

PROSTAT LEZYONLARINDA MÜSİN HİSTOKİMYASININ TANISAL DEĞERİ

Dr. Diclehan ORHAN (*), Dr. Aylin Okçu HEPER (*), Dr. Esra ERDEN (**), Dr. Serpil SAK (***), Dr. Özden TULUNAY (****)

ÖZET: Prostat patolojilerinde ayırıcı tanıda müsin histokimyasının önemi üzerinde durulmakta ve asit müsin varlığına kanser gelişimi durumunda rastlandığı ileri sürülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda asit müsinin benign prostat patolojilerinde de izlendiği bildirilmektedir. Bu çalışmada 74 prostat kanseri ve 74 benign prostat hiperplazis (BPH) olgusunda müsin profilini ortaya çıkarmak üzere diastazlı periodik asit Schiff (D-PAS), Mayer'in müsikarmen boyası (MM) ve pH2.5'da periodik asit Schiff-Alcian blue (PAS-AB) kombinasyonu uygulanmıştır. Buna göre BPH olgularında müsin tipinin nötral özellikle olduğu ve kanser gelişimi durumunda nötral müsin sekresyonunun Gleason skorundaki artışa paralel olarak azaldığı saptanmıştır. BH ve kanser olgularındaki nötral müsin sekresyonunda Kruskal Wallis testi ile de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (düzeltilmiş H değeri (dH): 13.83). Asit müsin ise BPH olgularında oldukça düşük oranlarda gözlenmiştir ve kanser gelişimi halinde ise daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (dH:5.9).

ANAHTAR KELİMELE: Prostat, adenokarsinoma, müsin

SUMMARY: Mucin profile of the prostate has been investigated by many researches. It is claimed that the normal prostate gland secretes neutral mucin and prostatic adenocarcinomas produce both acidic and neutral mucins. This feature has been suggested to be of some diagnostic value in differentiating malignant from benign prostate lesions. However, there are some authors reporting presence of acidic mucosubstances in benign prostatic lesions. In the present study, we applied periodic acid Schiff with diastase digestion (D-PAS), Mayer's mucicarmen (MM) and periodic acid Schiff alcian blue combination (PAS/AB) pH 2.5 methods in 74 prostatic adenocarcinomas and 74 benign prostate hyperplasias (BPH) in order to evaluate the diagnostic value of mucin histochemistry. We observed that, the dominant mucin type in BPHs was neutral mucin and neutral mucin secretion decreased in adenocarcinomas as the Gleason score increased. The difference in neutral mucin secretion in BPHs and prostatic adenocarcinomas was statistically significant (Kruskal Wallis test, [adjusted H:13.83]). Acid mucin secretion was present in very low quantities in BPHs whereas, it became prominent in adenocarcinomas (adjusted H:5.9).

KEY WORDS: Prostate, adenocarcinoma, mucin

GİRİŞ

Patologların günlük çalışmalarında tanı koymada zorlukla karşılaştığı patolojilerden biri de prostat kanserleridir. Yeni tanı ve biopsi yöntemlerinin kullanılmaya başlanması, iğne biopsilerinin sık kullanımı, yaşlı hastalarda cerrahi giri-

şim olanaklarının artması, prostat kanserlerinin daha çok sayıda ve erken dönemde saptanması sonucunu doğurmuştur. Bu tür biopsilerin büyük kısmında materyalin küçük olması, bu yeni yöntemlerle giderek daha çok sayıda iyi diferansiye kanserlere rastlanması, patoloğun tanı güçlüğüne arttırmakta, rutin yöntemlere ek olarak bazı yardımcı yöntemlerin de kullanıma girmesini gerektirmektedir.

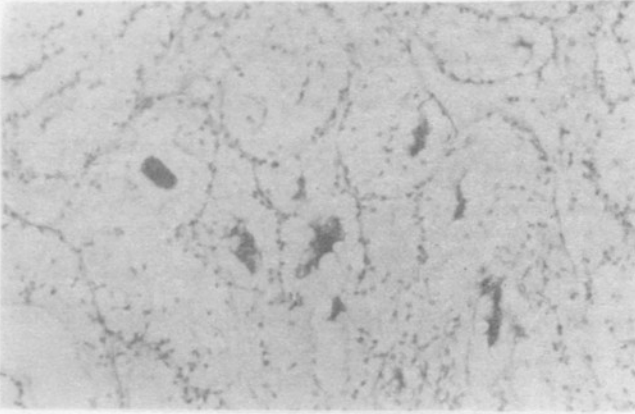
Prostat kanserlerindeki ilk müsin çalışmaları 1960'lı yıllara kadar uzanmaktadır. Foster ve Levine prostat kanserlerinde %63 ve bunların metastazlarında %36 oranında asit müsin varlığını Mayer'in müsikarmen boyası ile göstermiş-

* A.Ü.T.F. Patoloji A.B.D.'da asistan Dr.

** A.Ü.T.F. Patoloji A.B.D.'da uzman Dr.

*** A.Ü.T.F. Patoloji A.B.D.'da öğretim görevlisi Dr.

**** A.Ü.T.F. Patoloji A.B.D.'da Profesör Dr.



Resim 1: Gleason skoru 6 olarak değerlendirilen bir olguda gland lümenleri içinde mavi boyanan münin varlığı (PAS/AB pH 2,5 x 2900)

lerdir (3). Daha sonra Frank ve ark.ları alcian blue ile boyanan müninlerin latent ve klinik belirti oluşturan prostat kanserlerine sıklıkla eşlik ettiğini, ancak normal glandlarda nadir olarak bulunduğunu saptamışlardır (4). Bunu Hukill ve ark.larının prostatda asit münin varlığının sıklıkla kanserle birlikte olduğunu gösteren çalışması takip etmiştir (6). Daha sonra asit münin varlığının prostat kanserlerinde diagnostik değeri olduğunu vurgulayan çok sayıda araştırma yapılmıştır (9,8,11,10). Ancak asit müninin sklerozing adenozis (2,7), müninöz metaplazi (5), bazal hücre hiperplazis (5-4) gibi malignite ile sık karışan lezyonlarda da varlığının gösterilmesi prostat kanserlerinde asit müninin tanı değeri konusunda kuşuklara yol açmıştır.

Biz de bu çalışmada kendi materyalimizde, münin histokimyasına yönelik yöntemlerin tanısallık değerlerini araştırdık.

MATERYAL-METOD

A.Ü.T.F. Patoloji A.B.D.'da prostat kanseri tanısı alan 74 olgu tekrar gözden geçirilmiş ve Gleason grade'lemesine göre sınıflandırılmıştır. Her tümörde hakim olan iki grade'in toplanması ile Gleason skorları elde edilmiş ve olgular bu skorlara göre gruplandırılmıştır.

Kontrol grubunu benign prostat hiperplazisi (BPH) tanısı alan 74 olgu oluşturmuştur. Tüm olgularda münin içeriği ve tipini belirlemek üzere diastazlı periodik asit Schiff (D-PAS), Mayer'in müsikarmen boyası (MM), pH 2,5'da periodik asit Schiff-alcian blue (PAS-AB) kombinasyonundan oluşan histokimyasal boya yöntemleri uygulanmıştır. Buna göre D-PAS ile koyu pembe boyanan münin nötral münin olarak değerlendirilmiş, MM ile kırmızı ve/veya PAS-AB pH 2,5'da AB ile mavi boyanan münin asit münin olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde her vaka için D-PAS boyaması sonucu 0,1,2 ya da 3 olarak değerlendirilen bir nötral münin puanı ve MM ile AB puanının toplanıp ikiye bölünmesiyle ortaya çıkan bir asit münin puanı elde edilmiştir. Nötral ve asit münin puanlarının BPH ve Gleason skorlaması ile ortaya çıkan prostat kanseri olgu gruplarında dağılımı incelenmiş ve her grupta ortalama asit ve nötral münin puanları tespit edilmiştir. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Prostat kanserleri Gleason sistemine göre sınıflandırıldığında grade 1 ve 2 tanımına uyan olgu bulunmadığı görülmüştür.

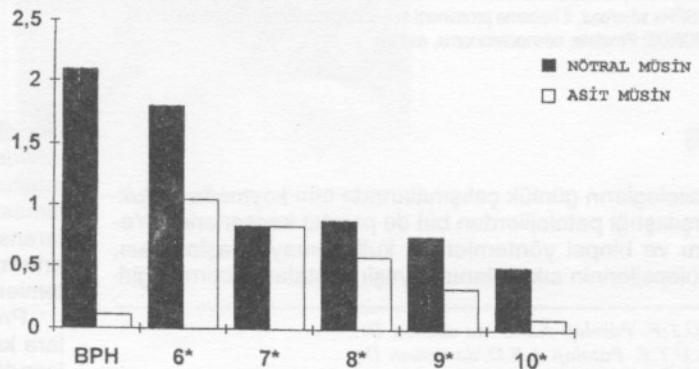
Gleason skoruna göre olguların dağılımı incelendiğinde 10 vaka skor 6,6 vaka skor 7,19 vaka skor 8,12 vaka skor 9 ve 27 vaka skor 10 olarak değerlendirilmiştir. Yetmişdört prostat kanserinin 26'sında (%35.1) hiç münin yapımı izlenmemiştir. Münin oluşturmeyen tümörlerin Gleason skorlarına göre dağılımı incelendiğinde skor 10'da 13 olgu, skor 9'da 4 olgu, skor 8'de 8 olgu ve skor 7'de 1 olgu bulunduğu tespit edilmiştir. Çok iyi bez yapımı gözlenen skor 6'da münin yapmayan tümör bulunmamaktadır. Tüm benign olgularda ise münin sekresyonu izlenmiştir. Gleason skorları ile oluşan olgu gruplarında, ortalama asit ve nötral münin puanları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'in incelenmesinde de görülebileceği gibi BPH olgularında ortalama nötral münin puanı 2,09 olarak hesaplanmıştır. Tümör oluşumu halinde ise Gleason skorundaki artışa paralel olarak oldukça düzenli bir iniş göstererek, diffüz bir gelişimi ifade eden skor 10 olgularda ortalama nötral münin puanı 0,5'e kadar düşmektedir. tüm malign olgular bir grup olarak ele alınıp, benign grupla karşılaştırıldığında iki grup arasında nötral münin sekresyonu açısından anlamlı bir fark olduğu anlaşılmıştır (düzeltilmiş H değeri [dH]:13.83). Ayrıca malign olgularda, Gleason skoruna göre yapılan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında da nötral münin yapımı açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (dH:63).

Asit münin dağılımı incelendiğinde ise (tablo 1) BPH olgularında asit münine çok az miktarda rastlandığı ve ortalama puanın 0,1 olduğu izlenmektedir. bizim serimizde, tümör olgularında asit münine en çok skor 6 ve 7'inci gruplar darastlanmıştır (Resim 1).

Tümör grade'nin artmasıyla birlikte asit münin sekresyonunun da azalarak 10'uncu skor grubunda ortalama 0,089 düzeyine düştüğü izlenmiştir. Asit münin sekresyonuna ait verilerin Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmesi sonucunda ise tüm malign olguların bir araya getirilmesi ile oluşan grupla, benign olgu grubu arasında asit münin sekresyonu açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir (dH:5.9). Gleason skoruna göre oluşturulan gruplar arasındaki asit münin sekresyon farkının istatistiksel anlam düzeyine ulaşmadığı ancak buna çok yaklaştığı tesbit edilmiştir (dH:9.01, x2 0.05 [4]:9.48).

TABLO 1: PROSTAT CA VE BPH'DA NÖTRAL VE ASİT MÜSİN PUANLARI



* GLEASON SKORLARI

TARTIŞMA

Müsinler çeşitli proteinlere kovalan bağlarla bağlanmış polisakkaridlerden oluşurlar. Epitel ve bağ dokusu hücreleri tarafından meydana getirilen müsinler, çeşitli histokimyasal boya yöntemleri ile asit ve nötral müsin olarak gruplandırılırlar. Çok sayıdaki neoplastik gelişimde, müsinin boyanma özelliklerinde normalden sapmalar gözlenmektedir (1,2). Prostat kansinomlarındaki müsin değişikliğini ise ilk kez Foster ve Levine ortaya atmış ve normal prostat müsin sekresyonunun nötral müsin özelliğinde olmasına karşın malignite gelişimi halinde bunun asidik karakter kazandığını göstermişlerdir (3).

Bizim sonuçlarımız da müsin sekresyonunun, malignite varlığı ve tümör differansasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Şöyle ki, serimizde BPH olgularının tümünde müsin sekresyonu gözlenirken prostat kansinomlarının 26 (%35.1)'ında müsin hiç yapılmamaktadır. Prostat kanserlerinde müsin miktarı tümör skorundaki artışa paralel bir düşüş göstermektedir. Solid bir gelişim gösteren skor 10 tümörlerde ise en düşük seviyeye inmektedir. Bu sonucu fetal prostat gelişimi mekanizmaları ile açıklamak mümkündür. Bu konuda bir çalışmada gestasyon haftasının ilerlemesi ile prostatda müsin sekresyonunun artışı ve ancak gelişimini tamamlamış asinüslerin müsin oluşturabildikleri gösterilmiştir (13). Yalnızca nötral müsin sekresyonu olan normal prostatda (4,10,8) malignite gelişimi halinde sadece müsin miktarında değil, tipinde de değişiklik oluşmaktadır. Bu çalışmada asit müsinin BPH'lerinde çok az sekrete edildiği tespit edilmiştir. Tümörlerde ise bunun yüksek oranda bulunduğu gözlenmektedir. Olgularımız arasında en fazla asit müsin içeren tümörlerin skor 6 ve 7 gruplarında bulunuşu asit müsin sekresyonunun da gland miktarında azalmaya paralel olarak azaldığını düşündürmektedir. konu ile ilgili literatür incelendiğinde prostat kanserlerinde asit müsinine rastlama oranının %33 ile %77 arasında değiştiği (1,4,8,10,11) ve müsin sekresyonunun düşük grade'li tümörlerde belirgin şekilde daha fazla bulunduğu bildirilmektedir.

Sonuç olarak prostat kansinomlarında biopsi ve takip işlemleri sırasında oluşan artefaktların ve şüpheli sahaların varlığı durumunda ucuz ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile müsin varlığına yönelik histokimyasal yöntemlerin uygulanması gerektiği kanısına varılmıştır. Bu yöntemlerle asit müsin varlığının saptanması maligniteyi destekleyici bir bulgu olarak kabul edilmelidir; ancak asit müsin izlenmemesinin kanser olasılığını reddettirmeyeceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Allsbrook W.C.Jr., Wesley W.S: Histochemistry of the prostate. Hum. Pathol, 23:207-305 (1992).
2. Epstein J.I., Fynheer J: Acidic mucin in the prostate: Can it differentiate adenosis from adenocarcinoma? Hum. Pathol, 23: 1321-1325 (1992)
3. Foster E.A., Levine A.J: Mucine production in metastatic carcinomas. Cancer, 16:506-509 (1963).
4. Franks L.M., O'Shea J.D., Thomson A.E.R: Mucine in the prostate: A histochemical study in normal glands, latent; clinical and colloid cancers. Cancer, 17:983-991 (1964).
5. Grignon D.J., O'Malley F.P: Mucinous metaplasia in the prostate gland. Am. J.Surg. Pathol, 17(3): 287-290 (1993).
6. Hukill P.B., Vidone R.A: Histochemistry of mucus and other polysaccharides in tumors. II. Carcinoma of the prostate. Laboratory Investigations, 16(3):395-406 (1967).
7. Jones E.J., Clement P.B., Young R.H: Sclerosing adenosis of the prostate gland. A clinicopathologic and Immunohistochemical study of 11 cases. Am. J. Surg. Pathol., 15(12): 1171-1180 (1991).
8. Pinder S.E., McMahon R.F.T: Mucins in prostatic carcinoma. Histopathology, 16:43-46 (1990).
9. Ro J.Y., Ayala A.G., Odenez N.G., Cartwright J., Mackay B: Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and X-ray microanalytic studies. Cancer, 57: 2397-2407 (1986).
10. Ro Y.J., Grignon D.J., Troncso P., Ayala A.G: Mucin in prostatic adenocarcinoma. Seminars in Diagnostic Pathology, 5:273-293 (1988).
11. Sentinelli S: Mucins in prostatic intra-epithelial neoplasia and prostatic carcinoma. Histopathology, 22: 271-274 (1993).
12. Thomson S.W., Hunt R.D: Selected histochemical methods; Charles C. Thomas; Illinois USA p:3777 394.
13. Xia T., Blackburn W.R., Gardner W.A.Jr.: Fetal prostate growth and development. Pediatric Pathology, 10:527-537 (1990).