

RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (PIN) VE DİĞER EPİTELYAL LEZYONLAR

Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK (*), Prof. Dr. Yavuz ÖNAL (**), Prof. Dr. Doğan ERDEN (**), Uz. Dr. Şükrü YILDIRIM (*),
Uz. Dr. Hüseyin BALOĞLU (*), Bio. Sevil USLU (*)

ÖZET: PIN, son yıllarda tanımlanan, değişik derecede atipik kriterleri taşıyan, neoplastik duktal epitelyal bir proliferasyondur. Bazı araştırmacılar 50 yaşın üzerinde olan erkeklerde %50, adenokarsinomlu olgularda %80 oranında PIN bildirmektedirler. Biz 1988-1993 yılları arasında GATA Haydarpaşa eğitim hastanesi Üroloji Servisinde, prostatik adenokarsinom nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 30 olgudan 26'sında tümör dışı alanlarda hematoksilen-eozin boyası ile, diğer epitelyal lezyonlar yanı sıra değişik derecelerde PIN gördük. Tümöre komşu alanlardan geçen kesitlerde immünohistokimyasal olarak, yüksek moleküler ağırlıklı, monoklonal antihuman cytokeratin (CK) tutulumunu araştırdık. Bu olgularda glandüler bazal hücreler CK (+) boyanırken, luminal bölümdaki atipik epitelyal proliferasyonların CK ile boyanmadığını izledik. Prostatik adenokarsinomlu olgularımızda tümör dışı alanlarda PIN sıklığını % 86.7 olarak bulduk.

ANAHTAR KELİMELEER: Adenokarsinoma, Radikal prostatektomi, Prostatik İntraepitelyal Neoplazi, İmmunohistokimya

SUMMARY: PIN defined in recent years, is a neoplastic ductal epithelial proliferation including various degrees of atypic criteria's some investigators reports PIN, in %50 of men over the age 50 and 80% in cases with adenocarcinoma. We had seen various degrees of PIN with haematoxylin eosin staining 26 of 30 patients who had been performed radical prostatectomy due to prostatic adenocarcinoma in the department of Urology, GATA Haydarpaşa Training Hospital between 1988-1993. In the sections adjacent to the tumor we researched immunohistologically, high molecular weight, monoclonal antihuman cytokeratin (CK) uptake. In those cases we observed that while the glandular basement cells were being stained by CK (+), the atypical epithelial proliferation in the luminal areas were not. In our cases with prostatic adenocarcinoma we found that PIN incidence out of tumoral areas were 86.4%.

KEY WORDS: Adenocarcinoma, Radical prostatectomy, Prostatic intra epithelial neoplasia, Immunohistochemistry

GİRİŞ

Prostatta, bir displastik değişiklikten invaziv karsinom geliştiğine dair hiçbir zaman kesin bir bulgu olmamasına rağmen, PIN premalign bir süreç olarak genel kabul gören bir lezyondur (1). Prostatin atipik lezyonlarını tanımlamada Avrupa ve Amerika literatürleri arasında farklılıklar vardır (2,3,4). Mc Neal 1965 yılında, "intra duktal displazi ve "atipik adenomatöz hiperplazi" adı ile proliferatif epitelden kaynaklanan prostatin iki potansiyel premalign lezyonunu tanımladı. 1986'da Mc Neal ve Bostwick "prostatik intraduktal displazi" tanımı için histolojik kriterleri yeniden düzenleyip genişlettiler (5). Bostwick ve Brawer 1987 yılında intraepitelyal neoplazi tanımını kullandı. Daha sonra 1989 yılında prostatin neoplastik lezyonları ile ilgili bir toplantıda prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) terimi kabul edildi. Düşük grade lezyonlar için PIN 1, yüksek grade lezyonlar için PIN 2-3 kriterler Tablo-1 de olduğu şekilde tanımlandı (6).

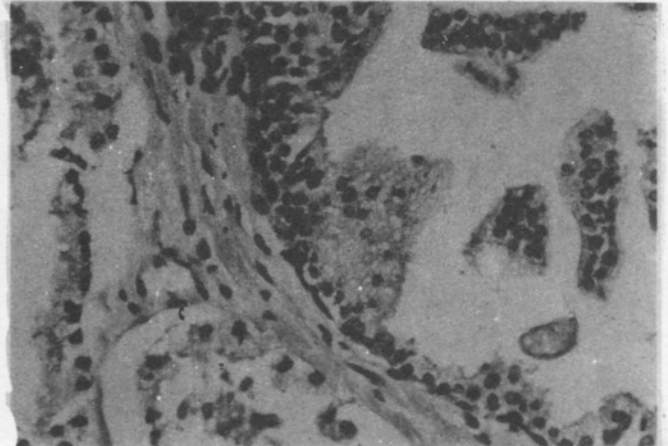
GEREÇ VE YÖNTEM

Adenokarsinoma nedeni ile radikal prostatektomi uygulanan 30 olguda önce makroskopik bulgular belirlendi. En az 12 saat %70'lik etil alkol içinde tesbit edilen dokular 3mm kalınlığında seri kesitlerle takip edildi. Standart lam boyutlarını aşan veya dokunun tamamını içeren dilimler için hool section uygulandı. Parafin bloklardan dört mikron kalınlığında kesitler alınıp hematoksilen-eozin boyası ile boyandı. Bu preparatların değerlendirilmesinden sonra seçilen bloklara, immünohistokimyasal olarak, biotin-strept avidin yöntemi ile monoklonal anti-prostat spesifik antijen (DAKO-A/S Copenhagen-Denmark) ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (DAKO-A/S Copenhagen-Denmark) boyaları uygulandı.

BULGULAR

HE ile boyanan preparatlarda değişik derecelerde PIN ve diğer epitelyal proliferatif olaylar histopatolojik yapılarına göre belirlendi.

PIN-1'in ayırımında ve tanımlanmasında güçlük çekilmesine karşın, PIN-2 ve PIN-3 yapısındaki alanların küçük büyütmeli objektif ile incelendiğinde bile, çevresindeki diğer glandüler ünitelerden daha koyu boyanmaları ile dikkati çektiği görüldü. 30 olgudan periferik tümörlü 26 olgunun 24'ünde, periferik zonda, 2'sinde santral/transisyonal zonda, santral/transisyonal tümörlü 4 olgunun ise 2'sinde periferik zonda tümöre yakın veya uzak, multifokal dağılım gösteren PIN alanları izlendi. Olguların tümünde tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak PSA tutulumu vardı. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin ile boyanmış



Resim 1: Kansere komşuluğunda bazal tabakası belirgin PIN grade 2. (Sitokeratin x 200)

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

TABLO 1: PIN İÇİN GRADELEME KRİTERLERİ (* HER GRADE İÇİN BELİRLEYİCİ ÖZELLİK)

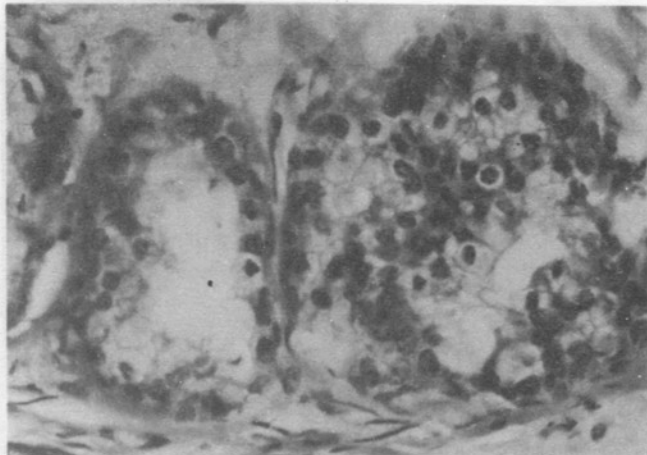
Kriterler	Grade-1	Grade-2	Grade-3
Çekirdek büyüklüğü	Belirgin artış*	Belirgin artış	Belirgin artış
Çekirdek boyutlarında çeşitlilik	Belirgin*	Grade-1'den az	Grade-2'den az
Hücrelerin durumu	İrregüler fokal yığınlar	Grade-1 gibi	Grade-1 gibi, Nadiren köprüleşmeler
Kromatin yapısı	Normal	Artmış	Belirgin artmış
Çekirdekcik	Belirgin, sıklıkla küçük	Belirgin, Nadiren küçük	Belirgin, sıklıkla* büyük ve çok sayıda

preparatlarda HE kesitlerinde karsinom diye yorumladığımız bazı glandlarda bazal hücre tabakasının azalmış ya da incelmış olmasına rağmen korunduğu görüldü (Resim-1). Bu alanlar da yüksek grade PIN olarak değerlendirildi. 26 olguda PIN-1 görülürken bu olgulardan 20'sinde PIN-2, (Resim-1) 18'inde PIN-3 (Resim-2) yapısında alanlar izlendi. Tüm histopatolojik bulgular Tablo-2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Prostat karsinomlu olgularda PIN; %86 periferik, %13 santral ve %1 oranında da transisyonal zonda izlenir. Ayrıca PIN, karsinom vakalarının %62'sinde tümörün hemen bitişğinde veya aynı küçük büyütme alanı içinde bulunur (7,8). Olgularımızda tümörün yaygın infiltrasyonu, anatomik yapıyı ileri derecede bozduğundan, zonlar arasındaki sınır ayırımında zorlanılmıştır. Bu nedenle PIN alanlarının zonal dağılımı, periferik ve santral/transisyonal olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Periferik zonda %92 gibi yüksek oranda PIN görmemiz, yine olgularımızın büyük çoğunluğunun (%86) periferik lokalizasyonlu olmasına bağlanmıştır. Santral/transisyonal zon tümörlerinde ise bu zonların tama yakınının kanserle infiltre olması nedeni ile, PIN saptanmasında ve kanserle birlikteliğinin değerlendirilmesinde güçlük çekilmiştir.

Grade-1 PIN zor tanınan bir lezyondur. Prostatın diğer epitelyal proliferasyonları yanlışlıkla PIN 1 olarak yorumlanabilir. Bu proliferasyonlar genel tipte epitelyal hiperplazi ve transisyonal metaplazidir. Alışılmış hiperplazilerde glandüler epitel hücreleri belirgin nükleer genişleme göstermezler.



Resim 2: Bazal hücre tabakası korunmuş, PIN grade 3 derecesinde glandlar. (HE x 300)

Bunlarda uniform nükleuslar, birbiri üzerine binmeden düzenli bir şekilde sıralanır. Transisyonal metaplazi longitudinal nuklear oluklar ile tanınabilir. Eğer transisyonal metaplazide nükleoluslar gelişirse, PIN grade-1 hakkında karar vermek zor olabilir (6,8). Olgularımızdan 13'ünde (%43) transisyonal metaplaziyi özellikle periüretral alanlarda gördük.

Yüksek grade PIN, benign epitelyal proliferasyonlardan, bazal hücre hiperplazisi ve clear cell

kribriform hiperplaziden ayrılmalıdır. İyi diferansiye prostatik adenokarsinom ve prostat kanallarının transisyonal hücreli karsinomu da yüksek grade PIN ile karışabilir (9).

Bazal hücre hiperplazisinde hücreler oval ya da yuvarlak, ince dağılmış kromatine sahip, uniform çekirdekler içerir. Ancak proliferatif olan hücrelerin hepsi yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitif boyanırlar (10). Clear cell kribriform hiperplazide asiner birimler, papiller- kribriform dağılım gösteren, atipi kriterleri taşımayan, berrak sitoplazmalı, kübik ya da silindirik hücrelerin proliferasyonu ile genişlemiştir. İmmüno histokimyasal olarak prostat spesifik antijen ve prostat spesifik asit fosfataz ile pozitif boyanarak, bazal hücre hiperplazilerinden ve PIN'den kolayca ayrılırlar (2,5). TUR-P materyallerinde oldukça nadir görülen bazal hücre hiperplazisi ve hiperplazinin nadir bir varyantı olan Clear cell kribriform hiperplaziyi biz sırasıyla %16 ve %20 oranlarında gördük. Bu sıklığın nedeni prostat glandinin tamamının takip edilmiş ve mikroskopik olarak değerlendirilmiş olmasındandır. PIN'deki mitoz hariç nükleer değişiklikler iyi diferansiye adenokarsinomadan pek farklı değildir. Tek fark bu neoplastik glandların, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitif boyanan bazal tabakalarını yer yer azalmasına rağmen korumuş olmalarıdır (2.,3,10).

Prostat glandlarını döşeyen luminal ve bazal epitel hücreleri farklı keratin immunoreaktivitesi gösterirler. Yüksek molekül ağırlıklı (49,51,57,66kD.) keratini boyayan monoklonal antikeratin antikoru (EAB-903) glandüler luminal epiteli değil, spesifik olarak bazal tabaka hücrelerini boyar (10). Bazal hücre tabakası karsinomada yoktur. Benign epitelyal proliferasyonlarda bulunur. PIN'de ise bu tabakanın devamlılığı bozulabilir. Bostwick ve Brawer PIN'de bazal hücre tabakasının bozulma sıklığının PIN grade'i ile ilişkili ve karsinoma bitişik PIN 3'de yaygın olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar PIN'den kanser gelişiminin immunhistokimyasal kanıtı olarak da, bazal hücre kaybı ile stromaya doğru büyü-

TABLO 2: 30 OLGUDA KANSER DIŞI ALANLARDA İZLENEN PIN AYIRICI TANISINA GİREN EPİTELYAL LEZYONLAR

HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	OLGU SAYISI
Benign adenomatöz hiperplazi	30
Değişici epitel metaplazisi	13
Skuamöz hücre metaplazisi	4
Bazal hücre hiperplazisi	5
Clear cell kribriform hiperplazi	6
Basit atrofi	6
PIN-1	26
PIN-2	20
PIN-3	18

yen küçük glandüler tomurcuklanmaya işaret etmişlerdir (6). Hedrick ve Epstein normal glandlarda bu antikorla boyanmanın kesintili dizilimini parafine gömülmüş dokularda görüp, frozen kesitlerde gözlemedikleri için bazal hücre tabakasındaki fokal immunoreaktivite eksikliğinin fiksasyon ve doku takibi sırasında antijen hasarı ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10).

Troncoso ve arkadaşları mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan, 100 hastanın prostatını incelemişler, bunlarda lezyonun multifokal olduğunu ve karsinomlu olgularda karsinomsuzlardan daha yüksek oranda ve yaygınlıkta PIN bulunduğunu bildirmişlerdir (8). Aynı yazarlar PIN'in zonal dağılım şekli ile de karsinoma benzediğini vurgulamaktadırlar (8).

Sonuç olarak diyebiliriz ki, radikal prostatektomi piyeslerinde PIN'in, özellikle periferik lokalizasyonlu prostatik adenokarsinomun patomorfogenezinin ilk basamaklarında yer aldığını kuvvetle düşündüren bulgular vardır. İğne biyopsisinde ya da transüretal rezeksiyonlarda görülen PIN alanları, patoloji raporunda mutlaka belirtilmeli, ultrasonografi yardımıyla yeni biyopsiler alınmalı ve hasta, serum PSA değerleri ile takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Henson, D.E., Albores-Saavedra, J.: Pathology of Incipient Neoplasia. WB Saunders Co. Philadelphia-Toronto-Sydney-London-Montreal, Second Edition pp 363-382, 1992.
2. Kastedieck, H., Helpap, B.: Prostatic "Dysplasia/atypical Hyperplasia": Terminology, histopathology, pathobiology, and significance, Supplement to Urology 34 (6): 28-41, 1989.
3. Helpap, B.: Future directions in research of prostate carcinoma. Path. Res. Pract. 189; 497-509, 1993.
4. Mostofi, F.K., Sesterhenn, I.A., Dawis, C.J.: A Pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer 71:906-932, 1993.
5. McNeal, J.E., Villers, A., Redvina, E.A., Fretha, F.S., Stamey, T.H.: Microcarcinoma in the prostate. Hum. Pathol. 22:644-652, 1991.
6. Bostwick, D.G., Brawer, M.K.: Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. Cancer 59:788-794, 1987.
7. Robert, V.P.; Urologic Pathology. J.B. Lippincott Company Philadelphia, Second Edition pp 579-603, 1992.
8. Troncoso, P., Babaian, R.J., Ro, J.Y.: Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostectomy specimens. Urology 34:52-56, 1989.
9. Patrick, C.W., Alan, B.P., Thomas, E.D., Darracott, V.: Campbell's Urology. WB Saunders Co. Philadelphia-Toronto-Sydney-London-Sixth Edition pp 1161-1175, 1991.
10. Hedrick, L., Epstein, J.I.: Use of Keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. Am J. Surg. Pathol. 13:389-396, 1989.