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitif bazal hücre boyanması izlenmektedir(B), C-D-E. Prostatik intraepitelyal neoplazi varyantları: C-Düz, D-Mikropapiller, E-Kribriform, F. Büyük büyütmede (40x) nükleer pleomorfizm ve nükleol belirginliği izlenmektedir.

“Cerrahi, radyolojik ve laboratuvar tekniklerinin gösterdiği gelişmelere paralel olarak başta Kuzey Amerika olmak üzere tüm dünyada prostat biyopsi uygulamalarında belirgin bir artış yaşanmaktadır. Serum prostat spesifik antijen yüksekliği, anormal rektal tuşe veya ultrason bulguları, biyopsi gereği duyulan başlıca durumlardır. Ancak klinik ve laboratuvar bulgular yeterli duyarlılık ve özgünlükte olmadığından günümüzde prostat kanserinin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile olmaktadır. Dolayısı ile biyopsi bulgularının doğru değerlendirilmesi ürolog, patolog ve tabiki hasta açısından büyük önem taşımaktadır.”

Yüksek grade PIN ile karşılabilen iki ana lezyon BH hiperplazisi ve duktal tip prostatik adenokarsinomdur. BH hiperplazisi glandlarda açık nükleer kromatine sahip, YMAS ile kuvvetli pozitif boyanan bazal hücreler gösterir. Primer prostatik duktal adenokarsinomun ise yüksek grade PIN'den ayrılması daha zordur. Zira bazı duktal kansinomlar HE düzeyinde minimal atipi gösterir ve YMAS ile yüksek grade PIN gibi parçalı pozitif sonuç verebilir (9).

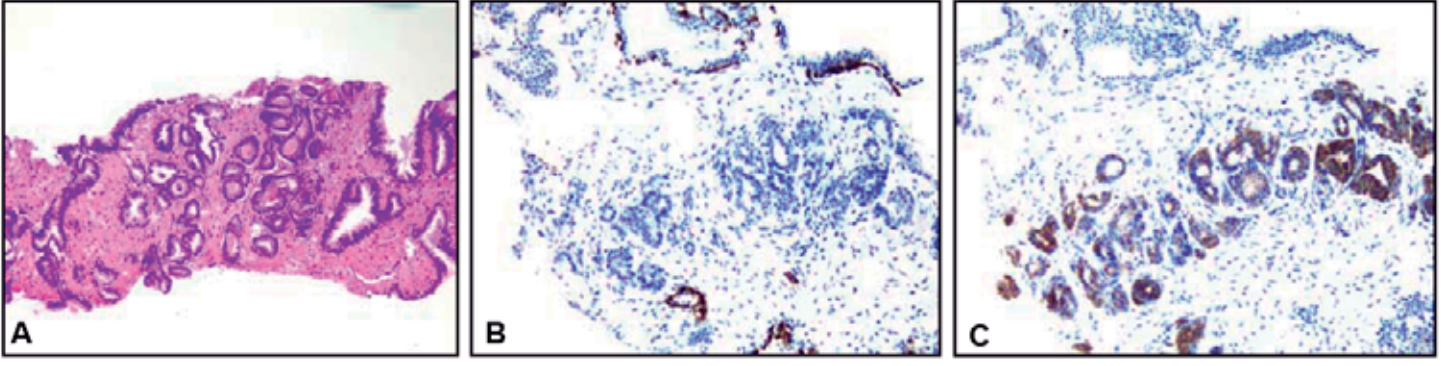
4. Atipik küçük asiner proliferasyon

Öncelikle bilinmesi gereken ASAP'ın biyolojik bir antite olmayıp kanser veya kanser ile karşılabilecek benign lezyonları temsil edebileceğidir. Prostat iğne biyopsilerinde karşılaşılan bazı lezyonlar kanser açısından HE düzeyinde şüpheli bulunsada, çeşitli nedenlerle bu olgulara kesin tanı konamamaktadır. Literatürde “Atypical Small Acinar Proliferation (ASAP)” yani atipik küçük asiner proliferasyon olarak tarif edilen bu lezyonları genel olarak atipik olarak sınıflamak daha uygundur. Zira, bu lezyonlar her zaman klasik bir asiner proliferasyon şeklinde izlenmemektedir. Prostat iğne biyopsilerinde atipik, ya da kesin tanının konmadığı oran %1.5 ile 10 arasında değişmektedir. ABD’inde 332 kuruluşun katıldığı ve 15.753 biyopsinin incelendiği bir çalışmada kesin tanı verilemeyen olgu oranı %7 dir (13). Atipik tanıyı takibeden tekrar biyopsilerde kansere rastlanma oranı yüksektir. 343 biyopsinin incelendiği bir çalışmada tekrar biyopsilerde izlenen atipik oranı %34 olarak

bulunmuştur (14). 33 olgunun incelendiği daha küçük bir çalışmada ise bu oran %45 bulunmuştur (15). Bu yüksek oranlardan dolayı atipik biyopsi tanısı alan bir hasta tekrar biyopsi olacaktır. Dolayısı ile hasta açısından gereksiz olabilecek ikinci bir biyopsi işlemine engel olmak ve yüksek derecede kanser şüphesi olan bu lezyonlara baştan doğru tanı koymak önemlidir. Zira ikinci biyopsi örneğinin kanser alanına rastlayacağına bir garantisi yoktur. Atipik lezyonlarda belli bir diagnostik analizden sonrada tanıda hala zorluk çekilirse eksper patologdan konsültasyon istenmelidir.

İmmünohistokimya

Histopatolojik incelemede rutin olarak kullanılan HE boyası ile kesin bir tanıya varılmayan lezyonlarla karşılaşıldığında, ya da tanıyı çeşitli kaygılarla desteklemek gereği duyulduğunda başvuru standart yardımcı yöntem immünohistokimya. Bu amaçla, genel olarak kullanılan immünohistokimyasal boya bir bazal hücre (BH) belirteci olan YMAS dir. YMAS, benign prostat bezlerinde salgı yapıcı hücrelerde negatif iken, bazal hücrelerde pozitif boyanma gösterir (Şekil 4B). Dolayısı ile prostat dokusunda adenokarsinom olduğundan şüphelenilen bezlerde YMAS'nin negatif sonuç vermesi bazal hücrelerinin yokluğuna işaret etmekte ve kanser tanısını desteklemektedir (16). Son yıllarda, p63'ünde YMAS gibi prostat kanseri tanısında bir BH belirteci olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. YMAS'den farklı olarak p63 benign prostat bezlerinde bazal



Şekil 5. Klasik (konvansiyonel) prostatik adenokarsinom: A. Hematoksinen eozin, B. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, C. AMACR. Küçük ebatlı tümör glandları yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile bazal hücre boyanması göstermezken, AMACR ile sekretuar hücrelerde pozitif boyanma izlenmektedir.

“...Halen ABD’inde HE ve bazal hücre belirteçleri düzeyinde kanser şüphesi bulunan olgular ya ilk aşamada, ya da takip ve tekrar biyopsiden sonra ama radikal tedavi öncesinde ikinci bir görüş için eksper üropatoloğa gönderilmektedir. Bu uygulamanın bir grup hastada klinik olarak önemli bir yararı olduğu ve ekonomik açıdan daha hesaplı olduğu gösterilmiştir...”

hücrelerin çekirdeklerini boyamaktadır (17). Ancak bazal hücre belirteçleri kendi başına tanı koydurucu olmadığından boyanma sonuçları her zaman HE düzeyindeki bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Yakın zamanda tanımlanan ve prostat kanseri tanısında değeri olduğu belirtilen başka bir İHK’sal belirteç ise “alpha-methyl acyl coenzyme-A racemase (AMACR)”dır (18,19). AMACR prostat dokusundaki kanseröz bezlerin salgı yapıcı hücrelerinde pozitif boyanma gösterir. Yani BH belirteçleri’nin aksine AMACR pozitif tümör belirteçidir (Şekil 5).

Konsültasyon

Halen ABD’inde HE ve bazal hücre belirteçleri düzeyinde kanser şüphesi bulunan olgular ya ilk aşamada, ya da takip ve tekrar biyopsiden sonra ama radikal tedavi öncesinde ikinci bir görüş için eksper üropatoloğa gönderilmektedir. Bu uygulamanın bir grup hastada klinik olarak önemli bir yararı olduğu ve ekonomik açıdan daha hesaplı olduğu gösterilmiştir (20). “Johns Hopkins” Hastanesi’nde sıklık sırasına göre izlenen konsültasyon sebepleri atipik odak, lezyonel alanın küçüklüğü, immünohistokimyasal boya sonuçlarından emin olunmayı, yetersiz sitolojik atipi ve atrofik değişikliklerdir (19). Hastanın tekrar biyopsi olması, nispeten daha genç yaşta olması, PİN, adenozis, inflamasyon gibi kanseri taklit eden benign lezyonlar ise konsültasyon

gereği duyulan diğer sebeplerdir. Kesin tanısı konan ancak teyit amaçlı konsültasyon istenen olgularda ise en sık izlenen konsültasyon sebebi radikal bir tedavi öncesinde kesin tanının eksper üropatolog tarafından yeniden değerlendirilmesinin tercih edilmesidir. İkinci sıklıkta izlenen konsültasyon sebebi ise kanser olduğundan şüphe duyulan lezyonun küçüklüğüdür. Konsültasyon olguyu inceleyen patolog, ürolog veya bizzat hasta tarafından istenebilmektedir. Ülkemizde de konsültasyon pratiği teşvik edilmeli ve gerekli durumlarda uygulanır hale getirilmelidir.

Sonuç

Prostat iğne biyopsilerinde tanıda zorluk yaşanan durumlar çok çeşitlidir. Klinik önemi olan bir lezyon saptanmadığında benign prostat hiperplazisi ve prostatit tanılarında kaçınılmalı bulgular tercihen benign prostat dokusu olarak raporlanmalıdır. Yanlış negatif veya pozitif sonuçları azaltmak için kanseri taklit eden benign lezyonlar, atrofik, köpüksü hücreli ve yalancı hiperplastik gibi kanser varyantları ile yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi iyi bilinmelidir. Prostatik intraepitelyal neoplazi izlendiğinde yüksek dereceli ise raporda belirtilmelidir. Rutin hemotoksin-eozin boyalı kesitlerde tanıda şüphe yaşanırsa immünohistokimya uygulanmalı ancak immünohistokimya sonuçlarının kendi başına tanı koydurucu olmadığı akılda tutulmalıdır.

Prinsip olarak konsültasyon pratiği teşvik edilmeli ve şüpheli her durumda ve/veya tedavi öncesinde eksper üropatologdan konsültasyon istenerek ikinci bir görüş alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Brad DJ, Wills ML, Leckell KL, et al. How often are diagnostic features missed with less extensive histological sampling of prostate needle biopsies? Am J Surg Pathol 1999; 23: 257-262.
2. Green R, Epstein JI. Use of intervening unstained slides for immunohistochemical (IHC) for high molecular weight cytokeratin (HMWCK) on prostate needle biopsies. Am J Surg Pathol 1999; 23: 567-570.
3. Kronz JD, Milord R, Wilentz R, Weir EG, Schreiner SR, Epstein JI. Lesions missed on prostate biopsies sent in for consultation. Prostate 2003; 54(4): 310-314.
4. Jonathan I. Epstein, Ximing J. Yang. Prostate biopsy interpretation. Third Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 64-77.
5. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974; 111: 58-64.
6. Cina S, Epstein JI. Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features. Am J Surg Pathol 1997; 21(3): 289-295.
7. Nelson R, Epstein JI. Prostatic carcinoma with abundant xantomatous cytoplasm: foamy gland carcinoma. Am J Surg Pathol 1996; 20(4): 419-426.
8. Humphrey P, Kaleem Z, Swanson P, Vollmer R. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22(10): 1239-1246.
9. Samaratinga H, Singh M. Distribution pattern of basal cells detected by cytokeratin 34 beta E12 in primary prostatic duct adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1997; 21(4): 435-440.
10. Oppenheimer JR, Wills ML, Epstein JI. Partial atrophy in prostate needle cores: another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. Am J Surg Pathol 1998; 22(4): 440-445.
11. Cina S, Silberman MA, Kahane H, Epstein JI. Diagnosis of Cowper’s glands on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol 1997; 21(5): 550-555.
12. McNeal JE, Bostwick DJ. Intraductal dysplasia: a pre-malignant lesion of the prostate. Human Pathol 1986; 17: 64-71.
13. Novis DA, Zarbo R, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 687-692.

14. Renshaw A, Santis W, William F, and Richie JP. Clinicopathologic characteristics of prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies. *J Urol* 1998; 159(6): 2018-2021.
15. Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(12): 1489-1495.
16. Kahane H, Sharp JW, Shuman GB, Dasilva G, and Epstein, JI. Utilization of high molecular weight cytokeratin on prostate needle biopsies in an independent laboratory. *Urology* 1995; 45 (6): 981-986.
17. Weinstein MH, Signoretti S, Loda M. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for p63, a sensitive marker of prostatic basal cells. *Mod Pathol* 2002; 15(12): 1302-1308.
18. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, Pienta KJ, Ghosh D and Chinnaiyan AM. Alpha-methylacyl coenzyme-A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 2002; 287(3): 1662-1670.
19. Hakan Aydın. Prostat iğne biyopsilerinde konsültasyon istenen atipik lezyonlar ve alfa-metil acil koenzim-A rasemaz'ın tanı değeri. *Patoloji Uzmanlık Tezi, Ankara* 2004; 17-21.
20. Epstein JI, Walsh PC, Sanfilippo F. Clinical and cost impact of second-opinion pathology: review of prostate biopsies prior to radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(7): 851-857.