

PROSTAT ADENOKARSİNOMUNDA NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON

R. Nilgün DEMİRBAĞ (*), Uz. Dr. S. Gül BARUT (*), Uzm. Dr. Murat BAYKAL (**), Dr. Tülay KÖSEOĞLU (*), Doç. Dr. Gülay AKALIN (*)

ÖZET: Prostat adenokarsinomlarında nöroendokrin diferansiasyonun sık olarak görüldüğü kötü prognozla ilişkili olduğu ve bu olguların hormon tedavisine dirençli olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda prognoz açısından önemli olabileceğini düşündüğümüz bu faktörün, Grimelius boyama yöntemiyle araştırılmasını amaçladık. 1991-1994 yılları arasında değerlendirmiş olduğumuz 17 prostat adenokarsinom olgusu preoperatif serum PSA değerleri ile yeniden gözden geçirilerek Gleason sistemine göre skorlandı. Grimelius yöntemiyle boyanan kesitlerde argirofil hücrelerin varlığı ve dağılım şekilleri incelendi. 17 adenokarsinom olgusundan 8 tanesinde (% 47.5) Grimelius yöntemiyle, Gleason skoru ile doğru orantılı olarak artan argirofilik boyanma izlendi. Nöroendokrin diferansiasyon ile preoperatif PSA düzeyleri ve perinöral invazyon arasında ilişki bulunamadı.

ANAHTAR KELİMELE: Prostat adenokarsinomu, Nöroendokrin diferansiasyon.

SUMMARY: Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma is a frequent occurrence and it's thought to be associated with a poorer prognosis and resistant to hormonal therapy. In our study, we aimed to demonstrate NE differentiation with the Grimelius argyrophil stain. 17 prostatic adenocarcinoma cases that were encountered in our laboratory between 1991-1994 were reexamined with their preoperative serum PSA levels and classified according to the Gleason score. In sections stained with the Grimelius silver stain, we looked for the presence and the distribution of the argyrophil cells. Argyrophil reaction was demonstrated in eight of the 17 adenocarcinoma cases (% 47.5), directly proportional with the Gleason score. There was no correlation of neuroendocrine differentiation with preoperative serum PSA levels and with perineural invasion.

KEY WORDS: Prostatic adenocarcinoma, Neuroendocrine differentiation

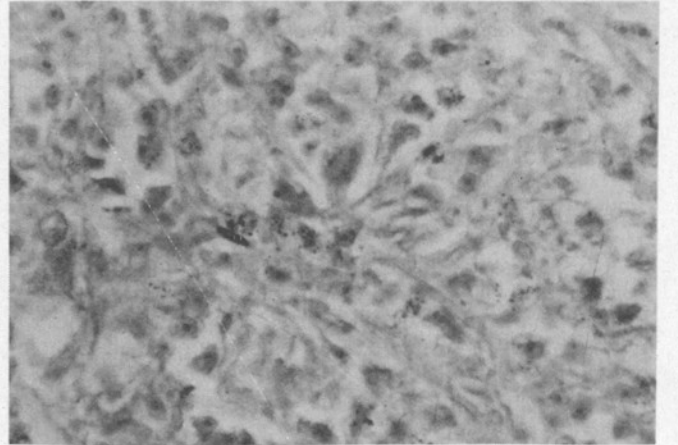
GİRİŞ

Nöroendokrin hücreler, periuretral duktuslarda daha belirgin olmak üzere, normal prostat dokusundaki duktus ve asinüslerde yer alırlar. Bazal ve sekretuar epitel hücreleri ile birlikte endoderm kaynaklı kök hücreden geliştikleri ileri sürülmüştür (1,2,3). Bu hücrelerin salgıladıkları peptid hormonlar ve biyolojik aminler aracılığı ile prostatin büyüme, diferansiasyon, salgı mekanizmaları gibi fizyolojik; infertilite, hiperplazi ve karsinom gibi patolojik durumlarında rol oynadıkları düşünülmektedir (2,3,4,5,6,7,8).

Bronkopulmoner sistem, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, epidermis gibi normal yapılarında nöroendokrin hücreler bulunan organların neoplazilerinde nöroendokrin diferansiasyona sıklıkla rastlanmaktadır (3,9). Prostat adenokarsinomunda da fokal nöroendokrin diferansiasyon (NED) oldukça sık ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (3,7,10,11,12,13,14,16). Çalışmamızda prostat karsinomlarında NED varlığı, kolay uygulanabilen ve immunhistokimya yöntemlerine kıyasla oldukça ekonomik olan Grimelius gümüş boyama yöntemi ile araştırıldı. Bu yöntemle NED oranı, NED'un histolojik grade ve preoperatif serum PSA değerleri ile ilişkisi incelendi. Bulgular bu konuda yapılmış olan araştırmaların sonuçları ile karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bölümümüzde 1991-94 yılları arasında değerlendirilen 17 prostat adenokarsinom olgusu yeniden gözden geçirilerek Gleason sistemine göre skorlandı. Bunlardan 9 olgu TUR, 8 olgu prostatektomi materyaliydi. Hastaların yaşı 60-80 arasında değişmekteydi. 11 olguda preoperatif serum PSA değerleri elde edilebildi. Her olguda tümörün en iyi temsil eden birer blokta hazırlanan kesitlere Grimelius boyama yöntemi uygulandı.



Resim 1 : Tek hücre veya ikili-üçlü hücre gruplarında izlenen argirofil reaksiyon. (Grimelius: X 500)

BULGULAR

17 prostat adenokarsinomu olgusunun sekizinde (% 47.5), Grimelius yöntemi ile argirofil reaksiyon elde edildi. Gleason skoru 2 ve 3 olan iyi diferansiye olgularda argirofil hücre görülmezken skoru 6-7 olan dokuz olgunun üçünde, skoru 8-9-10 olan altı olgunun beşinde argirofil reaksiyon belirlendi. Histolojik grade yükseldikçe NED oranında artmakta olduğu izlendi (Tablo 1). Argirofil boyanma bazı olgularda tek hücre veya ikili üçlü hücre grupları şeklinde (Resim 1), bazılarında ise glandı oluşturan tüm malign hücrelerde görüldü (Resim 2).

En yüksek serum preoperatif PSA düzeyi 128 ng/ml, en düşük olanı ise 8.5 ng/ml idi. Bu iki olguda da NED belirlenemedi. Argirofil boyanma gösteren olguların dördünde bu değerler elde edilebilmişti ve 35.3 ng/ml ile 59 ng/ml arasında değişmekteydi. Elde edilebilen serum preoperatif PSA değerleri ile NED arasında belirgin bir ilişki bulunamadı (Tablo 1).

* Dr., Haseki Hastanesi Patoloji Bölümü

** Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği

*** Bu çalışma Haseki Hastanesi Patoloji Bölümü'nde yapılmıştır.

TABLO 1 : PROSTAT KARSİNOMUNDA GLEASON SKORU, NÖROENDOKRİN DİFERANSİASYON VE PREOPERATİF SERUM PSA DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU	GS (ng/ml)	PSA	NED
1	1+1	-	-
2	1+2	-	-
3	3+3	35.3	+
4	3+3	17.6	-
5	3+3	-	-
6*	3+3	59.0	-
7	3+3	-	+
8	3+4	128.0	-
9	4+3	57.6	+
10*	3+4	50.0	-
11*	4+3	80.8	-
12	4+4	59.0	+
13*	3+5	-	+
14	4+4	-	+
15	4+5	48.5	+
16*	5+5	-	+
17*	5+5	8.5	-

* Perinöral invazyon görülmüştür.

GS : Gleason skoru

NED : Nöroendokrin diferansiasyon

Adenokarsinom olgularının altı tanesinde perinöral invazyon gösterilebildi (Resim 3). Bunların üç tanesinde argirofil hücreler belirlenebildi (Tablo 1).

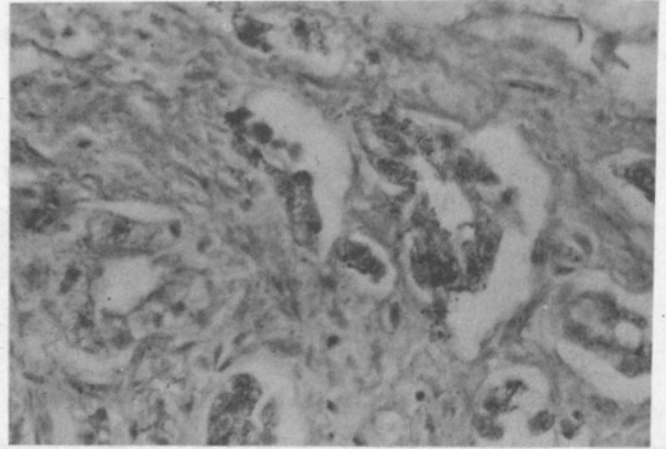
İRDELEME

Normal prostat dokusundaki nöroendokrin (NE) hücreler ilk kez 1994 yılında Pretl tarafından gösterilmiştir (2,3,13). Prostat karsinomundaki NED'u ise 1971'de Azzoperti ve Evans ortaya çıkarmış ve % 10 olguda argentafin hücrelerin varlığını bildirmişlerdir (3,9,13). NE hücreleri ortaya koyabilmek için gümüşlü boyama yöntemleri ve immunhistokimya tekniği kullanılabilir.

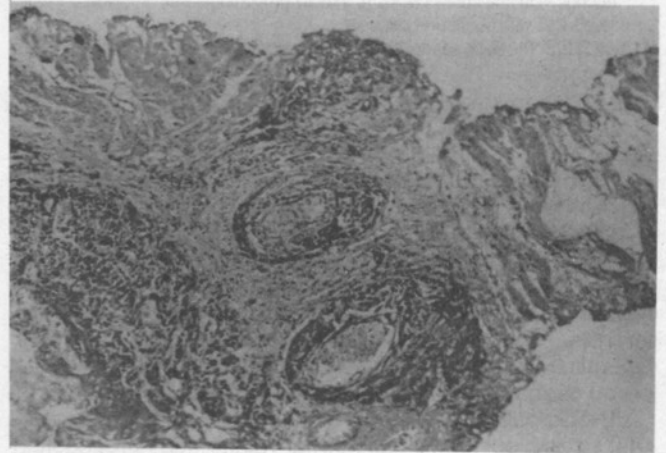
NE hücreler gümüş nitrati indirgeme yeteneğine göre argentafin veya argirofil olarak ayrılırlar. Argentafin hücreler aynı zamanda argirofilik özellikte gösterdiğinden argirofil boyama yöntemleri aynı zamanda argentafin hücreleri de belirler (1).

İmunohistokimya araştırmalarında kullanılan antikorlar NSE, Kromogranin, Sinaptofizin, Sitokrom b561 gibi nöroendokrin belirleyiciler ve Serotonin, ACTH, TSH, Kalsitonin gibi spesifik peptidlere yönelik antikorlardır. NSE spesifik değildir ve başka hücre tipleri ile de reaksiyona girebilir (1). Kromogranin ise NE hücrelerin çoğunu belirlemekle birlikte tümünde olumlu değildir ve genel belirleyici olarak kabul edilemez (6).

1981'de Capella ve ark. Grimelius yöntemi ile prostat karsinomunda NED oranını % 32.5 (13); 1987'de di Sant Agnese ve de Messy Jensen argirofil boyama yöntemi ve değişik antikorlar kullandıkları immunhistokimya yöntemlerini birleştirerek % 47 (3 numaralı yayından aktarılmıştır); 1991'de Cohen ve ark. NSE ve Kromogranin ile % 50 olarak bulmuşlardır (10). 1993 yılında Çelikel ve ark. Kromogranin A ile aynı oranı % 31.5 (14); Seçkin ve ark. ise NSE ile % 37.5, KromograninA ile % 15 olarak belirlemişlerdir (15). Günümüzde klinik olarak belirti veren prostat adenokarsinomlarının % 50'sinde NED varlığı kabul edilmektedir.



Resim 2 : Glandi oluşturan tüm malign hücrelerde izlenen argirofil reaksiyon. (Grimelius; X 500)



Resim 3 : Prostat karsinomunda perinöral invazyon. (HE; X 80)

Bizim araştırmamızda, Grimelius yöntemi ile bu oran % 47.5 olarak bulundu. Bu sonuç immunhistokimya çalışmaları ile elde edilen bulgularla uyumludur. Argirofil boyama yöntemlerinin rutin doku takibi ve fiksasyon işlemlerinden belirlen olarak etkilenmemesi; nispeten ekonomik ve kolay uygulanabilir olması da araştırmacıya kolaylık sağlar.

Di Sant Agnese, yaptığı araştırmaların sonucunda, prostat adenokarsinomunda NED derecesinin histolojik grade ve prognoz ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmiştir (3). Cohen ve ark. ise 90 Olgunluk çalışmalarında NED'un prognoz tayininde histolojik grade'den bağımsız ve daha üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir (10). Çalışmamızda histolojik grade arttıkça NED diferansiasyon oranında da artış olduğu görüldü. Yine de aynı Gleason skoruna sahip olguların hepsinde aynı sonuç alınamadı. Özellikle Gleason skoru 6-7 olan orta derece diferansiye olgularda sonuçlar değişti. Bu grupta yer alan dokuz olgunun üçünde argirofil reaksiyon belirlendi. Bu bulgu, NED'un histolojik grade'den bağımsız bir anlamı olabileceğini düşündürmektedir. Prostat karsinomunda iyi diferansiye ve az diferansiye olguların davranış biçimleri az çok bilinmekle birlikte orta derece diferansiye olguların nasıl bir gelişme göstereceği önceden bilinemez. Özellikle bu grupta NED araştırılmasının prognoz tayininde histolojik grade'den daha değerli olabileceği ileri sürülmektedir (10).

NE hücrelerin salgıladıkları ürünlerin otokrin büyüme etkisi yaparak tümörün gelişmesinde rol oynadıkları ve yine bu hücrelerde hormon reseptörleri bulunmadığından endokrin tedaviye direnç oluşturdıkları ileri sürülmektedir (3,4,5,7,10,16,17). NE hücrelerin regülasyonunda EGF ve e-erbB-2 reseptörlerinin rol oynadığı da bir çalışmada gösterilmiştir (6). Bu konular üzerinde araştırmalar devam etmektedir.

NED gösteren prostat kansinomu olgularında paraneoplastik sendrom pek sık görülmez. Bugüne dek bildirilenler; ACTH salgınımına bağlı Cushing Sendromu, uygunsuz ADH salgınımı ve PRTrP salgınımına bağlı olduğu düşünülen hiperkalsemi olgularıdır (3,7). Bizim olgularımızda bu yönde bir gelişme izlenmedi.

Bazı araştırmacılar, esas olarak prostat kansinomu hastaların takibinde kullanılan serum PSA değerlerinin, tümör grade ve evresi ile de ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (18,19,20,21). NED gösteren prostat kansinomlarında PSA araştırmaları ise, bilgilerimize göre, immunhistokimya yöntemleri ile yapılmıştır. Bu tümörlerde spesifik bir boyanma özelliği gösterilememiştir (3). Çalışmamızda preoperatif serum p PSA değerleri ile NED arasında belirgin bir ilişki tespit edilemedi.

Sonuç olarak prostat adenokarsinomunda NED'un prognozla ilişkili olduğunu ve hatta histolojik grade'den daha üstün prognostik değeri olduğunu ileri süren çalışmalar bulunduğu; bu konuda yapılacak araştırmaların hastalığın takibi ve tedavisi açısından olumlu sonuçlar doğurabileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

- DeLellis RA, Dayal Y. Neuroendocrine System. In: Sternberg SS, editor. *Histology for Pathologists*. 1st ed. New York: Raven Press, 1992: 347-362.
- di Sant Agnese PA, de Mesy Jensen KL, Churukian CJ, Agarwal MM. Human prostatic endocrine-paracrine (APUD) cells. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 607-612.
- di Sant Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23 (3): 287-296.
- di Sant Agnese PA. Calcitoninlike immunoreactive and bombesinlike immunoreactive endocrine-paracrine cells of the human prostate. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 412-15.
- di Sant Agnese PA, de Mesy Jensen KL. Somatostatin and/or Somatostatinlike immunoreactive endocrine-paracrine cells in the human prostate. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 693-696.
- Iwamura M, di Sant Agnese PA, et al. Overexpression of human epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 by neuroendocrine cells in normal prostatic tissue. *Urology* 1994; 43 (6): 838-843.
- Iwamura M, Abrahamsson PA, et al. Parathyroid hormone-related protein: a potential autocrine growth regulator in human prostate cancer cell lines. *Urology* 1994; 43 (5): 675-681.
- Iwamura M, Wu G, et al. Parathyroid hormone-related protein is expressed by prostatic neuroendocrine cells. *Urology* 1994; 43 (5): 667-673.
- Jones RA, Dawson IMP. Morphology and staining patterns of endocrine cells tumours in the gut, pancreas and bronchus and their possible significance. *Histopathol* 1977; 1: 137-150.
- Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z. Neuroendocrine cells. A new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 68: 258-262.
- Mostofi FK, Sesterhenn IA, et al. Prostatic carcinoma: Problems in interpretation of prostatic biopsies. *Hum Pathol* 1992; 23 (3): 223-241.
- Petersen RO. Prostate and seminal vesicles. In: Peterson RO, editor. *Urologic Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992; 575-673.
- Capella C, Ussellini L, et al. The endocrine component of prostatic carcinomas, mixed adenocarcinoma-carcinoid tumours and non-tumour prostate. *Histochemical and ultrastructural identification of the endocrine cells*. *Histopathol* 1981; 5: 175-192.
- Çelikel ÇA, Eren F, et al. Radikal prostatektomilerde nöroendokrin diferansiyasyon. *Türk Patoloji Dergisi* 1994; 10-2: 25-26.
- Seçkin S, Kulaçoğlu S, Aksoy F. Prostat kansinomunda nöroendokrin hücreler. *Türk Patoloji Dergisi* 1994; 10-2: 27-28.
- Turbat-Herrera EA, Herrera GA, et al. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1100-1105.
- Bologna M, Festuccia C, et al. Bombesin stimulates growth of human prostatic cancer cells in vitro. *Cancer* 1989; 63: 1714-1720.
- Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 1011-1017.
- Brawer MK, Rennels MA, et al. Serum prostate specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 760-764.
- Ploch NR, Brawer MK. How to use prostate-specific antigen. *Supplement to Urology* 1994; 43 (2): 27-34.
- Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J Urol* 1989; 141: 1070-1075.