Prostatik İntraepitelyal Neoplazi :

Bir morfolojik, Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal çalışma

Dr. Şükrü Yıldırım[1], Dr. Dilaver Demirel[1], Dr. Kadir Baykal[2], Dr. Hakan Cingil[3], Dr. Hüseyin Baloğlu[1], Dr. Cansel Çakalır[4]

ÖZET

Bu çalışmanın amacı prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ile prostatik karsinoma ilişkisinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmaya 527 transüretral prostat rezeksiyonu, (TUR-P), 152 açık prostatektomi (AP) ve 166 otopsi (O) materyallerinden elde edilen 845 prostat dokusu dahil edilmiştir. Tüm olgularda hematoksilen ve eozin (H&E) boyasına ilave olarak diyastazlı periodic acid schiff (DPAS) ve alcian blue pH 2.5 (AB-2.5) boyamaları yapıldı. PIN III saptanan olgularda ise yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin reaktivitesi araştırıldı. PIN, benign olgularda %32.6 oranında görülürken malign olgularda %73 oranında izlenmiştir ($p<0.001$). Geniş PIN alanı sıklığı ise benign ve malign prostatlarda sırasıyla %3.5 ve %28.5 idi ($p<0.001$). PIN malign olguların %86'sında multifokal iken multifokalite benign olguların sadece %47'sinde saptandı ($p<0.01$). PİN izlenen malign prostatların %39'unda PIN alanı, kanserle komşuluk gösteriyordu. Asidik müsin içeriği PIN grade'i yükseldikçe daha yoğun olarak saptandı. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin için immünohistokimyasal boyama ile PIN III lezyonlarının %45'inde fokal bazal hücre tabaka kaybı izlendi. PIN II lezyonlarında sıklıkla mikropapiller ve tufting paternler gözlendi. Sonuç olarak bulgularımız PIN ve karsinoma arasında yakın bir ilişki olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler : Prostat, prostatik intraepitelyal neoplazi, karsinoma, insidans.

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the relationship of prostatic intraepitheial neoplasia (PIN) with prostatic carcinoma. 845 prostatic tissues from 527 transurethral resection of prostate (TUR-P), 152 open prostatectomy and 166 autopsy were included in this study. In addition to hematoxylin and eosin staining, periodic acid-schiff and alcian blue pH 2.5 stainings were done in all cases. High molecular weight cytokeratin reactivity was investigated in case with PIN III. PIN was found in 32.6 % of benign cases while it was seen in 73% of malignant cases ($p<0.001$). Incidence of large PIN areas was 3.5 % and 28.5 % in benign and malignant prostates, respectively ($p<0.001$). While PIN was multifocal in 86% of malignant cases, multifocality was found in only 47% of benign cases ($p<0.01$). PIN was located adjacent to carcinoma in 39% of malignant prostates which include PIN. Acidic musin content increased in parallel to the increase of PIN grade. Loss of focal basal cell layer was observed in 45% of PIN III lesions with immunohistochemical staining for high molecular weight cytokeratin. Micropapillary and tufting patterns were frequently seen in PIN III lesions. In conclusion, our results suggested that there is a close association between PIN and carcinoma.

Key words : Prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, carcinoma, incidence.

GİRİŞ

Serviks, meme, endometrium, gastrointestinal sistem ve mesanenin premalign lezyonları tanımlanmış olmasına rağmen, bu durum prostatta henüz yeterince açıklık kazanmamıştır. Son yıllarda yapılan otopsi, radikal prostatetomi, biyopsi ve transüretral rezeksiyon (TUR) yöntemleriyle elde edilen prostat örneklerine dayalı çalışmalarda; prostatik adenokarsinoma ile atipik epitelyal proliferasyonlar arasındaki ilişkiye sıkça değinilmektedir. Mc Neal 1965 yılında "intraduktal displazi ve "atipik adenomatöz hiperplazi " (AAH) adı ile proliferatif epitelden kaynaklanan, prostatın iki potansiyel premalign lezyonunu tanımlamıştır[1]. 1986'da Mc Neal ve Bostwick, "intraduktal displazi" tanımı için histolojik kriterleri yeniden düzenleyip geniletmişlerdir[2] Bostwick ve Brawer ilk kez 1987yılında intraepitelyal neoplazi tanımını kullanmışlardır[3]. 1989 yılında, prostatın neoplastik lezyonları ile ilgili bir çalışmada da prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) terimi kullanılmış ve bu terim daha sonra, patologlar ve ürologlar arasında büyük oranda kabul görmüştür[4]. Biz bu çalışmada prostatik intraepitelyal neoplazinin karsinoma ile ilişkisinin morfolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal kanıtlarını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisinde benign prostat hiperplazisi (BPH) veya prostatik karsinoma ön tanısı ile, 527'si transüretral rezeksiyon (TUR), 152'si açık prostatektomi (AP) olmak üzere opere edilen 679 olgu ve ayrıca Adli Tıp Kurumunda otopsileri yapılan,bilinen herhangi bir prostat patolojisi olmayan 166 olgu dahil edildi. TUR ve AP materyalleri 42-86 yaş arasındaki (ortalama 64.8) hastalardan elde edildi. Otopsi olguları ise 30-58 yaşları arasındaydı (ortalama 53.7) H&E boyalı kesitlerin ışık mikroskobu ile değerlendirilmesinden sonra tüm olgularda seçilen bloklara, histo-

1 GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisi
2 GATA, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi
3 Kasımpaşa Deniz Hastanesi Patoloji Servisi
4 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Adli Tıp ABD

kimyasal olarak, diyastazlı periodic acid-Sciff (PAS) ve alcian blue pH 2.5 (AB-2.5) boyamaları yapıldı. PIN III saptanan olgularda ise bazal hücre tabakasının durumunu değerlendirebilmek amacıyla immünohistokimyasal olarak, biotin treptavidin yöntemi ile yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (DAKO - A/S Copenhagen-Denmark) reaktivitesi araştırıldı. Bu yöntemde kromojen olarak 3-3'diaminobenzidin (DAB) kullanıldı.

Hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde PIN alanları belirlendi. PIN; malign ve benign olgulardaki sıklığı, alan genişliği, multifokalite, patern ve (malign olgularda) karsinoma odağı ile olan ilişkisi açısından değerlendirildi. PIN Bostwick'in kriterlerine göre grade'lendirildi (Tablo I), [3]. Bir küçük büyütme alanını taşan lez-

KRİTERLER	GRADE-I	GRADE-2	GRADE-3
Çekirdek büyüklüğü	Belirgin artış*	Belirgin artış	Belirgin artış
Çekirdek boyutlarında çeşitlilik	Belirgin *	Grade-1'den az	Grade-2'den az
Hücrelerin durumu	İrregüler,fokal yığınlar	Grade-1 gibi	Grade-1 gibi nadiren köprüleşmeler
Kromatin yapısı	Normal	Artmış	Belirgin artmış
Çekirdekçik	Nadiren sıklıkla küçük	Belirgin Nadiren küçük	Belirgin sıklıkla* büyük ve çok sayıda

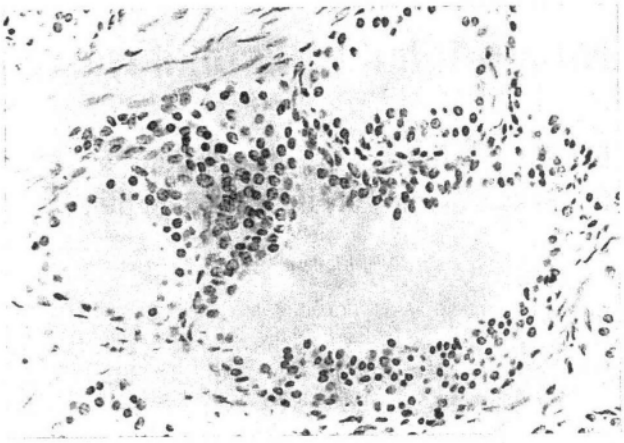
(* Her grade için belirleyici özellik)

Tablo 1 : PIN için gradeleme kriterleri

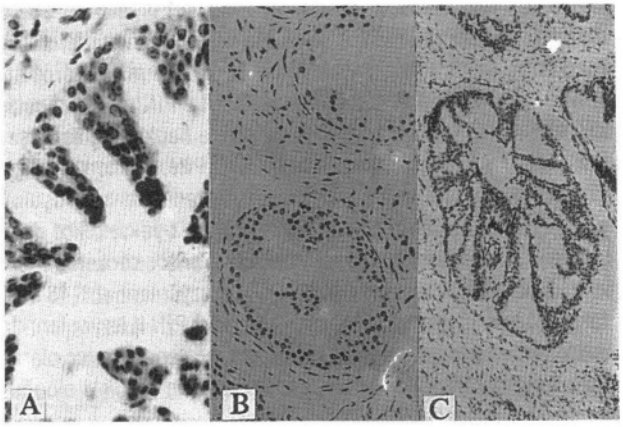
yon geniş-PIN alanı olarak kabul edildi. (4-5 mm). Bir küçük büyütme alanı dışında birden fazla PIN odağı varsa lezyon multifokal olarak tanımlandı. PIN paternleri; mikropapiller, flat, kribriform ve tufting olmak üzere dört gruba ayrıldı. PIN Grade I-I-III saptanan olguların DPAS ve AB 2.5 ile boyanan preparatları incelenerek nötral ve asidik müsinin değişik PIN derecelerindeki görülme oranı belirlendi. PIN-III izlenen glandlarda ayrıca sitokeratin ile bazal hücre tabakasının durumu araştırıldı. Tüm olgular 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 80+ yaş gruplarına ayrılıp, her bir yaş grubundaki PIN sıklığı saptandı. Yaş grupları arasındaki farklılık chi-square testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

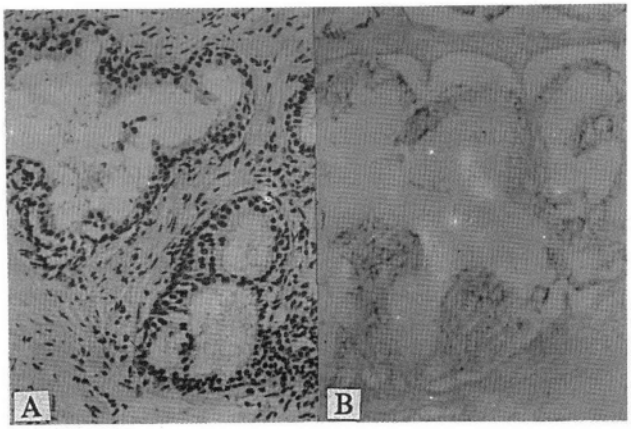
Çalışmamıza alınan olgularnını yaş gruplarına ve biyolojik natürüne göre PIN sıklığı Tablo - II'de görülmektedir. Olguların 772'si benign, 73'ü ise maligndi. PIN, benign olgularda; TUR, açık prostatektomi ve otopsi materyallerinde sırasıyla %33.3, %38.4 ve %24.7 oranında görülmüştür (Resim 1). Bu lezyon malign olgularda ise aynı materyallerde sırasıyla, %66.5, %73.2 ve %61.3 oranında izlenmiştir. Benign ve malign olgular arasındaki PIN sıklıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). PIN-III benign olgularda TUR, AP ve O materyallerinde sırasıyla %6.8, %5.1 ve %2.6 oranıda, malign olgularda ise bu materyallerde sırasıyla, %24.4, %26.6 ve %15.3 oranında izlendi ($p<0.001$). Geniş PIN alanı benign prostatlarda %3.5, malign prostatlarda ise %28.5 oranında saptan-



Resim 1 : PIN II, nükleer irileşme, anizokaryozis ve kaba kromatin yapısı izleniyor (HEx200).



Resim 2 : PIN paternleri ; (A) papiller, (B) tufting, (C) kribriform patern (HEx200)



Resim 3 : PIN III de immünohistokimyasal reaktivite; (A) Fokal bazal hücre tabaka kaybı (Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin x200). (B) Müsin pozitifliği (Alcian blue PH2.5x200)

	41-50 (n=125)	51-60 (n=224)	61-70 (n=247)	71-80 (n=165)	80+ (n=84)	TOPLAM (n=845)
Benign olgular (n= 772)	17 (n=115)	58 (n=211)	76 (n=220)	61 (n=148)	50 (n=78)	252(%32.6) (n=772)
Malign prostat (n=73)	5 (n=10)	8 (n=13)	19 (n=27)	13 (n=17)	4 (n=6)	49(%67) (n=73)

Tablo 2 : Benign ve malign olgularda yaş gruplarına göre PIN dağılımı.

	n=60	%
Mikropapiller	28	46
Tuftin	23	38
Kribriform	7	11
Flat	2	3.3

Tablo 3 : PIN - III'lü olgularda patern dağılımı

	İntakt	Fokal kayıp
Benign (n=43)	26(%61)	17(%39)
Malign (n=17)	7(%41)	10(%59)
Toplam (n=60)	33(%55)	27(%45)

Tablo 4 : PIN - III'lü olgularda immünohistokimyasal yöntemle saptanan bazal hücre tabakasının durumu

		DPAS
PIN-I (n=144)	6(%4.2)	57(%39.5)
PIN II (n=97)	13(%13.5)	21(%21.5)
PIN-III (n=60	16(%21.5)	7(%11)
TOPLAM (n=30)	35(%11.6)	85(%28.2)

Tablo 5 : PIN olgularında müsin pozitifliği

mıştır (P<0.001). Malign olgularda genelilkle multifokal olarak izlenen PIN (%86), benign prostatlarda daha düşük oranda multifokalite gösterdi(%47), (P<0.01). PIN izlenen malign prostatların %39'unda PIN alanı, kanser dokusunun komşuluğunda bulundu. PIN genellikle mikropapiler ve tifting patern göstermekteydi (Resim 2), (Tablo III) Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin boyası ile PIN III'de %45 oranında fokal bazal hücre kaybı izlendi(Resim 3 A), Tablo IV). Asidik müsin içeriği PIN grade'i yükseldikçe daha yoğun olarak saptandı (Resim 3 B) (Tablo V).

TARTIŞMA

PIN, prostatik adenokarsinomanın sitolojik ve yapısal özelliklerinin bir çoğuna sahiptir [4]. Bu lezyon kanserli prostatlarda non-kanseröz, olanlardan daha sık ve daha yüksek gradeli olarak görülmektedir. PIN, benign prostatlarda çeşitli çalışmalarda %20 - 72 arasında saptanmıştır [2,5-9]. Mc Neal ve arkadaşları 100 kanseröz prastatın 38'inde düşük, 44'ünde yüksek grade'li PIN saptamışlardır. Buna karşılık onlar 100 nonkanseröz prostatın 43'ünde PIN saptamış olup, bunlardan da 35'inin düşük, 8'inin ise yüksek gradeli olduğu bildirilmiştir[2]. Bostwick ve Brawer ın çalışmasında da prostat kanseri ile birlikte %26 olguda PIN I, %74 olguda ise PIN II ve III saptanmıştır[3]. Bizim çalışmamızda da malign prostatlarda PIN birlikteliğinin benign prostatlarda olandan daha sık olduğu görülmüştür.

PIN'nin görülme yaşının karsinomlardan daha erken olduğu bildirilmiştir[6]. Kovi ve arkadaşları PIN'li hastaların ortalama yaşının 56.2, karsinomalı hastaların ortalama yaşının ise 63.8 olduğu saptamışlardır[6]. Bizim bulgularımız da bu görüşü destekler niteliktedir. Bir çalışmada PİN'in 6. dekadda %45. 7. dekadda %52.8 ve 9. dekadda ise %37 oranında gözlenmiştir[2]. Bu çalışmada 8. ve 9. dekadlarda PIN sıklığının azalmasına karşılık bizim çalışmamızda PIN sıklığı yaşla birlikte düzenli olarak artmıştır.

Geniş PIN alanları kansersiz prostat %7-10, kanserli prostatta ise %33-41 oranında bildirilmiştir [9-10]. Geniş PIN alanları bizim çalışmamızda da malign olgularda benign olgulara oranla daha sık olarak saptanmıştır.

PIN de multifokalite malign olgularda sık görülen bir olaydır. McNeal kanserli prostatta %90 ve benign prostatta %54 oranında multifokalite bildirmiştir[2]. Diğer bir çalışmada ise PIN; karsinomalı prostata sahip olguların %71'inde 10'dan fazla odakta izlenirken, karsinomasız prostata sahip olguların sadece %15'inde 10'dan fazla odakta izlenirken, karsinomasız prostata sahip olguların sadece %15'inde 10'dan fazla odakta saptanmıştır.(3). Bizim serimizde PIN, malign prostatlı hastalardan daha sık olarak multifokalite göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda 10'dan fazla PIN foküsü karsinomalı olguların %63'ünde, karsinomasız olguların ise %11.1'inde saptanmıştır.

PIN'in sıklıkla invaziv karsinoma ile yakın komşuluk gösterdiği bildirilmektedir[3]. Olgularımızın %39'unda bu özellik dikkati çekmiştir. Bostwick ve Brawer, radikal prostatektomi materyalinde dayalı çalışmalarında PIN odaklarının %41'ini invaziv karsinomalı alana bitişik olarak izlemişlerdir[3]. bu çalışmada invaziv karsinoma alanına bitişik 453 PIN odağının 31'i grade I, 74'ü grade II, 348'i ise grade II olarak bildirilmiştir[3]. Kovi ve arakadaşları ise karsinomlu 150 prastatın 95'inde (%63.3) atipik epitelyal hiperplazi ile karsinoma odaklarını bitişik olduğunu belirtmektedirler[6]. Bu bulgular ile beraber her iki lezyonun da sıklık-

la periferal zonda izlenmesi, PIN ile prostat kanseri arasındaki ilişkinin kanıtlarını oluşturmaktadır.

Bostwick ve arkadaşları yüksek grade'li PIN'in mikropapiller, tufting, flat ve kribriform paternlerini tanımlamıştır[11]. Radikal prostatektomi materyallerinde, yüksek gradeli PIN de mikropapiller patern %54.3, tufting paterni %32.5, flat patern %3.4, kribriform patern ise %9.8 oranında bildirilmiştir[11]. Bizim serimizdeki olguların PIN paternleri Tablo IV de gösterilmekte olup bulgularımız Bostwick'in bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Asidik müsin nonneoplastik prostatik dokuda genellikle bulunmazken iyi diferansiye prostat karsinomaların %50-70'inde görülmektedir [12]. Sentinelli'nin çalışmasında, nötral müsin; PIN I'de %50, PIN III'de %30, PIN III'de %15 oranında saptanırken asidik müsin; PIN I'de %6, PIN II'de %35, PIN III'de %25 oranında izlenmiştir [12]. Aynı çalışmada sülfatlı tip asidikmüsin de yalnızca PIN II'de %5 oranında gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda PIN grade'inin yükselmesine paralel olarak asidik müsin içeriğinde de bir artı dikkati çekmiştir. Bu bulgular asidik müsin içeriği ile PIN grade'inin yüksekliği arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Prastat glandının sekretuar ve bazal hücreleri farklı keratin immünoreaktivitesi gösterir [13]. Bazal hücre tabakası malign olgularında izlenmez iken, benign glandlarda daima vardır. Bu tabaka PIN'de yer yer yıkıma uğrayabilir[14,15]. Bostwick ve Brawer, PIN'de bazal hücre kaybının derecesinin PIN'in grade'i ile ilişkili olduğunun bildirmişlerdir [3]. Bazal hücre tabakasındaki kayıp en belirgin olarak karsinoma odağına bitişik PIN'III'de görülmektedir [11,14]. Bazal hücre kaybı ile birlikte olan stromaya doğru küçük glandüler keselenme odaklarının yüksek grade'li PIN'de sık olduğunu bildirilmektedir[11,14]. Bir çalışmada bazal hücre kaybı PIN olgularında Grade I'de %0.7, Grade III'de %15, Grade III'de %56 oranında gözlenmiştir[14]. Bu çalışmada PIN III lezyonların %52'sinde glandüler yapılarda bazal hücre tabakasının %30'undan fazlasının kaybolduğu gösterilmiştir. Bizim serimizde de PIN III alanlarında yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin boyaması ile belirgin olarak fokal bazal hücre tabaka kaybı izlenmiştir. Bu bulgular bazal hücre tabakasının ilerleyici kaybı ile seyreden yüksek grade'li lezyonların premalign durumdan invaziv karsinoma doğru ilerleyen bir süreç içinde olduğu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız, PIN'in prostatik adenokarsinomanın bir prekürsörü olduğu görüşünü desteklemektedir. Biz özellikle PIN III tanısı alan hastalarda, invaziv karsinomanın araştırılmasının rutin olarak uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mc Neal JE. Morphogenesis of prastatic carcinoma. Cancer 1965; 18: 1659-1666.
2. Mc Neal JE., Bostwick DG. Intraductal dysplasia : A premalignant lesion of the prostate. Hum Pathol 1986; 17: 64-71.
3. Bostwick DG., Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate Cancer 1987; 59: 788-794.
4. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 1989; 34(suppl) : 16-22.
5. Kastendieck H. Correlations between atypical primary hyperplasia and carcinoma of the prostate. A histological study of 180 total prostatectomies. Pathol Res Pract 1980; 169: 366-387.
6. Kovi J., Mostofi FK., Heshmat MY., Enterline JP. Large Acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. Cancer 1988; 61: 555-561.
7. Oyasu R., Bahnson R., Nowels K., Garnett J: Cytological atypia in the prostate gland : frequency distribution and possible relevance to carcinoma. J Urol 1986; 135: 959-962.
8. Srigley J., Toth P., Hartwick RWJ: Atypical Histdologic patterns in cases of benign prostatic hyperplasia. Lab Invest 1989; 60: 90A.
9. Troncoso P., Babaian RJ., Ro JY., Grignon DJ., Eschenbach AC., Ayala AG. Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. Urology 1989; 34(suppl): 52-56.
10. Mc Neal JE. Significance of duct-acinar dysplasia in prostatic carcinogenesis. Prostate 1988; 13: 91-102.
11. Bostwick DG., Amin MB., Dundore P., Marsh W., Schultz DS. Architectural patterns of high - grade prostatic intraepithelial neoplasia. Hum Pathol 1993; 24: 298-310.
12. Sentinelli S. Mucins in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. Histopathology 1993; 22: 271-274.
13. Wernetr N., Seitz G., Goebbels R., Dhom G: Immunohistochemical demonstration of cytokeratins in the human prostate. Path Res Pract 1986; 181: 668-674.
14. Brawer MK., Peehl DM., Stamay T., Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. Cancer Res 1985; 45: 3663-3667.
15. McMahon RFT., McWilliam LJ., Mosley S. Evaluation of three techniques for differential diagnosis of prostatic needle biopsy specimens. J Clin Pathol 1992; 45: 1094-1098.