

HİPERPLAZİK PROSTAT DOKUSUNDA NÖROENDOKRİN HÜCRE POPÜLASYONU

Dr. Sezer KULAÇOĞLU (*), Doç. Dr. Selda SEÇKİN (**), Doç. Dr. Mesut ÇETİNKAYA (**), Doç. Dr. Fehmi AKSOY (***), Dr. Ercüment ULUSOY (****), Dr. Öztuğ ADSAN (****)

ÖZETİ Nöroendokrin hücrelerin (NE) normal ve hiperplazik prostat dokusunun komponenti oldukları bilinmektedir. Bütün prostat kansinomlarının yaklaşık yarısında nöroendokrin diferansiasyon saptandığı bildirilmektedir. Bu hücrelerin fonksiyonları ve tümörlerin prognozu üzerine etkilerini aydınlatmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Otuzbir adet hiperplazik prostat dokusunda kromogranin ve NSE immün boyaları ile NE hücre popülasyonu araştırıldı. Olguların 7'sinde NSE, 10'unda kromogranin, 3'ünde ise her iki marker'la pozitif boyanma saptandı. Böylece 14 olguda (% 45) NE hücre belirlendi. NE hücrelerin NSE ve kromogranin ile boyanma özellikleri, yaş ve prostat büyüklüğü ile ilişkisi incelendi.

ANAHTAR KELİMELEER: Nöroendokrin Hücreler, Prostat, hiperplazi.

SUMMARY: It is well known that neuroendocrine cells (NE) are a component of normal and hyperplastic prostatic tissue. Neuroendocrine differentiation was found in approximately half of the all prostatic carcinomas. Various studies have been undergone to determine the functions and the effects of these cells on tumor prognosis. The incidence of NE cell population was investigated with NSE and chromogranin stains in 31 hyperplastic prostate tissue. Positive staining was detected in 7 cases with NSE, in 10 cases with chromogranin and in 3 patients both NSE and chromogranin so, in 14 cases (% 45) NE cells were found. The relation between the staining characters with NSE and chromogranin of NE cells and prostatic enlargement of the various age groups was investigated.

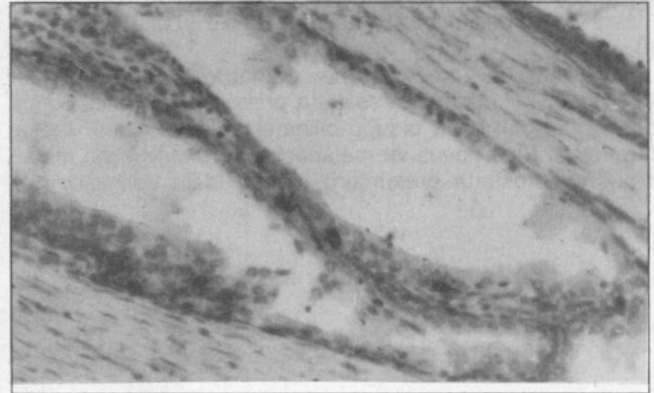
KEY WORDS: Neuroendocrine cells, prostate, hyperplasia.

Nöroendokrin hücrelerin (NE) normal ve hiperplazik prostat dokusunun komponenti oldukları bilinmektedir. Işık mikroskopunda gümüş boyaları ve immunohistokimyasal yöntemlerle ve elektron mikroskopik olarak belirlenebilen bu hücreler prostatın her yerinde olmalarına rağmen en çok major duktuslarda ve asinüs epitelinde bulunurlar ve lümen açık ya da lümenle ilişkisiz (kapalı) olarak izlenirler (1). Normal prostat dokusundaki NE hücrelerin bol miktarda serotonin içerdiği, ayrıca bir kısmında da kalsitonin, somatostatın, TSH gibi polipeptidlerin bulunduğu gösterilmiştir (1, 2). Bu polipeptidlerin direkt veya indirekt yolla hücre proliferasyonuna etkileri olduğu ileri sürülmektedir (3, 4). Ancak bu hücrelerin hiperplazi ve kansinom gelişimindeki rolleri kesinlik kazanmamıştır.

Bu çalışma, hiperplazik prostat dokusunda NE hücre yoğunluğunu araştırmaya yönelik bir pilot çalışma olup, devamı olacak çalışmalarda amaç NE hücre yoğunluğunu gösteren benign prostat hiperplazili (BPH) hastalarda prostat kanseri gelişme insidansını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada klinik ve histopatolojik olarak BPH tanısı alan yaşları 40-92 arasında değişen 31 olguda NE hücre yoğunluğu araştırılmıştır. Araştırmada glandüler komponentin yoğun olarak izlendiği birer örneğin parafin bloklarından hazırlanan kesitler NSE ve kromogranin immün boyaları ile boyanmıştır. Pozitif boyanma gösteren olgularda 10 büyük büyütme alanında NE hücre sayıları saptanmıştır. Her iki boyama yöntemi ile boyanma oranları saptanmıştır. Hastalar 65 yaş ve altı ve 65 yaş üzeri olarak iki gruba ayrılıp NE hücre yoğunluğunun yaş ile ilişkisi araştırılmıştır. BPH spesmenleri ağırlıklarına göre 60 gr>, 60-90 gr, 90 gr< olarak üç gruba ayrılıp NE hücre yoğunluğu ile prostat ağırlığının ilişkisi incelenmiştir.



Resim 1: Duktus epitelinde NSE ile pozitif boyanma gösteren nöroendokrin hücreler (x 100).

BULGULAR

31 olgunun 14'ünde (% 45) NSE ve/veya kromogranin ile pozitif boyanma saptandı. Bunlardan NSE ile 7 olguda (% 22.5) kromogranin ile 10 olguda (% 32.2) pozitif boyanma saptanmış olup sadece 3 olguda (% 9.6) her iki yöntemle de pozitif boyanma izlendi.

NSE ve kromogranin ile boyanma oranlarının yaş grupları ile ilişkisi Tablo I'de, prostat ağırlığı ile ilişkisi Tablo II'de görülmektedir. Tablo III'de pozitif boyanan olguların yaşları, prostat ağırlığı ve 10 büyük büyütme alanında her iki marker'la saptanan NE hücre sayıları ayrıca histopatolojik incelemede adenomatöz hiperplaziye ek olarak saptanan bulgular izlenmektedir. 31 olgunun 5'inde bazal hücre hiperplazisi gözlemlendi, bu olguların hepsinde bu alanlarda ve çevre prostat dokusunda NE hücre saptandı. NE hücreler tüm olgularda genellikle duktus epitelinde, daha az oranda asinüs epitelinde izlendi (Resim 1). Tablo IV'de pozitif boyanma saptanan olgularda 10 büyük büyütme alanında sayılan NE hücre sayılarının medianlarının yaş ve prostat ağırlığı ile ilişkisi görülmektedir.

* Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı.

** Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Şef Yardımcısı.

*** Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi.

**** Ankara Numune Hastanesi II, Üroloji Kliniği Başasistanı.

TABLO I : 3 OLGUDA HER İKİ MARKER'LA POZİTİF BOYANMA SAPTANDI.

YAŞ	OLGU SAYISI	NSE	KROMOGRANİN	TOPLAM
65 yaş ve altı	16	3 (% 19)	5 (% 31)	8 (% 50)
65 yaş üzeri	15	4 (% 27)	5 (% 33)	6* (% 40)
TOPLAM	31	7 (% 23)	10 (% 32)	14* (% 45)

TABLO II : 3 OLGUDA HER İKİ MARKER'LA POZİTİF BOYANMA SAPTANDI.

AĞIRLIK	OLGU SAYISI	NSE	KROMOGRANİN	TOPLAM
<60 gr	12	2 (% 16)	2 (% 16)	4 (% 32)
60-90 gr	17	5 (% 29)	8 (% 47)	10* (% 59)
>90 gr	2	-	-	-
TOPLAM	31	7 (% 23)	10 (% 32)	14* (% 45)

TABLO III

OLGU	YAŞ	AĞIRLIK	NSE	KROMOGRANİN	EK BULGU
1	55	<60 gr	-	12	-
2	59	< 60 gr	-	14	-
3	59	60-90 gr	-	25	-
4	60	60-90 gr	16	-	bazal hücre h.
5	60	60-90 gr	-	15	-
6	65	<60 gr	7	-	-
7	65	60-90 gr	27	32	kr.prostatit
8	69	60-90 gr	32	28	bazal hücre h.
9	70	60-90 gr	-	28	infarktüs
10	70	60-90 gr	23	-	-
11	70	60-90 gr	-	21	-
12	72	60-90 gr	28	36	bazal hücre h.
13	75	<60 gr	10	-	bazal hücre h.
14	80	60-90 gr	-	18	bazal hücre h.

TABLO IV : 10 BBA'DA SAYILAN NE HÜCRE SAYISI MEDIAN'I

	KROMOGRANİN	NSE
<60 gr	12	7
60-90 gr	25	23
65 yaş ve altı	15	16
65 yaş üzeri	28	23

TARTIŞMA

NE hücrelerin normal prostattaki fonksiyonları halen bilinmemekte olup stratejik yerleri sebebi ile stroma / epitel etkileşimini yönlendirdikleri düşünülmektedir (6). Bu hücrelerin hem afferent hem de efferent sinirlerle ilişkisi bildirilmiştir (7).

Ayrıca prostat adenokarsinomlarında % 50-% 100 oranında NE diferansiyasyon bildirilmektedir (6). Prostat adenokarsinomlarında fokal NE diferansiyasyon varlığında bile endokrin tedaviye direnç ve kötü prognoz görülmektedir (2, 8, 9). Bir diğer ilginç nokta da diferansiyasyon azaldıkça NE hücre yoğunluğunun artmasıdır (10, 11, 12). Buna ek olarak az diferansiye tümörlerden salgılanan peptid hormonların spektrumunun daha geniş olduğu belirtilmektedir (10, 13).

NE diferansiyasyonun varlığı serumdaki kromogranin A ve NSE düzeyi ile ya da doku spesmenlerinin immunohistokimyasal yöntemlerle bu marker'lara yönelik incelemeleri ile ortaya konabilmektedir.

Kromogranin A'nın, NE hücreler için NSE'ye göre daha spesifik bir marker olduğu belirtilmekte, ayrıca hem hiperp-

lazi hem de karsinomlardaki NE hücreler için daha sensitif olduğu ileri sürülmektedir (2, 4). Buna karşılık NSE'nin minimal endokrin diferansiyasyonu belirlediğini savunanlar da vardır (4).

Otuzbir BPH spesmenini kapsayan çalışmamızda kromogranin A ile boyanma oranı NSE'ye göre daha yüksek olarak bulundu. Pozitif boyanma gösteren olgularda saptanan NE hücre sayıları arasında anlamlı fark gözlenmedi.

NE hücrelerin çeşitli polipeptid hormonlar üreterek otokrin ve/veya parakrin mekanizma ile hücre proliferasyonunu kontrol ettikleri ileri sürülmektedir. Bir proliferasyon marker'ı olan Ki67 ve kromogranin A ile boyanan normal hiperplazik ve neoplazik prostat dokusunda NE hücrelerin proliferasyon hücrelere çok yakın olarak izlenmesi de bunu destekler görünmektedir (3). Bununla birlikte hiperplazik prostat dokusundaki oranları atrofik ve normal prostat dokusuna göre genellikle daha düşük olarak saptanmıştır (5). Ancak bunun tam aksine, hiperplazik nodüllerde NE hücre sayısını duktus, asinüs ve prostatik üretra epitelinde daha fazla sayıda saptadıklarını bildirenler de vardır (1).

Çalışmamızda 60-90 gr arasındaki hiperplazik prostat dokusunda her iki marker'la boyanma oranı, saptanan NE hücre sayısı 60 gr altındaki olgulara göre daha yüksek olarak bulundu. Ancak olgu sayısının düşüklüğü nedeniyle kesin yargı belirtmek zordur.

Yapılan bir otopsi çalışmasında prostat dokusunda NE hücrelerin doğrudan itibaren

her yaşta bulunduğu gösterilmiştir (14). 65 yaş sınırını kriter olarak aldığımız çalışmamızda NSE ve kromogranin pozitifliği yaşa göre fark göstermemektedir. Bu parametrede de olgu sayısının azlığı nedeniyle yaşla NE hücre yoğunluğu arasındaki ilişkiyi belirlemek için henüz erkendir.

Her iki marker'la saptanan NE hücre sayılarının medianları karşılaştırıldığı zaman ağırlığı 60-90 gr arasında olan olgularda ve 65 yaş üzerindeki olgularda NE hücre sayısının daha fazla olduğu dikkati çekti. Olgu sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlılığı değerlendirilemedi.

Bu çalışma bir pilot çalışmadır. Bundan sonra yapılacak çalışmada, NE hücre yoğunluğu gösteren BPH'lı hastaların takibiyle, bu hastalarda prostat kanserine gelişme insidansını saptamanın, NE marker'ların prostat kanseri gelişme riskini belirlemedeki yerleri hakkında önemli ipuçları vereceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Abrahamsson PA, Wadström LB, Alumets J, et al : Peptide-Hormone- and-serotonine - Immunoreactive Cells in Normal and Hyperplastic Prostate Glands. Path. Res. Pract. 1986; 181:675-683.
2. 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: 73-38.
3. Bonkhoff H, Wernert N, Dhom G, Remberger K : Relation of Endocrine-Paracrine Cells to Cell Proliferation in Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Human Prostate. The Prostate, 1991; 19:91-98.
4. di Sant'agnese PA, de Mesy Jensen KL : Neuroendocrine Differentiation in Prostatic Carcinoma. Hum. Pathol., 1987; 18:849-856.
5. di Sant'agnese PA, de Mesy Jensen KL: Endocrine-Paracrine Cells of the Prostate and Prostatic Urethra : An Ultrastructural Study. Hum.

- Pathol., 1984; 15: 1034-1041.
6. Murphy GP , Abrahamsson PA ,Epstein JI , et al : Histopathology of Localized prostate Cancer, Scand. J. Urol. Nephrol.(suppl.) 1994;162:7-42.
 7. di Sant'agnese PA : Neuroendocrine Differentiation in Carcinoma of the Prostate. Cancer, 192, 70:254-268.
 8. Cohen RJ, Gleason G, Haffejee Z, Afrika D : Prostatic Carcinoma : Histological and Immunohistological Factors Affecting Prognosis. Br. J. Urol. 1990; 66:405-410.
 9. Gleason G, Cohen RJ : Prognostic Value of Neuroendocrine Cells in Prostatic Adenocarcinoma. J. Urol. 1991; 146:296.
 10. Abrahamsson PA, Wadström LB, Alumets J, et al : Peptide-Hormone and 5-HT Immunoreactive Tumor Cells in Carcinoma of the Prostate. Path. Res Pract., 1987; 182:298-307.
 11. Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, et al : Neuroendocrine Differentiation in Prostatic Carcinomas: A Retrospective Autopsy. Arch. Pathol. Lab. Med. 1988; 112:1100-1106.
 12. Seçkin S, Kulaçoğlu S, Aksoy F: Prostat Karsinomunda Nöroendokrin Hücreler. Türk Patoloji Dergisi, 1994; 10 (2): 27-28.
 13. Fjellestad-Paulsen A, Abrahamsson PA, Bjartell A, et al : Carcinoma of the Prostate with Cushing's Syndrome : A Case Report with Histochemical and Chemical Demonstration of Immunoreactive Corticotropin-releasing Hormone in Plasma and Tumoral tissue. Acta endocrinologica. 1988; 119: 506-516.
 14. Cohen RJ, Gleason G, Taylor RF, et al: The Neuroendocrine Cell Population of the Human Prostate Gland. J. Urol., 1993; 1507 : 365-368.