

BENİGN VE MALİGN PROSTAT HASTALIKLARINDA METAKROMAZİ

Doç. Dr. Kadriye YILDIZ (*), Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN (*), Yrd. Doç. Ayten KIRMIZ (**),
Dr. Gökhan HAROVA (*), Bio. Dursun KIRCI (*)

ÖZET: Metakromazinin prostat hipertrofi ve hiperplazisi (BPH) ve prostat kanserlerinin ayırıcı tanısında stromal bir markır olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bunun önemi hâlâ tartışmalıdır. Çalışmada BPH, BPH + prostatit ve prostat adenokarsinomlarına ait 80 olguda metakromazi varlığı Toluidin Blue (TB) ile araştırılmış ve bu nitelik Alcian Blue (AB) ve (PAS+AB) kombine boyama sonuçları ile kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda; 1- BPH'da santral zonu temsil eden TUR materyallerinde açık prostatektomi materyallerine göre daha belirgin metakromazi izlenmiş, bu bulgu BPH'nin iç zondan geliştiği görüşünü desteklemiştir. 2- Karsinomlarda % 50 olguda metakromazi izlenmiş olup benign-malign prostat ayırımında metakromazinin stromal bir markır olamayacağı gösterilmiştir. 3- TB ile metakromazi gösteren prostat alanları genellikle AB ile pozitif reaksiyon vermiştir. 4- Tamir dokularında (iltihaplı prostat alanlarında) da metakromazi izlenmiştir. 5- TB reaksiyonu (metakromazi) malignite şüpheli olgularda hücre detayını çok net olarak gösterdiği için ek bir boya yöntemi olarak kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Prostat, Metakromazi.

SUMMARY: It is suggested that metachromasia could be used as a stromal marker in differential diagnosis of prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. But its significance is still debatable. Metachromasia is researched in total 80 case of BPH, BPH+Prostatitis and prostatic adenocarcinomas with Toluidin Blue (TB), and compared with Alcian Blue (AB) and (PAS+AB) combined method. Consequently; 1- In BPH, metachromasia of TUR material from central zone is more remarkable than open prostatectomy materials. This supports the conclusion of BPH progressing from central zone. 2- Metachromasia was detected in % 50 of prostate carcinomas, so it is pointed out that metachromasia can not be accepted as a stromal marker. 3- Metachromasia with TB is usually parallel to AB reaction. 4- Metachromasia is also detected in regenerating tissues (prostatitis). 5- TB reaction (metachromasia); showing more details of cell structure, may be used as a second staining method if there is a suspicion of malignancy.

KEY WORDS: Prostate, metachromasia.

GİRİŞ

Metakromazinin prostat hipertrofi ve hiperplazisi (BPH) ve prostat kansinomlarının tanısında stromal bir markır olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bunun önemi hâlâ tartışmalı ve tahminidir (1).

Çalışmada benign ve malign prostatlarda metakromazi araştırılmış ve sonuçlar kaynak verileri ile karşılaştırılmıştır.

Prostat dokuları, açık prostatektomi, transuretral rezeksiyon şeklinde cerrahi materyaller ve prostat iğne biyopsilerinden oluşmakta olup hastalık grupları BPH (40 olgu), BPH-prostatit (20 olgu) ve prostat adenokarsinomları (20 olgu) şeklindedir (Tablo 1).

Toplam 80 olguya ait parafin kesitlere Hematoksilen-Eozin (H.E.), metakromazi varlığını araştırmak amacıyla; TB (PH. 8.3) uygulanmış, ayrıca AB (PH 2.5) ve (PAS+AB) kombine boyaları da uygulanarak sonuçları birbiriyle kıyaslanmıştır (1,15).

BULGULAR

TB boya reaksiyonu sonuçları Tablo 2'de, AB reaksiyonu sonuçları ise Tablo 3'de özetlenmiştir.

BPH (AP) grubunda % 80, BPH (TUR) grubunda % 100, (BPH-prostatit) grubunda % 50, prostat adenokarsinomu grubunda ise % 50 olguda metakromazi izlenmiştir.

Stromada AB pozitifliği ile stromal metakromazi arasında paralellik olduğu görülmüş, karsinom olgularında stromada AB (+) reaksiyon metakromazi gösteren alanlarla uyumlu olmak üzere tümör hücre yığınlarının periferindeki tümör stromasında izlenmiştir. Metakromazik boyanmanın her zaman prostat bezleri ya da stromasının tümünü ilgilendirmeye

TABLO 1: HASTALIK GRUPLARI VE OLGU SAYILARI

Hastalık Grubu	Materyalin Alınma Yöntemi	Olgu Sayısı
BPH	Açık prostatektomi	20
	Transuretral rezeksiyon (TUR)	20
Prostatit+BPH	Açık prostatektomi	20
	Transuretral rezeksiyon (TUR)	
Prostat Adenokarsinomu	Açık prostatektomi	5
	İğne biyopsi	1
	TUR	14
Toplam		80

diği, bazı bezler ya da bez gruplarını ilgilendirdiği görülmüştür. Böylesi olgularda pozitif olarak değerlendirilmiştir. Metakromazi olayı BPH olgularının TUR yöntemi ile alınanlarının tümünde izlenirken, açık prostatektomi ile çıkarılanların % 80'inde izlenmiştir. Ayrıca boyanmanın yaygınlığı ve şiddeti TUR materyellerinde daha fazla, açık prostatektomilerde ise minimal düzeydedir.

TARTIŞMA

Prostatda metakromazi olayı ilk kez 1887'de Ehrlich tarafından tanımlanmıştır (1). Metakromazi olayı bu çalışmada tüm hastalık gruplarında mevcut olup genellikle stromada sınırlıdır. Ancak adenokarsinom olgularının % 25'inde bezlerde de metakromazi izlenmiştir.

Özellikle tamir olan dokularda hücreler arası maddede metakromazi izlenir (25). Bu nitelik çalışmamızda da gözlenmiştir.

Prostatitlerde % 50 olguda, BPH olgularının iltihaplı odaklarında ise % 15 olguda metakromazi saptanmıştır.

Uzun zamandır metakromatik boyanmanın mast hücrelerinin heparin ve hyaluronik asit salgılaması ile ilişkili olduğu varsayılmıştır (3,18). Böylesi kompleks polisakaritler

* K.T.Ü Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** K.T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

TABLO 2: TOLUIDİN BLUE BOYA REAKSİYONUNDA METAKROMAZİ VARLIĞI

Hastalık grubu	Metakromazi izlenen toplam olgu sayısı ve %	Metakromazi izlenen kısımlar ve oranları
BPH (açık prostatektomi) 20 olgu	16 olgu % 80	Bazal laminada % 80 Bazal lamina çevresi stromada % 60 (zayıf pozitif) Mast hücrelerinde % 100 Bezlerin lumenindeki sekresyon ve taşlarda % 15 Damarlar çevresi stromada % 10 İltihap alanlarında % 15 Stromal hiperplazi alanlarında % 5
BPH (TUR) 20 olgu	Tümünde pozitif % 100	Bazal laminada % 100 Bazal lamina çevresi stromada % 100 Mast hücrelerinde % 100 Damarlar çevresi stromada % 10 Stromal hiperplazi alanlarında % 5
Prostatit-BPH (TUR+Açık prostatektomi) 20 olgu	10 olgu % 50	Bazal laminada % 30 Bazal lamina çevresi stromada % 30 Mast hücrelerinde % 50 Bezlerin lumenindeki sekrette % 5
Prostat adenokarsinomu	10 olgu % 50	Tümör hücre adaları etrafında % 50 (Bunların yarısında yanısıra bezlerin lumenindeki sekrette ve tümör hücrelerinde odaklar halinde pozitiflik mevcuttur)

keza fibroblastlar ve mast hücreleri içinde de bulunur ve çeşitli koşullarda bu maddeler fibroblastlardan salgılanır (7,9).

Hiperplastik prostat dokularında (BPH), bezin diğer kısımlarına oranla çok daha fazla mast hücresi bulunur (2).

Çalışmamızda bezlerin bazal lamina ve çevresindeki stromada ve yer yer diğer stromal hiperplazi odaklarında görülen belirgin metakromazinin hem mast hücrelerinden hem de fibroblastlardan salgılanabileceği düşünülmüştür.

Bir olasılık olarak bazal membranın kendisi de heparin, hyaluronik asit ve kontroitin sülfat içerebilir ve metakromazi gösterebilir. Prostat bezindeki kompleks polisakkaritler ve benzeri doku matrisi maddelerinin bazılarının yalnızca stromada, bazılarının ise hem epitel hem de stromada bulunduğu gösterilmiştir (6,22). Kontroitin sülfat normal prostatlara kıyasla BPH'da fazlaca artmıştır ve BPH'daki metakromaziden bu sorumlu olabilir. 40 BPH olgusunun % 10'unda damarlar çevresinde metakromazi izlenmiştir. Mast hücreleri damarlar çevresinde daha sık olarak yer almaktadır. Bu bulgular BPH'da izlenen metakromazinin oluşumunda mast hücrelerinin ve/veya damarların bazal membranlarının da bunda rol oynaması olasılığını düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki ilginç bir gözlemimiz ise; BPH olgularının TUR yöntemi ile alınanlarında, açık prostatektomi ile alınanlara göre daha fazla metakromazi izlenmesi olmuştur. Ayrıca metakromatik boyanma TUR materyallerinde daha yaygın ve şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır.

Benzer sonuçlar başka bir çalışmada da kaydedilmiş olup BPH olgularında periuretral santral zonda metakromazinin periferik zona göre daha belirgin olduğu rapor edilmiştir [1]. Gerçekten de BPH'nın santral zondan geliştiği bilinmektedir (14).

BPH'lı aynı olguda histolojinin geniş varyasyon göstermesi lokal regülatuar faktörlerde değişiklik olduğunu düşündürmektedir. Genel olarak stromal komponentin normal ve anormal prostat fonksiyonlarının düzenlenmesinde esas rol oynadığı ileri sürülmüştür (5,16,20). Ekstrasellüler matris muhtemelen özel bir önem taşımaktadır.

Bunun yanısıra stromadaki düz kasların östrojen ve türevleri ile uyarılarak daha belirgin bir metakromazinin elde edilebileceği deneysel olarak gösterilebilmiştir (10).

Prostat bezi stromadaki glikozaminoglikanların BPH'daki değişiklikleri ve metakromazi oluşumu belirlenmiş ise de metakromazinin çalışmamız kapsamında incelediğimiz karsinom olgularının yarısında izlenmiş olması konu ile ilgili birçok literatür ile ters düşmektedir (1,10). Bu ilginç bir gözlemdir.

Kontroitin sülfatin anormal büyümeler ile ilişkili olduğu (7) ve meme (7), serviks uteri kanserinde (12) de metakromazinin izlendiği literatürde belirtilmiş ancak

prostat kanserlerinde metakromazinin tümör dokusunda ve aynı olguların çevre tümörsüz BPH alanlarında izlenmediği özellikle vurgulanmıştır ve olayın etyopatogenezi hakkında teoriler geliştirilmiştir (1).

Bu nedenle BPH ve malign prostat hastalıkları ayırıcı tanısında metakromazinin benignite lehinde stromal bir markır olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızdan edindiğimiz kanı ise bunun doğru olmadığı, metakromazi olayının prostat adenokarsinomlarında da görüldüğü ve bu özelliğin ayırıcı tanıda kullanılamayacağı yönündedir.

Ayrıca metakromazi izlenen karsinom olgularının yarısında karsinomatöz epitel hücrelerinde ve/veya atipik bezlerin lumenindeki sekrette de metakromazinin gözlenmesi karsinomlardaki metakromaziden kısmen epitel kaynaklı glikozaminoglikanların da sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Son yıllarda yapılan bir çalışmada (24) BPH'da olduğu gibi prostat kanserlerinde de interstisyumda metakromatik

TABLO 3: ALCIAN BLUE REAKSİYONU SONUÇLARI

HASTALIK GRUBU	STROMADA (+) BOYANMA VE %	BEZDE (+) BOYANMA VE %
BPH (Açık prostatektomi) 20 olgu	-	-
BPH (TUR) 20 olgu	4 olgu (% 20)	-
BPH+Prostatit (Açık prostatektomi+TUR) 20 olgu	1 olgu (% 5)	-
Prostat Adenokarsinomu	3 olgu (% 15)	15 olgu (% 75)

boyanmaya yol açabilecek glikozaminoglikanların varlığı gösterilmiştir, bu nedenle karsinom olgularımızın yarısında metakromazi izlememiz bu çalışma bulgularını desteklemektedir.

Bazı çalışmalarda stres ile vazoaktif intestinal peptitler (23) veya norepinefrin (4) gibi maddeler ile prostattaki mast hücreleri tarafından fazla miktarda kondroitin sülfat salgılandığı ve bu etkinin glikozaminoglikanların prostat fibroblastlarını uyarak fibromüsküler doku artışına yani BPH'a neden olduğu ileri sürülmektedir.

Prostat karsinomlarında izlediğimiz metakromazinin hangi glikozaminoglikanla ilişkili olduğu ve ortaya çıkış mekanizması kanımızca araştırılması gereken konulardır. Ancak benign ve malign prostat hastalıklarının ayırımında stromal bir markır olarak metakromaziden yararlanılamayacağı açıktır.

TB reaksiyonu prostat adenokarsinom hücrelerindeki çekirdek niteliklerini, nukleol belirginliğini, sitoplazmik sınırları, doku paternini rutin boyalara kıyasla daha net olarak göstermektedir. Malignensi açısından tanı güçlüğü bulunan olgularda ek olarak bu histokimyasal reaksiyondan da yararlanılabileceğini belirtmek isteriz.

Bez ve stromada mûsin varlığı PAS+AB ve AB reaksiyonları ile araştırılmış ve benign olguların hiçbirinde bezlerde pozitif reaksiyon izlenmezken karsinomda prostat bezlerinin % 75'inde asit mûsin salgılanması pozitif reaksiyon olarak gözlemlenmiştir.

Kaynak verilerinde prostat kanserlerinde olguların 2/3'ünde asit mukosubstanlar salgılandığı ve bunun AB veya kolloidal demir (8,13,21) ile kolaylıkla gösterilebileceği belirtilmektedir (19). Bu sekresyon paterni normal prostatik epitelde bulunmaz. Normal prostat nötral karakterde mukosubstans salgılar. Bulgularımız bu bilgiler ile paralellik göstermiş olup negatif boyanmanın karsinomu ekarte ettirmediği, pozitif boyanmanın ise malignansinin kanıtı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda AB ve PAS+AB reaksiyonlarında; stromal komponentte pozitif reaksiyon açık prostatektomi ile alınan BPH olgularının hiçbirinde görülmezken, TUR ile alınan BPH olgularının % 20'sinde, (BPH+prostatit) olgularının % 5'inde, adenokarsinom olgularının ise % 15'inde izlenmiştir.

Çalışmamızda AB ve PAS+AB boya yöntemi ile saptanan stromal boyanmanın TB uygulanarak saptanan metakromazi alanları ile paralellik gösterdiği dikkatimizi çekmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçlar şöylece özetlenebilir; 1- BPH'da santral zonü temsil eden TUR materyallerinde açık prostatektomi materyallerine göre daha belirgin metakromazi izlenmiş, bu bulgu BPH'ın iç zondan geliştiği görüşünü desteklemiştir. 2- Karsinomlarda % 50 olguda metakromazi izlenmiş olup literatür verilerinin tersine benign-malign prostat ayırımında metakromazinin stromal bir markır olamayacağı gösterilmiştir. 3- TB ile metakromazi gösteren prostat alanları aynı zamanda AB ile de pozitif reaksiyon vermiştir. 4-Tamir dokularında (iltihaplı prostat alanlarında) da metakromazi izlenmiştir. 5- TB reaksiyonu malignite şüpheli olgularda hücre detayını çok net olarak gösterdiği için ek bir boya yöntemi olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Arcadi JA: Metachromasia in the human prostate: a histochemical difference between benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J. Urol* 1988; 139 (2): 315-317.
2. Arcadi JA: Unpublished data.
3. Asboe-Hansen G. The origin of synovial mucin. Ehrlich's mast cell - a secretory element of the connective tissue. *Ann. Rheum. Dis* 1950; 9: 149.
4. Chung IWK, Thompson TC, Chao H, Bell C, Ruth J.A. Catecholamines are involved in stromal epithelial interaction in rat ventral prostate gland. 2nd NIADDK Symposium on Benign Prostatic Hyperplasia, May 16-19, 1985.
5. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke, PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, Sugimura Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocrine Rev* 1987; 8: 338.
6. De Klerk DP. The glycosaminoglycans of normal and hyperplastic prostate. *Prostate* 1983; 4: 73.
7. Esco JD, Rostand KS, Weinke JC. Tumor formation dependent on proteoglycan biosynthesis. *Science* 1988; 241: 1092.
8. Franks L, O'Shea JD, Thomson AER. Mucin in prostate. A histochemical study in normal glands, latent, clinical and colloid cancers. *Cancer* 1964; 17: 983-991.
9. Gersh I, Catchpole HR. The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. *Amer J Anat* 1949; 85: 457.
10. Habenicht VF, el Etrey MF, Lewis R, Ghoniem G, Roberts J. Induction of metachromasia in experimentally induced hyperplastic/hypertrophic changes in the prostate of the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *J. Urol* 1989; 142 (6): 1624-1626.
11. Hartveit F. Mast cells and metachromasia in human breast cancer: their occurrence, significance and consequence: a preliminary report. *J Path* 1981; 134: 7.
12. Hartveit F, Sandstad E. Stromal metachromasia: a marker for areas of infiltrating tumour growth. *Histopathology* 1982; 6: 423.
13. Hukill PB, Vidone RA. Histochemistry of mucus and other polysaccharides in tumors. II. carcinoma of the prostate. *Lab Invest* 1967; 16: 395-406.
14. McNeal J. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest. Urol* 1978; 15: 340.
15. Luna LG. Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3th ed McGraw Hill Book Company, 1968.
16. McNeal JE. Morphology and biology of benign prostatic hyperplasia. In: Regulation of Androgen Action. Edited by N.Bruchovsky, A.Clapdell and F.Neumann. Berlin (West): Congressdruck R. Bruckner, chapt. 1.1985: 23-30.
17. Rasin E, Stevens RL, Akiyama F, Schmid K, Austen KF. Culture from mouse bone marrow of a subclass of mast cells possessing a distinct chondroitin sulfate proteoglycan with glycosaminoglycans rich in N-acetylgalactosamin-4,6-disulfate. *J Biol Chem* 1982; 257: 7229.
18. Riley JF. The riddle of the mast cells. A tribute to Paul Ehrlich. *Lancet* 1954; 1: 841.
19. Ro JY, Grignon DJ, Troncoso P, Ayala AG. Mucin in prostatic adenocarcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5 (3): 273-283.
20. Rohr HP, Bartsch G. Stereological analysis: an approach to the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: In: Benign Prostatic Hypertrophy, Edited by F.Hinman, Jr. New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag, chapt. II 1983: 112-129.
21. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. Vol II. 7th ed. St Louis, Toronto, Washington. The C.V. Mosby Co. 1989: 933.
22. Sato CS, Gyorkey F. Glycosaminoglycans of normal human prostate. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 79b.
23. Smith ER, Miller TB, Wilson MM, Appel M. Effects of vasoactive intestinal peptide on canine prostatic contraction and secretion. *Amer J Physiol* 1984; 247: R701.
24. Sungiyama T. The Histochemistry of complex carbohydrates in the prostatic tumor. *Hinyokika Kiyo* 1985; 3 (1): 49-69.
25. Taylor HE, Saunders AM. The association of metachromatic ground substance with fibroblastic activity in granulation tissue. *Amer J Path* 1957; 33: 525.