

RADİKAL PROSTATEKTOMİLERDE NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON (ÖN ÇALIŞMA)

Uzm. Dr. Çiğdem Ataizi ÇELİKEL (*), Dr. Funda EREN (*), Ecz. Gülsün EKİCİOĞLU (*),

Dr. Tufan TARCAN (**), Prof. Dr. Sevgi KÜLLÜ (*), Prof. Dr. Atıf AKDAŞ (**)

ÖZET: 16 radikal prostatektomi materyalinde adenokarsinom olgularında nöroendokrin diferansiyasyon analizi amacıyla immunhistokimyasal yöntemlerden Kromogranin A uygulanmıştır. Olguların % 12.5'inde difüz, % 18.8'inde küçük gruplar halinde olmak üzere % 31.3 oranında nöroendokrin diferansiyasyon saptanmıştır. DSÖ'ne göre kötü diferansiye olguların % 28.6'sında difüz immunreaktivite izlenmesine karşın orta ve iyi diferansiye olgularda difüz boyanma görülmemiştir. Kombine Gleason grade 3 olguların % 25'inde difüz, grade 2 olguların % 50'sinde Gleason skoru 4 olan alanlarda sınırlı kalan küçük gruplar halinde immunreaksiyon saptanmıştır. Evre T4 ve T3 olgularda % 40, evre T2 olgularda % 16.7 oranında nöroendokrin diferansiyasyon belirlenmiştir. Bu doğrultuda, ön çalışmamız literatürdeki bulgularla uyumlu olarak nöroendokrin diferansiyasyonun grade ve evre ile korele olduğunu destekler niteliktedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Prostat, Adenokarsinom, Nöroendokrin, Kromogranin A

SUMMARY: NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN RADICAL PROSTATECTOMIES (A PRELIMINARY STUDY). To assess neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate, chromogranin A was performed in 16 radical prostatectomy specimens. Positive immunoreaction was identified in 31.3% of the cases. The pattern of staining was diffuse in 12.5% and as small groups in 18.8%. Although there were diffuse immunoreactivity with chromogranin A in 28.6% of poorly differentiated cases, no diffuse staining was observed in moderately or well differentiated cases. The pattern of neuroendocrine differentiation was diffuse in 25% of combined Gleason Grade 3 cases and as small groups in 50% of grade 2 cases, in which the positive reaction was limited to the areas of Gleason score 4. Neuroendocrine differentiation was found in 40% of stage T3, T4 and 16.7% of stage T2 cases. Our preliminary study is in concordance with the findings in the literature and suggests that neuroendocrine cells may play an important role in biological behaviour of prostatic carcinomas.

KEY WORDS: Prostate, Adenocarcinoma, Neuroendocrine, Chromogranin A.

GİRİŞ

Genitoüriner sistemde, endokrin parakrin (EP) hücrelerin varlığı ilk defa 1944 yılında Pretl tarafından prostatik üretrada gösterilmiştir (1). Sonraki yıllarda, nöroendokrin hücrelerin sekretuar ve bazal hücrelerle birlikte normal prostat duktus ve asinus epitelini oluşturdıkları belirlenmiştir (2). Günümüzde nöroendokrin hücrelerin prostat dokusundaki fonksiyonları bilinmemektedir. Ancak, gerek morfolojileri ve sekresyon özellikleri, gerekse sindirim ve solunum sistemindeki EP hücrelerine benzerlikleri; bu hücrelerin prostat bezinin büyüme ve farklılaşması ile birlikte sekresyonunun düzenlenmesinde de etkili olabileceklerini düşündürmektedir (2).

Neoplastik EP hücreler klinik ve biyolojik davranış açısından prostat patolojisinde önemli rol oynarlar (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, prostat adenokarsinom olgularında fokal nöroendokrin diferansiyasyon (NED) derecesinin tümörün grade'i ve agresif davranışı ile direkt korelasyon gösterdiği savunulmaktadır (2).

Bu ön çalışmada, 16 radikal prostatektomi spesmeninde, NED'in prostat karsinomunda bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmış, bağımsız bir prognostik parametre olarak kullanılabilirliği tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Ağustos 1991-Ekim 1993 tarihleri arasında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Patoloji Anabilim Dalında konvansiyonel adenokarsinom tanısı alan, yaş dağılımı 58-74 arasında değişen 16 radikal prostatektomi olgusu çalışma kapsamına alınmıştır. Histopatolojik derecelendirmede Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Gleason klasifikasyonunun yanısıra kombine Gleason grade kullanılmıştır (4). Her olguda, farklı Gleason skoru alanlarını yansıtan 3'er adet forma-

lin fikse parafin bloklardan hazırlanan 5 mikronluk kesitlerde streptavidin-biotin-alkalen fosfataz immunhistokimya yöntemi ile monoklonal anti-kromogranin A uygulanmıştır.

Kromogranin A pozitivitesi; negatif (=0), az sayıda tek hücre boyanması (+), küçük gruplar halinde (++) ve difüz (+++) boyanma olmak üzere semikantitatif olarak değerlendirilmiştir.

Nöroendokrin diferansiyasyon ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkinin yorumlanmasında "ki kare" testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Prostat adenokarsinom olgularının klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olguların % 12.5'i difüz, % 18.8'i küçük gruplar halinde olmak üzere toplam % 31.3 olguda nöroendokrin diferansiyasyon saptanmıştır. DSÖ'ne göre kötü diferansiye olguların % 28.6'sında kromogranin A ile difüz immunreaktivite izlenmesine karşın orta ve iyi diferansiye olgularda difüz boyanma saptanmamıştır ($p < 0.001$). Kombine Gleason grade 3 olgularda NED oranı % 25'tir ($p < 0.001$). Kombine Gleason grade 2 olguların yarısında küçük gruplar halinde NED saptanmış ancak her 3 olguda da pozitivite Gleason skoru 4 olan alanlarda sınırlı kalmıştır.

NED evre T4 ve T3 olgularda % 40 (+++ = % 20), evre T2 olgularda % 16.7 (+++ = % 0, ++ = % 16.7) oranında izlenmiştir ($p < 0.001$). Ortalama izlem süreleri 11.4 ay olan 16 olgudan 2 tanesinde nüks şüphesi (PSA artışı, hematüri) bulunmaktadır. Bu olgulardan bir tanesi difüz NED göstermektedir. Diğerleri ise cerrahi spesmeninde cerrahi sınırdan yaygın tümör saptanan bir olgudur.

TARTIŞMA

Prostat karsinomlarında nöroendokrin diferansiyasyon oranı, kullanılan gümüş boyama, immunhistokimya yöntemleri ve olgu seçimine bağlı olarak, farklı çalışmalarda, % 10-

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

TABLO 1: PROSTAT ADENOKARSİNOM OLGULARININ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

OLGU	DSÖ	GRADE GS	KGG	EVRE	KROM.A	İZLEM (ay)
1	kötü	5+3	3	T3C	+++	11 (N ?)
2	orta	3+4	2	T3C	++	20
3	orta	3+1	1	T2B	+	10
4	kötü	5+3	3	T3B	0	13
5	orta	2+5	2	T3C	0	24 (N ?)
6	kötü	5+5	3	T3C	+	19
7	orta	3+4	2	T3C	++	12
8	kötü	4+5	3	T3C	+++	10
9	orta	3+4	2	T2B	++	4
10	orta	3+2	2	T2B	+	2
11	kötü	3+5	3	T3C	+	3
12	orta	4+5	3	T2B	0	12
13	iyi	2+1	1	T2B	0	8
14	kötü	4+5	3	T3C	+	-
15	orta	3+2	2	T2C	+	-
16	kötü	4+5	3	T4N1	0	-

DSÖ- Dünya Sağlık Örgütü, GS- Gleason Skoru, KGG- Kombine Gleason Grade
Krom. A- kromogranin A immunreaktivitesi, N-nüks.

100 arasında bildirilmiştir (2,3,5). Geniş otopsi serisinde Turbat-Herrera spesifik histolojik patern gösteren (küçük hücreli, karsinoid) NED'in prostat karsinomlarının % 10'unu oluşturduğunu göstermiştir (6).

Di Sant'Agnese konvansiyonel prostat adenokarsinomunda immunhistokimyasal olarak % 47 oranında NED saptamıştır (3). Nöroendokrin işaretleyici olarak yalnız kromogranin A'yı kullandığımız konvansiyonel adenokarsinom olgularında saptadığımız % 31.3 oranındaki NED literatürle uyumluluk göstermektedir (5).

Kötü ve orta derecede diferansiye tümörlerde nöroendokrin hücreler, iyi diferansiye tümörler ve nodüler hiperplazide saptananlardan daha çok sayıda ve yaygın olmalarının yanı sıra daha geniş spektrumlu nörohormonal peptid içerirler (7,8).

Bu bulgular, NED'un belirginleşmesi ile birlikte tümör hücrelerinin matürasyonlarının azalmaya başlaması şeklinde yorumlanmıştır. Azalan hücre matürasyonu sonuçta, artan gen ekspresyonuna bağlı genomik ürün çeşitliliğinin artışına neden olmaktadır. Son yıllarda NED'un prostat karsinomunda grade ve evre ile direkt korelasyonunu gösteren çalışmalar bu yorumu destekler niteliktedir (2,9). Aynı doğrultuda bulgular, sunduğumuz ön çalışmamızda gösterilmiştir. Difüz boyanmanın kötü diferansiye tümörlerde % 28.6, evre T3'de % 20 oranında görülmesine karşın iyi ve orta diferansiye ve evre T2 tümörlerde saptanmaması son derece anlamlıdır.

Prostat karsinomlarında izlenen nöroendokrin hücrelerin gerçek neoplastik hücreler olmadıkları, karsinom hücrelerinden salgılanan hücre büyüme faktörlerine proliferasyon olarak cevap verdikleri düşünülebilir. Ancak, metastaz odaklarında primer tümördekine benzer nöroendokrin hücrelerin gösterilmesi bu hücrelerin gerçek neoplastik hücreler olduklarını kanıtlamaktadır (7,10).

Metastatik odaklarda bulunmalarının yanı sıra tümör progresyonu izlenen karsinomların 2/3'ünde NED'un artması, prostat karsinomlarında NED'un grade ve evreden bağımsız prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini gündeme getirmektedir (11). Difüz nöroendokrin pozitifliği gösteren

olgularımızdan birinde 11 ay sonra nüks şüphesinin belirmesi şu anda anlamlı olmasa da dikkat çekicidir. Prostat karsinomlarında, NED'un paneth hücre değişikliği, küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümörü kapsayan geniş bir spektrum oluşturmaları ve nöroendokrin hücrelerin nörohormonal peptidlerin yanı sıra PSAP sekrete etmeleri NED'un totipotansiyel kök hücrelerinin farklı yöne diferansiye olması sonucu geliştiğini göstermektedir (8,12,13). Hormonal tedaviye karşın progresyon gösteren prostat karsinomlarında NED'un difüz olarak saptandığı, buna karşın NED olan olgularda kemoterapiye geçici yanıt alındığı bildirilmiştir (9). Bu bulgular hormon tedavisinin totipotansiyel kök hücrelerin nöroendokrin hücrelere diferansiyasyonunu önleyememesine bağlanmıştır. Buna paralel olarak yanıtızlığın, androjen reseptörlerinin nöroendokrin hücrelerde olmamasının doğal sonucu olarak geliştiği de düşünülmektedir (3). Prostat karsinomunda, nöroendokrin hücrelerin PSA immunreaktivitesi göstermemesi, kötü diferansiye ve nüks olguların bir kısmında PSA yüksekliğinin saptanmamasını açıklar niteliktedir (9). Bu doğrultuda, NED iz-

lenen prostat karsinom olgularında farklı izlem ve tedavi modalitesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ön çalışmamızda; olgu sayısının ve izlem süresinin sınırlı olması nedeniyle kesin yargıya varmamız olası değilse de, düzenli izlem ve NED gösteren tümörlerde proliferasyon indekslerinin değerlendirilmesi ile bu konudaki belirsizliklerin giderilebileceği düşüncesini taşımaktayız.

KAYNAKLAR

1. Azzopardi JR, Evans DJ. Argentaffin cells in prostatic carcinoma. J Pathol 1971; 104: 247-251.
2. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Pathol 1992; 23: 287-296.
3. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation and prostatic carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 1097-1099.
4. Epstein JI. The prostate and seminal vesicles. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Eggleston JC, Mills SE, Oberman HA, editors. Diagnostic Surgical Pathology (volume 2). New York: Raven Press, 1989; 1355-1393.
5. Cohen RJ, Gleason G, Taylor LF, et al. The neuroendocrine cell population of the human prostate gland. J Urol 1993; 150: 365-368.
6. Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, et al. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 1100-1105.
7. Falkmer S, Askensten U, Grimelius L, et al. Cytochemical markers and DNA content of neuroendocrine cells in carcinoma of the prostate gland during tumour progression. Acta Histochemica 1990; suppl 38; 127-132.
8. Smith DC, Tucker A, Trump DL. Hypercalcemia and neuroendocrine carcinoma of the prostate, a report of three cases and review of the literature. J Clin Oncol 1992; 10: 499-505.
9. Aprikian AG, Cardo CC, Fair WR, et al. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. Cancer 1993; 71: 3952-3965.
10. Abrahamsson PA, Alumets J, Falkmer S, et al. Peptide-hormone and serotonin immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate. Pathol Res Pract 1986; 181: 675-683.
11. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, et al. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. Pathol Res Pract 1989; 185: 373-380.
12. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z. Prostate specific antigen and prostate specific acid phosphatase in neuroendocrine cells of the prostate cancer. Arch Pathol Lab Med 1992; 116: 65-66.
13. Weaver MG, Abdul-Karim FW, Srigley JR. Paneth cell-like change and small cell carcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 1992; 16 (10): 1013-1016.