

PROSTAT KARSİNOMUNDA BAZAL MEMBRANLARIN DAĞILIMI (ÖN ÇALIŞMA)

Uz. Dr. Rengin AHISKALI (*), Ecz. Gülsün EKİCİOĞLU (*), Uz. Dr. Yusuf ALİCAN (**),
Prof. Dr. Sevgi KÜLLÜ (*), Prof. Dr. Atıf AKDAŞ (**)

ÖZET: Otuz yedi prostat karsinomuna (PK) ve ekstraprostatik 37 neoplazma anti-kollajen tip IV ile immünohistokimya ve periodic acid-methanamine silver (PAMS) uygulanmıştır. Gleason grade'i ile bazal membran (BM) dağılım ve yoğunluğu arasında çok anlamlı ilişki saptanmıştır. PK ile diğer neoplazmlar arasında perineoplastik BM varlığı açısından anlamlı fark bulunmuştur. Sonuçlarımız, PK'larda BM'ların özgün bir dağılım gösterdiğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Prostat, karsinom, bazal membran, kollajen

SUMMARY: Immunohistochemistry with anti-collagen type IV, and conventional periodic acid-methanamine silver (PAMS) stain were applied to 37 cases of prostatic carcinoma (PCa) and 37 cases of extra-prostatic neoplasia. There was a highly significant relationship between the presence and the density of BMs and Gleason grade. The presence of perineoplastic BMs in PCa show a significant difference when compared to extraprostatic neoplasia. Our preliminary results suggest a specific distribution pattern of BMs in PCA.

KEY WORDS: Prostate, carcinoma, basement membrane, collagen

GİRİŞ

Prostat karsinomunda (PK), diğer invazif karsinomların tersine periasiner-perisellüler bazal membranların (BM) varlığı bildirilmektedir (1,2,3). Çalışmamızda BM komponentlerinin dağılımı ile PK grade, patern ve evresinin ilişkisini incelemek ve prostat dışı neoplazilere göre yoğunluğunu saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına 13 radikal prostatektomi spesimeni, 16 tur-prostat, 8 tru-cut biyopsi (bilateral) materyalinden oluşan 37 PK olgusu ve PK ayırıcı tanısına girebilecek 37 ekstraprostatik neoplazi (5 kolon, 3 mide, 2 akciğer, 3 pankreatik duktal adenokarsinom, 2 skuamöz hücreli, 2 kolanjiyelüler, 1 hepatoselüler, 2 renal hücreli, 6 transizyonel hücreli, 2 adenoid kistik, 2 medüller 3 tiroid foliküler - papiller karsinom, 2 malign melanom, seminom, 1 paraganglioma) alınmıştır.

Histokimya: Tümörlerin değişik Gleason grade'i gösteren alanlarını içeren örnekleri seçilerek kesitler poliy-L-lysine kaplı lamlara alınmış, 0.01 HCl içinde 2mg/ml pepsin ile inkübe edilmiştir. Ön denemelerde 10, 30, 50, 90 dak. enzimle inkübasyon sonucunda perineoplastik bazal membranların görülebildiği 50 dak'lık süre seçilmiştir. Tüm olgulara supersensitive alkaline phosphatase-anti alkaline phosphatase kit (Biogenex-San Ramon, CA) ile anti kollajen tip IV monoklonal antikor (Biogenex - San Ramon, CA) prostat dışı neoplazilerde, bunun yanı sıra, streptavidin-biotin universal kit (DPC Los Angeles CA) anti PSA poliklonal antikor uygulanmıştır. Ayrıca aynı bloklardan yapılan kesitler PMS ile boyanmıştır.

Değerlendirme: Grade Gleason ve WHO'ya göre, evre Whitmore-Jewett sistemine göre belirlenmiştir (4,5). Kesitler büyük büyütme ile (x 400) incelenerek perisellüler-periasiner bazal membranlar yok ise-, % 20'den az, defektif olarak izleniyorsa +, % 25-% 70 oranında defektif olarak izleniyorsa ++, % 75'den fazla defektif olarak izleniyorsa +++, tüm glandüler yapılar- hücreler çevresinde sürekli ola-

rak izleniyorsa ++++ puan verilmiştir. Her değişik subgrade için 5 büyük büyütme alanına (x 400) verilen puanlar toplanması ile elde edilen sayısal değerler alanın Gleason grade'i ile (subgrade dikkate alınmaksızın) karşılaştırılmıştır. Ayrıca bir neoplazmin tüm değişik Gleason grade'i içeren alanlarının en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri tümör grade ve evresi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistik: Gleason grade'i ile BM yoğunluğu karşılaştırmasında varyans analizi kullanılmıştır. Değişik grupların sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında Student's t testi, prostat kanseri ile ekstraprostatik neoplazmların karşılaştırılmasında χ^2 çözümlemesi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Hastaların yaş ortalaması 68.81, yaş dağılımı 45-85'dir. Olguların 5'i evre A, 17'si evre B, 15'i evre C tümörlerdir. Total Gleason skoru 3 olan 3 ve 4 ve 5 olan birer, 6 olan 7, 7 olan 8, 8 olan 6, 9 olan 8, 10 olan 3 olgu vardır. Olguların ikisi WHO grade I, 17'si grade II, 18'i grade III karsinomlardır.

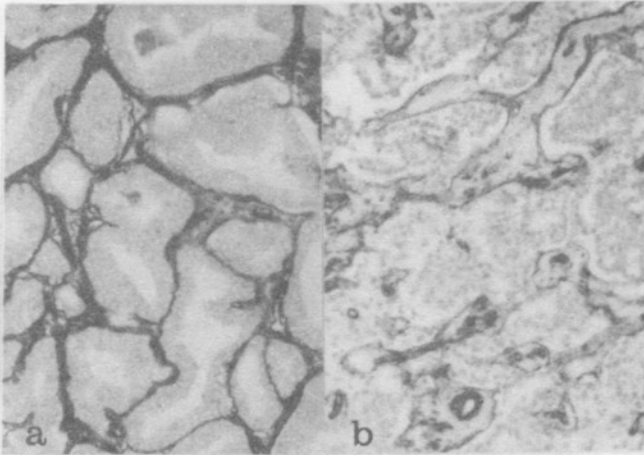
Bazal membranların dağılımı gerek prostat karsinomlarında, gerek prostat dışı neoplazilerde Anti-kollajen tip IV ve PAMS boyası ile aynı özellikleri göstermektedir. Tümör çevresinde neoplastik olmayan prostat asini BM'ları kesintili olarak izlenmiş veya izlenememiştir. Aynı karsinom içinde en az 2 en çok 6 farklı subgrade izlenmiştir. Prostat karsinomlarında farklı grade-subgrade gösteren 100 alanın Gleason grade'ine göre dağılımında anlamlı farklılık izlenmiştir ($F = 14.369$ $p < 0.000005$) (Tablo 1) (Resim 1). Gleason grade 3c (papiller intraduktal tümör) örneklerinde BM izlenmemiş veya çok zayıf olarak izlenmiştir. Tek tek olgular değerlendirildiğinde BM'ların en az, en yoğun olduğu alanların değerleri ve ortalama değerler ile yaş, tümör evresi, total Gleason skoru ve WHO grade'i arasında ilişki saptanmamıştır (tü-

TABLO 1: DEĞİŞİK PATERN GÖSTEREN 100 ALANDA GLEASON GRADE'İNE GÖRE BM DAĞILIMI

Gleason grade'i	Ortalama Değer	Sayı
1-3	7.84	37
4	3.76	33
5	2.77	10

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı



Resim 1: (a) Gleason grade 2 karsinom alanında (++++), periasiner bazal membran varlığı (b) grade 4 prostat karsinomu, sınırlı ve defektif neoplastik bazal membranlar (kollajen tip IV x 200).

münde $p > 0.05$). Prostat karsinomu ile diğer neoplazmlar arasında perisellüler- periasiner BM dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($\chi^2 = 8.1$ $p = 0.02$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Kollajen tip IV BM lamina densa'sında yer alır (6,7). Malign epitelyal proliferasyonlarda BM komponentlerinin kısmi kaybı söz konusudur (6,8,9). Bonkhoff ve ark. prostat neoplazmlarında periasiner bazal membranların, yüksek grade'e rağmen var olduğunu bildirmiştir (1,2). Çalışmamızda yüksek grade'li alanlarda BM'ların giderek sürekliliğini yitirdiğini ve bazı indifferansiye alanlarda BM'ların damar duvarları dışında tümüyle kaybolduğunu izledik. Sinha ve ark. yüksek grade ile hem kollajen tip IV'de hem laminin'de azalması saptamışlardır (7,10). Fuchs ve ark. benzer bulgular bildirmişlerdir (3). Ancak ışık mikroskopi düzeyinde BM kalınlığının optik rezolüsyon sınırı altında olması BM'ların kesintili olduğu izlenimini doğurabilir. İmmünohistokimyasal teknik ile antijen bölgesinde kromojenin birikmesi ve bazal membranların görülebilmesi mümkün olur (3). Enzim inkübasyonu süresinin artırılması ile bu pozitivite daha belirgin hale gelmektedir (1). Ancak neoplastik bazal membranların görülebildiği inkübasyon süresinde normal asiner BM'ların görülememesi iki tip BM arasında yapısal ve/veya epitop ekspres-

TABLO 2: PROSTAT KARSİNOMU VE PROSTAT DIŞI NEOPLAZMLARDA BAZAL MEMBRAN DAĞILIMI

	Bazal Membran Dağılımı		
	0-2	3-5	>5
Prostat karsinomu	9	15	13
Diğer neoplazmlar	21	9	7

yonu açısından farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir. Prostat karsinomunda ve özellikle metastazlarında VLA (very late antigen) integrin $\alpha 2 - \alpha 6$ ekspresivitesinin arttığı saptanmıştır (11). Bu artış karsinom hücrelerinin bazal membrana yapışma yoğunluğunu artırabilir ve karsinomun invaziv ve metastatik kapasitesini yükseltebilir. Gerek sonuçlarımız, gerek literatürdeki bulgular, neoplastik bazal membranların prostat karsinomunun özgün bir niteliği olduğu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, et al: Basement membranes in fetal, adult normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Virchows Arch (A)* 1991; 418: 375-381.
2. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K: Distribution of basement membranes in primary and metastatic carcinomas of the prostate. *Hum Pathol* 1992; 23: 934-939.
3. Fuchs ME, Brawer MK, Rennels MA, et al: The relationship of basement membrane to histological grade of human prostatic carcinoma. *Mod Pathol* 1989; 2: 105-111.
4. Benson MC, Olsson CA: The staging and grading of prostatic cancer. In: *The Prostate*. JP Blandy, B Lytton (Eds) Butterworths London 1986; pp: 261-271.
5. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: A perspective *Hum Pathol* 1992; 23: 273-279.
6. Cam Y, Bellon G, Poulin G, et al: Distribution of type IV collagen in benign and malignant epithelial proliferations. *Invasion Metastasis* 1984; 4: 61-72.
7. Sinha AA, Gleason DF, DeLeon OF, et al: Localization of type IV collagen in the basement membranes of human prostate and lymph nodes by immunoperoxidase and immunalkaline phosphatase. *Prostate* 1991; 18: 93-104.
8. Liotta LA: Tumor invasion and metastases: Role of the basement membrane. *Am J Pathol* 1984; 117: 339-348.
9. Barsky SH, Siegal GP, Jamiotta F, et al: Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. *Lab Invest* 1983; 49: 140-147.
10. Sinha AA, Gleason DF, Wilson MJ, et al: Immunohistochemical localization of laminin in the basement membranes of normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Prostate* 1989; 15: 229-313.
11. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K: Differential expression of $\alpha 6$ and $\alpha 2$ very late antigen integrins in the normal, hyperplastic, and neoplastic prostate: Simultaneous demonstration of cell surface receptors and their extracellular ligands. *Hum Pathol* 1993; 24: 243-248.