

# PROSTAT KARSİNOMUNDA NÖROENDOKRİN HÜCRELER

Dr. Selda SEÇKİN (\*), Dr. Sezer KULAÇOĞLU (\*\*), Doç. Dr. Fehmi AKSOY (\*\*\*)

**ÖZET:** Normal ve hiperplastik prostat asinüs ve duktuslarında ve prostat karsinomlarında çeşitli immunohistokimyasal yöntemlerle saptanabilen, değişen oranlarda nöroendokrin hücrelerin bulunduğu bilinmektedir. Prostat adenokarsinomlarında nöroendokrin hücre varlığının prognostik, önemli bir faktör olduğunu ileri sürenler yanında, diferansiasyon ile belirgin bir ilişkisi bulunmadığını savunanlar vardır. 40 prostat karsinomunda immunohistokimyasal yöntem ile NSE ve kromogranin boyanarak nöroendokrin hücre varlığı araştırılmıştır. 15 olguda NSE ile 6 olguda kromogranin ile pozitif boyanma gösteren nöroendokrin hücreler saptanmıştır. Bu olgularda nöroendokrin hücrelerin sıklığı, NSE ve kromogranin ile boyama yapıldığında saptandıkları alanlar ve boyanma paternleri değerlendirilmiştir. Ayrıca nöroendokrin hücre varlığı ile tümör grade'i arasında ilişki olup olmadığı, bu özelliğin prognostik faktör olarak değeri tartışılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Prostat karsinomu, Nöroendokrin hücreler, Nöroendokrin diferansiasyon.

**SUMMARY: NEUROENDOCRINE CELLS IN PROSTATIC CARCINOMA.** It has been known that neuroendocrine cells demonstrable immunohistochemically are found in normal and hyperplastic prostates and prostatic carcinomas. The presence of neuroendocrine cells in carcinomas might be an important prognostic factor, whereas some authors suggest lack of any relation between differentiation and these cells. 40 prostatic carcinomas were studied for neuroendocrine cells by NSE and chromogranin. In 15 cases there were cells stained by NSE and in 6 by chromogranin. The distribution and staining patterns were evaluated. The probable relationship between neuroendocrine cells and tumor grade and the value of these cells as a prognostic factor were discussed.

**KEY WORDS:** Prostatic carcinoma, Neuroendocrine cells, Neuroendocrine differentiation.

## GİRİŞ

Prostat karsinomlarında ve normal ya da hiperplastik prostatlarda değişen oranlarda endokrin hücrelerin bulunabileceği ya da bu tümörlerin nöroendokrin diferansiasyon gösterebileceği bilinmektedir (1,2,3,4). Bu tümörler pek çok endokrin maddeler üretebilirler (1).

Prostat karsinomlarında saptanan nöroendokrin maddeler arasında serotonin, NSE, kromogranin, TSH, ACTH, kalitonin bulunmaktadır (1). Özellikle serotoninin normal prostatta ve üretrada bol miktarda bulunduğu da bilinmektedir (2). Nöroendokrin diferansiasyonun prostat karsinomlarının gelişimi, davranışı ve çeşitli tedavi modalitelerine cevabı ile ilişkisi konusunda değişik görüşler ileri sürülmektedir. Bu nedenle nöroendokrin hücrelerin tanınması ve saptanması bu tümörlerin prognozu hakkında yorum yapmak açısından önemli olabilir.

Ayrıca nöroendokrin aktivitenin sadece morfolojik olarak tanınabilen küçük hücreli tümörlerde sınırlı olmadığı da bilinmektedir (1).

Rutin ışık mikroskopik incelemede nöroendokrin hücreleri diğerlerinden ayırma olanağı bulunmadığından, nöroendokrin diferansiasyonu göstermek için özellikle gümüşleme teknikleri ve immunohistokimyasal yöntemlerden yararlanılmıştır (3,5).

Bu çalışmada çeşitli grade'lerdeki 40 prostat karsinomu ele alınmış ve bu olgulardaki nöroendokrin hücre varlığı NSE ve kromogranin immün boyaları ile araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya alınan 40 prostat karsinomunun H.E. kesitleri yeniden incelenmiştir. 7 olguda Grade I, 4 olgu Grade II, 7 olgu Grade III, 8 olgu Grade IV ve 14 olgu Grade V olarak değerlendirilmiştir.

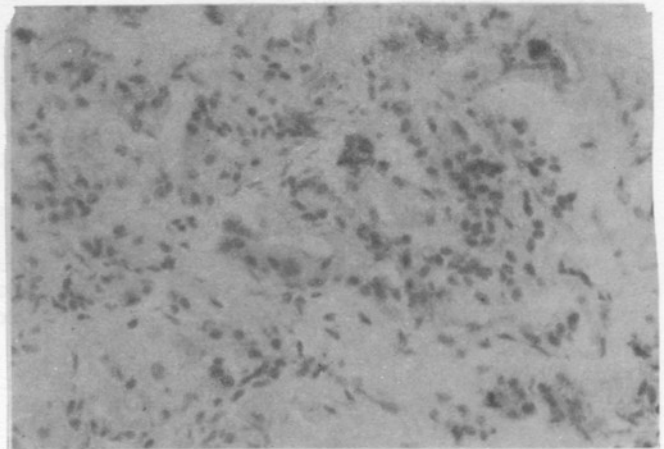
Tüm olgulardan seçilen birer bloktan yeniden kesitler elde edilmiştir. NSE ve alkalen fosfataz kromogranin immün boyaları ile boyama yapılmış ve değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Kromogranin ile yapılan boyamada toplam 6 olguda pozitive saptanmıştır. Boyanmaların hepsinin fokal ve genellikle zayıf olduğu belirlenmiştir (Resim 1). NSE ile toplam 15 olguda boyanma bulunmaktadır. Boyanmaların bir kısmı yaygındır ve bazı olgularda kuvvetli reaksiyon saptanmıştır (Resim 2). Kromogranin ve NSE ile boyanan olgularda Grade'lere göre dağılım ve boyanma paternleri Tablo 1'de verilmiştir. Ayrıca, Grade IV bir olguda hem tümöral hem de non-tümöral alanlarda fokal, kuvvetli boyanma bulunmuştur. NSE ve kromogranin ile birlikte boyanma gösteren 3 olgu saptanmıştır; bunlardan biri Grade IV, NSE ile fokal zayıf, kromogranin ile fokal kuvvetli boyanma gösteren olgudur. Diğerleri ise Grade V, NSE ile fokal zayıf, kromogranin ile biri fokal zayıf, diğeri fokal kuvvetli boyanan olgulardır.

## TARTIŞMA

Prostat karsinomlarının yaklaşık % 50'sinde nöroendokrin diferansiasyon bulunduğu bildirilmektedir (2,3). Nöroendokrin hücre diferansiasyon insidansının erken prostat kan-

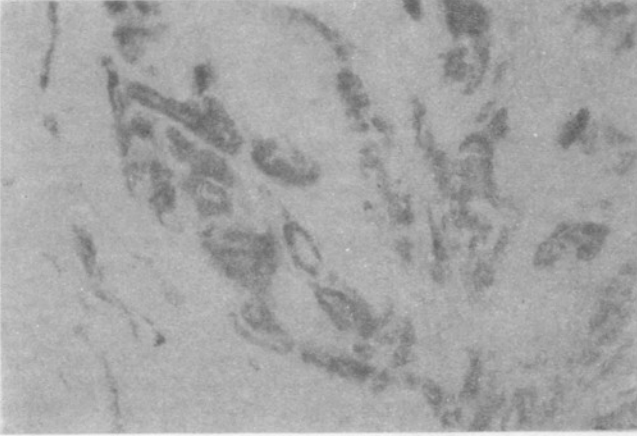


Resim 1: Kromogranin ile yapılan boyamada tümör dokusunda fokal, pozitif boyanma (x 200).

\* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Şef Yardımcısı

\*\* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı

\*\*\* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi



Resim 2: NSE ile yaygın, kuvvetli boyanma gösteren tümör hücreleri (x 100).

**TABLO 1: KROMOGRANİN VE NSE İLE BOYANAN OLGULARDA GRADE'LERE GÖRE DAĞILIM VE BOYANMA PATTERNLERİ**

| Grade  | Olgu sayısı | Kromogranin                     | Olgu sayısı | NSE                                                     |
|--------|-------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|
| I      | 1           | fokal, zayıf                    | -           | -                                                       |
| II     | -           | -                               | 2           | fokal, zayıf                                            |
| III    | 2           | fokal, kuvvetli                 | 4           | yaygın, kuvvetli (2)<br>fokal, kuvvetli<br>fokal, zayıf |
| IV     | 1           | fokal, zayıf                    | 3           | fokal, kuvvetli (2)<br>yaygın, zayıf                    |
| V      | 2           | fokal, kuvvetli<br>fokal, zayıf | 6           | yaygın, kuvvetli<br>fokal, zayıf (4)<br>yaygın, zayıf   |
| Toplam | 6 (% 15)    |                                 | 15 (% 37.5) |                                                         |

serinde (preklinik A1) % 10 oranında bulunması, bu hücrelerin tümör progresyonunda önemli olduğunu düşündürmektedir (3). Bu hücrelerin kesin rolü bilinmemekle beraber, diğer dokularda olduğu gibi, peptid hormonları sekrete ederek tümör hücrelerinin büyümesini etkilediği ve androjen blokajından kurtulmasını sağladığı öne sürülmektedir (3). Ayrıca endokrin tümör hücrelerinde üretilen bazı hormonal peptidler veya biyojenik aminlerin otokrin ve/veya parakrin bir mekanizma ile hücre proliferasyonunu stimule edebileceği ortaya atılmıştır (4). İmmün boyama yöntemi ile NSE ve kromogranin sonuçlarını değerlendirdiğimiz 40 adenokarsinom olgusunda, NSE ile % 37.5, kromogranin ile % 15 pozitif boyanma elde ettik.

Ancak her ne kadar kromogranin ile saptanan tüm boyanmalar fokalse de, NSE ile grade yükseldikçe yaygın boyanma oranı artmaktadır. Bu durum grade arttıkça nöroen-

dokrin hücre sayısında artma olduğunu düşündürmektedir ve prostat kansinomunda anaplazı arttıkça nöroendokrin hücre sayısında artış olduğunu bildiren çalışmaları (5,6) desteklemektedir. Öte yandan prostat adenokarsinomlarında proliferasyon aktivitesi ile nöroendokrin diferansiasyonun derecesi arasında belirgin bir korelasyon olmadığını belirtenler de bulunmaktadır (2). Ayrıca, nöroendokrin diferansiasyonu belirlerken, kullanılan tekniğin sensitivitesi de önem kazanmaktadır. Kromogranin ve serotoninin immüno-reaktivitesi daha spesifik olarak bilinirken NSE'nin spesifitesi tartışmalıdır (2). Ayrıca kromograninin hem hiperplazi, hem de kansinomlardaki nöroendokrin hücreler için daha sensitif olabileceği düşünülmektedir (6). Nöroendokrin diferansiasyon araştırılırken, pek çok tekniğin birlikte kullanılması sensitivite ve spesifiteyi arttırmaktadır (2). NSE, kromogranin, serotonin immün boyaları uygulanan 53 prostat kansinomu bir seride, olguların yaklaşık yarısında birden fazla yöntemle aynı alanlarda pozitifite belirlenmiştir (2). Çalışmamızda bir Grade III, iki Grade V, üç olguda yaklaşık aynı alanlarda her iki marker ile pozitif boyanma saptadık.

Ayrıca NSE ile daha fazla sayıda olguda nöroendokrin hücreler belirlendi. Bu durum NSE'nin minimal nöroendokrin diferansiasyonu belirlediğini belirtenler ile uyumludur (2). Prostattaki nöroendokrin hücrelerin ortak prekürsör hücreden multipl diferansiasyon paterni ile gelişmiş olabileceği ya da farklı subtiplerinin neoplastik transformasyonu ile prostat neoplazilerinde farklı morfolojik paternler oluşabileceği ileri sürülmektedir (6,7).

Ancak nöroendokrin diferansiasyon gösteren prostat kansinomlarının davranışı kesin olarak bilinmemektedir (7).

Sonuç olarak; incelediğimiz 40 adenokarsinom olgusunda, nöroendokrin hücre pozitif olgu sayısı ve boyanma paternleri ile grade arasında belirgin bir korelasyon saptamadık. Ancak ele alınan hastaların klinik değerlendirmelerini yaparak, nöroendokrin diferansiasyon ile prognoz arasındaki ilişkiye dair bulgular ileri bir çalışmada sunulacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ: A pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer 1993; 71: 906-32.
2. Santagnese PA, Mesy Jensen K: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Hum Pathol 1987; 18: 849-856.
3. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z: Neuro-endocrine cells-A new prognostic parameter in prostate cancer. Br J Urol 1991; 68: 258-262.
4. Bonkhoff H, Wemert N, Dhon G, Remberger K: Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. The Prostate 1991; 19: 91-98.
5. Abrahamsson PA, Wadström LB, Alumets J, et al.: Peptide-hormone and serotonin-immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate. Path Res Pract 1987; 182: 298-307.
6. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, Grimelius L: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker". Path Res Pract 1989; 185: 373-380.
7. Weaver MG, Abdulkarim FW, Srigley JR: Paneth cell-like change and small cell carcinoma of the prostate, two divergent forms of prostatic neuroendocrine differentiation. Am J Surg Pathol 1992, 16 (10): 1013-1016.