

Nöroendokrin Diferansiyasyon Gösteren Prostat Karsinomlarında İmmünohistoşimik Çalışma

Dr. Bülent Mızrak*, Dr. Hüseyin Üstün**, Dr. Sema Zergeroğlu***

ÖZET

Geniş alanlarda nöroendokrin diferansiyasyon gösteren dört prostat karsinomunda NSE, PSA ve PSAP uygulanmıştır. Vakanın biri küçük hücreli karsinom, diğerleri karsinoid şeklinde alanlar içermektedir. NSE ve PSAP bu alanlarda pozitif boyanırken PSA negatif sonuç vermiştir. Bu bulguların prostat karsinomlarındaki serum PSA değişikliklerini açıklayabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin diferansiyasyon, prostat karsinomu, immünohistoşimi

GİRİŞ

Prostat karsinomu, batı toplumlarında akciğer karsinomundan sonra en sık görülen malignitedir (1). Bu tümörün klinik gidişinin genellikle önceden tahmin edilemez olduğu varsayılır (2). Bazı hastalarda tümör süratle ilerleyerek kısa zamanda ölüme yol açarken, bazılarında ise yavaş gelişir ve hasta, tümör dışında başka bir nedenden ölür. Histolojik olarak da prostat karsinomu geniş bir spektruma sahiptir; çoğu kez aynı tümörde morfolojik heterojenite söz konusudur (3).

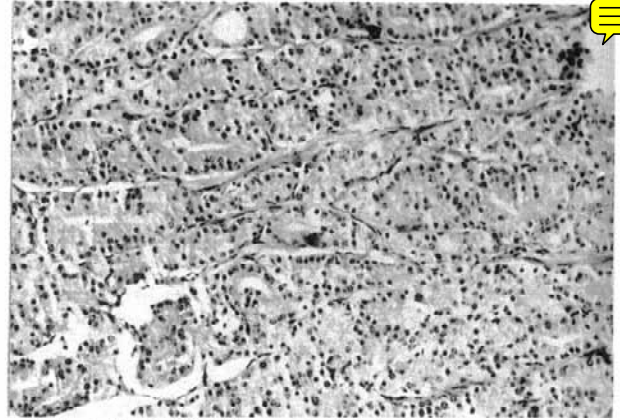
Normal prostat dokusunda nöroendokrin hücrelerin varlığı çeşitli araştırmacılarca gösterilmiştir (2, 4). Öte yandan prostat karsinomlarında nöroendokrin diferansiyasyon sıklığı da giderek artan oranlarda bildirilmektedir (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8). Bazı araştırmacılar az diferansiye tümörlerin genellikle nöroendokrin diferansiyasyon gösterdiğini saptamıştır (1-3). Histolojik olarak nöroendokrin diferansiyasyon gösterdiğini saptamıştır (1-3). Histolojik olarak nöroendokrin diferansiyasyon şu şekillerde görülebilir: 1. Küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümör, 2. Küçük hücreli karsinom veya karsinoid tümörle kombine halde adenokarsinom, 3. Fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, 4. Doku analizi veya serolojik incelemelerle hormon içeriği gösterilen adenokarsinomlar.

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöroendokrin diferansiyasyonun immünohistoşimik belirleyicilerinden biri olarak kabul edilir, ayrıca kromogranin, serotonin, TSH vb. pozitivitesi de söz

SUMMARY

Immunohistochemical studies using NSE, PSAP and PSA were performed in four prostatic carcinoma showing widespread neuroendocrine differentiation. These differentiation of areas resembled carcinoid tumor in three cases, and small cell carcinoma in one case. NSE and PSAP positively stained in these areas while PSA was negative. These findings may explain the variation in the serum level of PSA in prostatic carcinoma.

Key words: Neuroendocrine differentiation, prostatic carcinoma, immunohistochemistry.



Resim 1: Karsinoid tümör benzeri alanlar bulunduran prostat karsinomu (hematoşilen-eozin, x100)

konusudur. Prostat spesifik antijen (PSA) benign ve malign prostat epiteli için oldukça spesifik kabul edilen bir proteindir. Hemen tüm prostat kanserleri bu antijene sahiptir. Serum PSA düzeyleri de ileri klinik evre ile orantılıdır. Prostat spesifik asid fosfataz (PSAP) ise normal ve tümörlü prostat dokularında saptanan bir diğer elemandır.

Çalışmada geniş alanlarda karsinoid veya küçük hücreli karsinom tarzında diferansiyasyon gösteren dört vakada NSE, PSA, PSAP ile immünohistoşimik boyama uygulanmış ve sonuçlar literatür verileriyle karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada S. B. Ankara Hastanesine 1992-1994 yılları

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

** SB Ankara Hastanesi Patoloji Laboratuvarı Şefi

*** SB Ankara Hastanesi Patoloji asistanı.

arasında gelen 144 prostat doku örneklerinden geniş alanlarda nöroendokrin diferansiyasyon gösteren dört vaka seçilmiştir. Doku örnekleri TUR, iğne biyopsisi veya prostatektomi şeklindeydi. Hastaların hiçbirinde önceden prostat kansinomu için bir tedavi uygulanmamıştı. Doku örnekleri formaldehit ile fikse edilip rutin parafin takibe alınmıştı. Bunlardan immünohistoşimik tetkik için 6 mikronluk kesitler hazırlanmıştır. Bu kesitlere NSE, PSA ve PSAP (hepsi Immunon'dan sağlandı) antikorları uygulanarak streptavidin-biotin (OmnitagS, Immunon) yöntemiyle boyandı ve diaminobenzidin (DAB) kromojen olarak kullanıldı. Tüm antikor boyamaları aynı zamanda yapıldı, pozitif ve negatif kontrol kesitleri beklenen sonuçları verdi.

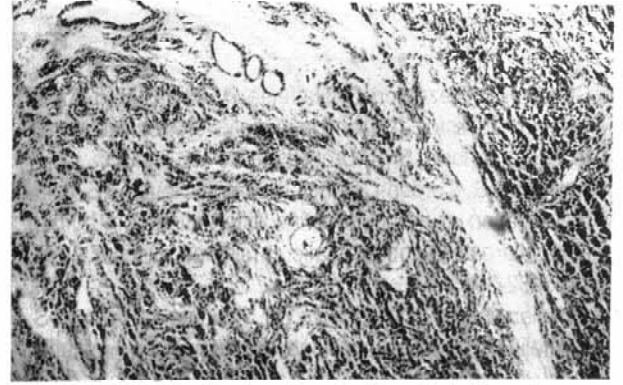
BULGULAR

Dört vakanın üçünde nöroendokrin diferansiyasyon karsinoid tarzında görülmekte olup, birinde küçük hücreli karsinom şeklinde idi (Resim 1 ve 2). Tüm vakalarda nöroendokrin diferansiyasyon alanları NSE ile pozitif sonuç verdi; aynı durum PSAP için de geçerliydi. Ancak PSA ile bu alanlarda negatif sonuç alındı. Nöroendokrin diferansiyasyon alanları dışında PSA ve PSAP pozitif olarak boyandı.

TARTIŞMA

Prostat kansinomlarındaki histolojik görünümün çok değişik şekillerde olabileceği bilinmektedir. Tipik olarak iyi diferansiyasyonlu adenokarsinomlar yanı sıra bazı alanlarda karsinoid benzeri veya indifferansiyasyonlu tümör görünümünde gelişimler bulunabilmektedir. Çok seyrek olarak da Paneth hücre benzeri değişimlerin nöroendokrin diferansiyasyona işaret ettiği bildirilmektedir (9). Dört vakamızda da görüldüğü gibi kombine şekilde bulunabilecekleri gibi nadir olarak pür halde de izlenebilirler.

Vakalarımızın immünohistoşimik sonuçları ve tümörlerin doku kesitlerinde saptanabilir düzeyde PSA bulundurmamış olmalarını, ancak PSAP içerdiklerini göstermektedir. Bu sonuç Cohen ve arkadaşlarının bulgularıyla uyum halindedir (10). Öte yandan Ro ve arkadaşlarının sonuçlarına bakılınca küçük hücreli karsinom tipindeki prostat kansinomlarında NSE pozitif hücrelerin hem PSA hem de PSAP negatif olabileceği; ya da her üç antikör için de negatif olabileceği bildirilmektedir (11). Bu yazarlar kendi sonuçlarına dayanarak küçük hücreli karsinomların da heterojen bir grup olduğunu söylemektedir, ancak bizim tek vakamızın sonuçları onlarınkinden farklıdır.



Resim 2: Küçük hücreli karsinom tarzında nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat kansinomu. (hematoksilen-eozin, x100)

Üç vakamızda karsinoid benzeri görünümdeki nöroendokrin diferansiyasyon alanlarındaki immünohistoşimik sonuçlar küçük hücreli karsinomunkinden farklı değildir. Ancak Ghali ve arkadaşları Cushing benzeri bir klinik tablo oluşturan kendi vakalarında hem PSA hem de PSAP'ın pozitif reaksiyon verdiğini söylemektedirler ve bu da bizim sonuçlarımızdan farklıdır (12). Ayrıca hiçbir hastada Cushing sendromu yoktu.

Bilindiği gibi PSAP diğer asid fosfatazlardan farklı olarak formaldehilde bozulmayan bir izoenzimidir ve prostat kansinomu için bir tümör marker'ı olarak kabul edilir (13, 14). Vakalarımızda NSE ile birlikte PSAP'ın da pozitif olması hepsinin prostatik bir endodermal anı hücreden köken aldığını düşündürmektedir. Öte yandan PSA ile negatif sonuç vermeleri bu tümörlerde serum PSA düzeyindeki varyasyonları kısmen açıklayabilir.

Literatürde hormonal tedavi uygulanan prostat kansinomlarında nöroendokrin diferansiyasyon alanlarının etkilenmeden kaldığını veya tedavi sonrası bu alanların daha belirgin hale geldiğini göstermektedir (2). Bu sonuçlar da nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat kansinomlarında terapötik yaklaşımın farklı olması gerektiğini düşündürmektedir. Nitekim küçük hücreli karsinom tipinde akciğerin küçük hücreli karsinomundaki gibi kemoterapi uygulanması gerektiğini söyleyen araştırmacılar vardır (11).

Sonuç olarak prostat kansinomlarında nöroendokrin diferansiyasyonun patoloji raporlarında özenle belirtilmesinin, özellikle hormonal tedavi sonrası alınan doku örneklerinde immünohistoşimik olarak çalışılmasının bu tümörlerin tedavi ve takibinde daha sağlıklı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z, Afrika D. Prostatic carcinoma: Histological and immunohistological factors affecting prognosis. *Brit J Urol* 1990; 66: 405-410.
2. Aprikian AG, Cordon-Cardo C, Fair WR, Reuter VE. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 3952-3965.
3. Abrahamsson PA, Wadström LB, Alumets J, Falkmer S, Grimelius L. Peptide-hormone- and serotonin- immunoreactive tumour cells in carcinoma of the prostate. *Path Res Pract* 1987; 182: 298-307.
4. Abrahamsson PA, Wadström LB, Alumets J, Falkmer S, Grimelius L. Peptide-hormone- and serotonin- immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. *Path Res Pract* 1986; 181: 675-683.
5. Di Sant'agnese PA, Jensen KLM. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1987; 18: 849-856.
6. Di Sant'agnese PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 287-296.
7. Turbat-Herrera EA, Herrera GA, Gore I, Lott RL, Grizzle WE, Bonnin WE. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. A retrospective autopsy study. *Arch pathol Lab Med* 1988; 112: 1100-1105.
8. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z. Neuroendocrine cells-A new prognostic parameter in prostate cancer. *Brit J Urol* 1991; 68: 258-262.
9. Adlakha H, Bostwick DG. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation. Report of 30 cases. *Hum Pathol* 1994; 25: 135-139.
10. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z. Prostate-specific antigen and prostate-specific acid phosphatase in neuroendocrine cells of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 65-66.
11. Ro JY, Tetu B, Ayala AG, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987; 59: 977-982.
12. Ghali VS, Garcia RL. Prostatic adenocarcinoma with carcinoid features producing adrenocorticotrophic syndrome. Immunohistochemical study and review of the literature. *Cancer* 1984; 54: 1043-1048.
13. Jöbsis AJ, De Vries GP, Anholt RRR, Sanders GTB. Demonstration of the prostatic origin of metastases. An immunohistochemical method for formalin-fixed embedded tissue. *Cancer* 1978; 41: 1788-1793.
14. Shevchuk MM, Romas Na, Tannenbaum M, Olsson CA. Acid phosphatase localization in prostatic carcinoma. A comparison of monoclonal antibody to heteroantisera. *Cancer* 1983; 52: 1642-1646.