

RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDEKİ TÜMÖR DOKUSUNUN İMMÜNHİSTOKİMYASAL SPEKTRUMU

Uz. Dr. Şükrü YILDIRIM (*), Uz. Dr. Hüseyin BALOĞLU (*), Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK (*),
Uz. Dr. Selami ALBAYRAK (**), Prof. Dr. Yavuz ÖNAL (**), Kim. Ayşe ÇETİN (*)

ÖZET: Radikal prostatektomi küratif bir tedavi olsa da intraprostatik lokalize kansinömlerde bile metastaz olasılığı daima vardır. Bütün malign tümörlerin klonal çeşitlilik gösterdiği, her klonun invazyon ve metastaz kabiliyeti ile organ seçiminin farklı olduğu kabul edilmektedir. Ameliyat sonrası hasta takibine yardımcı olmak amacıyla, 30 olgumuzda tümör dokusunun heterojen klonal dağılımını araştırdık. Tümör hücrelerinin çoğu tüm olgularda, prostat spesifik antijen (PSA) ile pozitif boyanır iken, 17'sinde carcinoembriyonik antijen (CEA), 6'sında plasental alkalın fosfataz (PLAP), 3'ünde S-100 protein, 6'sında kromogranin-A fokal pozitiflikleri bulundu. Bu olgularda postoperatif düşük serum PSA değerlerinin klinik anlamlılığı tartışıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Radikal prostatektomi, İmmünhistokimya, Tümör tropizm

SUMMARY: IMMUNOHISTOCHEMICAL SPECTRUM OF THE TUMOR TISSUE IN RADICAL PROSTATECTOMY MATERIAL. While radical prostatectomy is the curative treatment, the probability of metastase is always present even if the disease limited in prostatic tissue. It has been accepted so many tumors were multiclonal in origin and each of the clones have the different metastatic ability and also have different preference of metastatic sites. We have investigated the clonal perspective of tumor tissue in 30 cases by the mean of postoperative patient follow up. In addition to PSA expression in so many cells of all tumors, we noticed focal expression of CEA in 17, PLAP in 6 cases, S-100 protein in 3 and chromogranin in 6 tumor. In these cases, the clinical meaning, of the low serum PSA levels is criticised here within.

KEY WORDS: Radical prostatectomy, Immunohistochemistry, Tumor tropism.

GİRİŞ

Bütün tümörlerin malignite potansiyeli kazanmış tek bir hücrenin proliferasyonu ile oluştuğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak tümöral proliferasyonda bir süre sonra değişik yönlerde diferansiasyon olur ve çeşitli klonlar oluşur. Bu farklı klonları oluşturan hücrelerin proliferasyon kapasiteleri ve metastaz yapma kabiliyetleri farklıdır (1). İlk kez Fidler ve Kripke, neoplastik hücreler tarafından spesifik organların öncelikli kolonizasyonu şeklinde tanımlanan tümör tropizmini deneysel olarak gösterdiler (2). Metastaz mekanizmaları üzerine birçok çalışma yapılmış ve metastazların tama yakınının nasıl meydana geldiği anlaşılmışsa da bildiğimiz mekanizmalarla açıklanamayan metastazlar da vardır. Bizim, bu çalışmadaki amacımız, çıkarılan tümör dokusundaki immünhistokimyasal klonaliteyi tesbit etmek ve daha sonra ortaya çıkabilecek olan metastatik lezyonları bu alt yapı üzerinde değerlendirmektir. Ayrıca küratif bir tedavi sayılan radikal prostatektomiden sonra nüks ya da metastaz lehine oldukça duyarlı bir test sayılan serum PSA değerlerinin takibinin yeterli olup olmayacağı konusunda, klinisyenin dikkatini yönlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1989-1993 yıllarında adenokarsinoma nedeni ile radikal prostatektomi uygulanan 30 olgudan çıkarılan materyellerden alınan tümör dokusu üzerinde yapıldı. En az 12 saat etil alkol içinde tesbit edilip, dokular 3 mm kalınlığında seri kesitlerle takip edilip parafin bloklar hazırlandı. Dört mikron kalınlığındaki hematoxilen-eozin ile boyanmış kesitler incelendikten sonra, immün boya uygulanacak tümör-lü bloklar seçildi.

İlgili bloklardan 10'ar kesit hazırlandı. Beş tanesi negatif kontrol için kullanılan bu kesitlerin diğer 5'ine, biotin-streptavidin prosedürü ile, monoclonal anti prostat spesifik

antijen, monoclonal anti karsinoembriyonik antijen, monoclonal anti S-100 protein, monoclonal anti chromogranin-A (Chr-A), monoclonal anti plasental alkalın fosfataz boyaları uygulandı (DAKO - A/S Copenhagen-Denmark). Kromojen olarak hidrojen peroksit konjuge diaminobenzidin kullanıldı. Preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. İmmün boyanmanın olup olmadığına bakıldı ve diffüz ya da fokal olarak değerlendirildi.

Belli bir antijen pozitifliği gösteren hücrelerin histolojik grade ile ilişkisi, tümör dokusu içindeki oranı ve bu hücre grubunun davranış şekli incelendi. Ayrıca aynı alanın farklı antijenik aktivite gösterip göstermediğine dikkat edildi. CEA pozitif olguların ameliyat öncesi serum CEA ve PSA değerlerine bakıldı.

BULGULAR

Olguların hepsinde tümör dokusunda PSA aktivitesi heterojen bir dağılım gösteriyordu. İyi diferansiye alanlarda pozitiflik belirgin iken, daha az diferansiye alanlarda zayıf boyanma saptandı. Glandüler formasyon izlenmeyen anaplastik alanlar ise genellikle PSA negatif (Resim 1).

CEA 17 olguda fokal pozitiflikler şeklinde görülmektedir. CEA pozitifliğinin en yoğun olduğu bir olguda boyanma % 10'dan daha azdı.

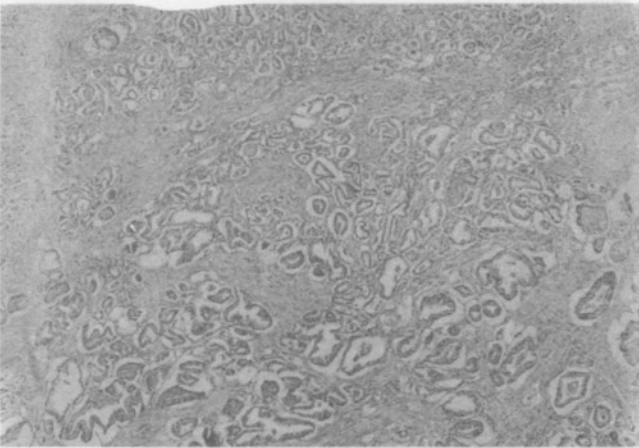
Ancak bir alanda vasküler invazyon oluşturmuyordu (Resim 2). Bu olguların ameliyat öncesi serum CEA seviyelerinde belirgin bir artma yoktu. Sadece 3 olguda diferansiasyonun kötü olduğu alanlarda, birkaç hücreden oluşan küçük gruplar halinde, birinde perinöral invazyon yapan hücrelerde, S-100 protein pozitifliği saptandı.

S-100 protein boyasında dikkati çeken diğer bir özellik sinir invazyonlarının daha iyi bir şekilde değerlendirilebilmesiydi.

PLAP ile sadece 6 olguda, grup oluşturmamayan birkaç hücre ile sınırlı boyanma izlendi. Chr-A boyasında 6 olgunun tümör dokusunda özellikle az diferansiye alanlarda fokal pozitiflikler saptandı. İyi diferansiye olmuş alanlarda ve tümöral olmayan birkaç glandda da tek tük boyanmış hücreler bulunmaktaydı.

* GATA Haydarpaşa Eđt. Hst. Patoloji ABD

** GATA Haydarpaşa Eđt. Hst. Üroloji ABD



Resim 1. PSA ile tümör dokusunda heterojen boyanma (x100)

TARTIŞMA

Çoğu kanserin monoklonal orijinli olduğu gösterilmesine rağmen, proliferen olan tümör hücrelerinin sonunda heterojen bir tümör dokusu oluşturması olasıdır (1). Prostat kanserinde bu heterojenite çok belirgindir. Öyleki aynı tümör içinde değişik alan ve değişik kesitlerde farklı diferansiasyonlar ve çeşitli paternler aynı anda görülebilmektedir. Bu histolojik heterojenite, hücrelerin içerik ve fonksiyon açısından da farklı olduğunu düşündürmektedir.

Bizim olgularımızda PSA ile boyanmış preparatlarda, hücrelerin PSA içerikleri kalitatif ve kantitatif farklılıklar göstermekteydi. Hatta metastaz yapma ihtimalinin daha yüksek olduğunu düşündüğümüz az diferansiye alanlarda PSA'nın negatif olması, bu alandan olacak bir metastazda, metastatik kitlenin de PSA negatif olması gerektiğini düşündürmektedir. Tabii metastatik bir kitle serum PSA değerlerini yükseltmeyecektir. Ancak metastaz alanına gelmiş ilk hücrelerden proliferasyon esnasında yine heterojen bir tümör dokusu gelişebilir.

PSA dışındaki immün boyalar ile aldığımız pozitif boyanmalar genellikle PSA negatif tümör alanlarında izlenmekteydi. Bizim olgularımızda da CEA böyle bir boyanma gösteri-

yordu. Prostat kanserlerinde CEA oluşumu birçok çalışmada gösterilmiştir (3). Ancak serum CEA değerleri prostatik karsinom tanısı için nonspesifik bir belirleyicidir. Bununla birlikte CEA pozitif klonlardan olacak metastazların serum CEA değerlerini yükseltebileceği teorik olarak mümkündür. David ve arkadaşlarının bildirdiği iki olguda CEA pozitif hepatik metastaz ve serum CEA seviyelerinde artış gösterilmiştir (4,5).

Prostatik adenokarsinomlarda ve hiperplastik prostat dokusunda, nöroendokrin diferansiasyon değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiş ve prognostik bir parametre olabileceği tartışılmaktadır (6,7). Bizim olgularımızın 6'sında daha çok, az diferansiye alanlarda ya da bir iki hücreden oluşan küçük invazyonlar şeklinde, nöroendokrin diferansiasyon için güvenilir bir belirleyici olan, Chr-A pozitifliği saptadık.

Chr-A negatif olgularda immün boyama yapmadığımız kesitlerde işlemi tekrarlamakla pozitif boyanan olguların sayısının artacağını düşündük. Bu nedenle biz nöroendokrin diferansiasyon olup olmamasının, bağımsız bir prognostik parametre olduğunu düşünmüyoruz. Ancak, bu diferansiasyonun miktarının fazla olmasının anlamı olabilir. Bu da zaten tümörün oldukça anaplastik olduğunu gösterir.

Değişik tümörlerde alkalın fosfataz aktiviteli izoenzimler bildirilmiştir (8). Biz prostat kanserlerinde de muhtemelen metabolizma ve gen transkripsiyonunda rol oynayan plasmantal alkalın fosfataz aktivitesi gösteren hücreler gördük.

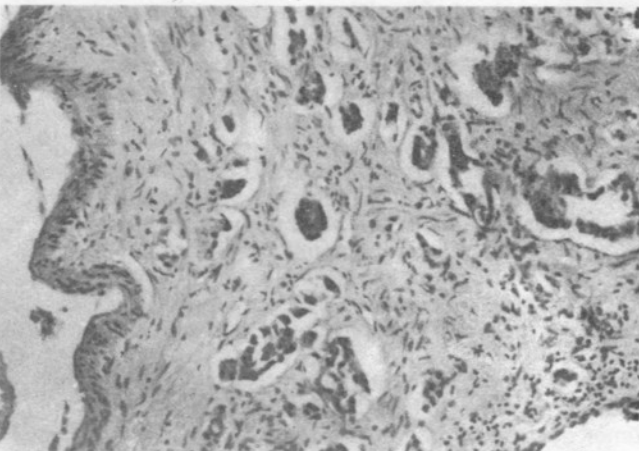
S-100 protein pozitifliğini çok az sayıda hücrede, özellikle tümörün yüksek grade'li alanlarında, Chr-A ile pozitif boyanan alanlarda izledik. Biz S-100 protein pozitif boyanan bu hücrelerin de nöroendokrin diferansiasyon gösteren hücreler olduğunu düşündük.

Tümör dokusunun heterojen yapısı, tümör tropizmi teorisi ile birlikte düşünüldüğünde; farklı tümörlerin farklı organları öncelikle tuttuğu düşüncesi, farklı klonların da organ önceliğinin farklı olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle tümör dokusunun immünohistokimyasal çeşitliliğinin tesbiti, olası metastazların hedefi (yeri) hakkında fikir verebilir kanısındayız.

Bunun için de bu alt yapı sağlanmalı ve çıkarılmış tümörlerde heterojen yapı daha başka antijenlerin de listeye eklenmesiyle belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cotran, R.S., Kumar, V., Robbins, S.L.: Robbins Pathologic Basis of Disease 4th Edition. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders company, 1989, 250-260.
2. Hart, J.J., Kripke, M.L.: Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. Science, 197: 893, 1977.
3. Abdel-Wahab, Z.A.: Immunohistochemical markers for human prostate carcinoma. Diss. Abstr. Int., 46: 3382, 1986.
4. Gutman, D.A., Farrow, G.M., Myers, R.P., Ferrigni, R.G., Lieber, M.M.: Adenocarcinoma of the prostate involving 2 cell types (prostate specific antigen producing and carcinoembryonic antigen producing) with selective metastatic spread. The Journal of Urology, 146: 854-56, 1991.
5. Robert, V.P.: Urologic pathology. J.B. Lippincott Company Philadelphia, Second Edition pp 579-603, 1992.
6. Sant' Agnese, A.: Neuroendocrine Differentiation in carcinoma of the prostate (Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implication). Cancer, 70: 254-268.
7. Abrahamsson, P.A., Falkmer, S., Falt, K., Grimellus, L.: The Course of Neuroendocrine Differentiation in Prostatic Carcinoma (An immunohistochemical Study Testing Chromogranin A as an "Endocrine Marker"). Path. Res. Pract. 185, 373-380, 1989.
8. Koshida, K., Nishino, A., Yamamoto, H., Uchibayashi, T., Naito, K., Hisazumi, H., Hayashi, Y., Wahren, B., Anderson L.: The Role of Alkaline Phosphatase Isoenzymes as Tumor Markers for Testicular Germ Cell Tumors. The Journal of Urology, 146: 57-60, 1991.



Resim 2: Perivasküler invazyon yapmış CEA pozitif hücreler (x 200)