

Prostat Adenokarsinomlarında Östrojen Reseptör Varlığı ve Grade ile İlişkisi

**Dr. Sema Zergeroğlu¹, Dr. Mehmet Gönültaş¹, Dr. Hüseyin Üstün¹,
Dr. Barış Nuhoğlu¹, Dr. Cankon Germiyanoglu¹**

ÖZET

Son yıllarda prostat karsinomu insidansında artış gözlenmektedir. Etiyolojide hormonal faktörler önem kazanmıştır. Hormonal etkiyi araştırmak amacıyla prostat karsinomlarında hormon reseptörü üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır. Östrojen reseptörü (ER), farklı yıllarda farklı sonuçlarla karşımıza gelmektedir.

Gleason gradeleme sistemi esas alınarak değerlendirilen Prostat adenokarsinomlu 74 olgu üzerinde çalışılmıştır.

Olgulara immunohistokimsayal metod uygulanarak 74 olgunun 32'sinde (%43.2) ER(+) liği bulunmuştur. Bu oran literatür bulgularıyla uyumluluk göstermektedir. Olgularımızda ER(+)liği ile grade arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Östrojen reseptörü, prostat karsinomu, immunohistokimya

GİRİŞ

Prostat karsinomu Avrupa ve A.B.D de kanserden ölüm nedenleri arasında 2. sıraya yükselmiştir⁽¹⁾.

Prostat karsinomu insidansı bölgesel değişiklik göstermekle birlikte 50 yaş üzerindeki erkeklerde genel bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş, ırk, hormonal faktörler, viral enfeksiyonlar, çevre özellikleri karsinom gelişimini kolaylaştırıcı etkenlerdir.

Cerrahi tedavi yanısıra hormonal etkiyi baskılamak önemlidir.

Bütün hormonların ortak özelliği vardır. Hedef hücrede özel bir reseptörle etkileşim; etkileşim iki şekilde olabilir. Bu ya hü-

THE CORRELATION OF ESTROGEN RECEPTORS AND GRADING IN ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE.

It's observed that there is an increase in the incidence of prostatic carcinoma. Hormonal factors are getting more importance in the etiology.

The researches on the hormone receptors of the prostatic carcinoma patients are accelerated the results of these kinds of researches concerning the estrogen receptors many diversions.

We studied 74 cases of prostatic adenocarcinoma graded by Gleason's grading system. By using immunohistochemical methods we found estrogen receptors in 32 of 74 cases. This ratio is concordant with the literature. We also studied the relationship between the ER positivity and grade of the prostatic adenocarcinoma in our cases.

Key Words : Estrogen receptors, prostate carcinoma, immunohistochemistry.

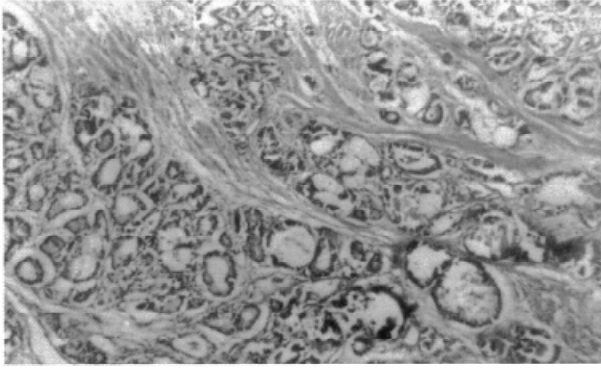
re yüzeyinde bir reseptörle etkileşim ya da hücre içinde bir reseptörle etkileşim şeklindedir^(2,3).

Steroid hormonlar hücre içinde bir reseptörle etkileşirler. Steroid hormonlardan östrojen tümör gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda tümörün kontrolünde ve tedavisinde de belirgin etkisi vardır^(4,5).

Birçok araştırmacı endokrin tedaviye cevapla steroid hormon reseptör bağlantısının anlamlı olduğunu bulmuştur. Bir bakıma steroid reseptörü tümörün glandın patolojik davranışını anlamamıza yardımcıdır^(4,5).

Primer hedef organ olan prostatta androjen ve progesteron reseptörü (PgR) varlığının önemi kanıtlanmışken östrojen reseptörü üzerindeki çalışmalar çelişkilidir. Çeşitli araştırmalar farklı sonuçları doğurmuştur.

¹ SB. Ankara Hastanesi Patoloji Bölümü



Resim 1 : Grade III olgumuzda irregüler dağılım gösteren tümöral glandlar (H.E,200X)

Bu çalışma prostat kansinomunda tartışmalı bir konu olan ER varlığını araştırmak hormonal tedavi ve prognoza ne ölçüde yardımcı olabileceğimizi tartışmak amacıyla planlandı.

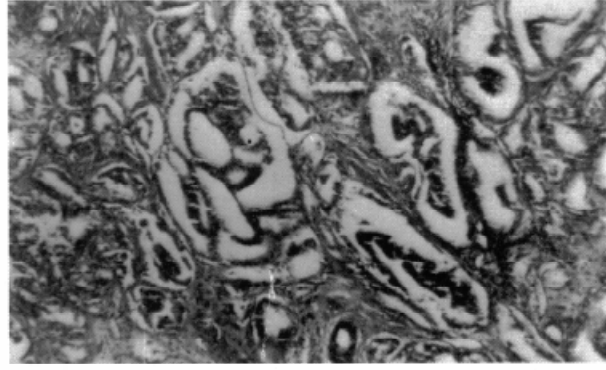
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada S.B Ankara Hastanesi Patoloji bölümünde 1992 - 1994 tarihleri arasında değerlendirilen ve prostat kansinomu tanısı alan transüretal rezeksiyon (TUR), prostat iğne biopsisi ve prostatektomi olmak üzere seçilen 74 prostat materyali kullanılmıştır. Kontrol grubu olarak 10 nodüler hiperplazi olgusu seçilmiştir.

Tüm materyal %10'luk formalin solusyonu içerisinde fikse edilmiş olup, rutin takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömülmüştür. Bloklardan hazırlanan kesitlere rutin HE boyası uygulanarak değerlendirilmiştir. Aynı bloklardan 6 mikron kalınlığında yeni kesitler hazırlanıp 60°C de bir gece etüvde tutulmuştur. Rutin deparafinizasyon işleminden sonra kesitler D5 antikorunu kullanılarak (Biogenex's Str Avigen Super Sensitive Universal Immunostaining Kit) indirekt Biotin - Streptavidin Amplified (B - SA) sistemi ile boyanmıştır. (Çalışmamızda ER ile ilgili sitozolik fraksiyona karşı reaksiyon veren "ER related protein" antikorunu kullanıldı.)

Çalışmada J. Rosai'nin 1989 - 90 yıllarında bildirdiği sınıflama esas alınmıştır. Gradeleme için Gleason sistemi kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal boyanmada her olgu için birer negatif kontrol kullanılmıştır. Pozitif kontrol için daha önce saptanmış meme kansinomu preparatı seçilmiştir. Işık mikroskopik değerlendirmelerde 100 tümör hücresi sayılarak boyanma özelliği



Resim 2 : Grade IV olguda; Düzensiz sınır gösteren tümöral yapılar (HE,40X)

saptanmıştır. Pozitiflik oranı sitoplazmik boyanma gösteren 0 - 5 tümör hücresi için (-), 5 - 15 tümör hücresi için (+), 15-25 tümör hücresi için (++), 25 ve üzerindeki tümör hücresi için (+++) olarak değerlendirildi. Her (+) boyanma özelliği saptanan olgu ER(+) olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiki analizinde, Ki-Kare testi ve korelasyon testi kullanılmıştır. Bütün testlerde 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

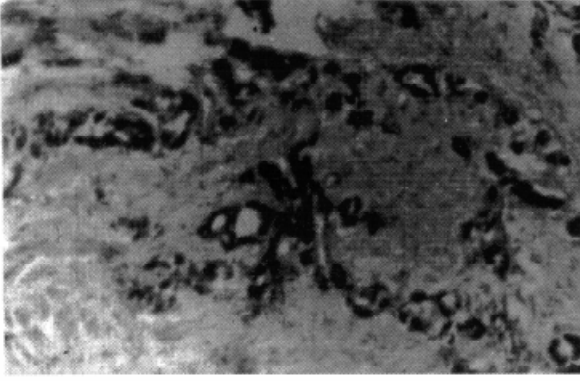
Karsinom tanısı alan 74 olgunun 10'u iğne biopsisi, 41'i TUR, 23'ü prostatektomi materyalidir.

Olguların en genci 50, en yaşlısı 88 yaşındadır. Ortalama yaş 69'dur. Kontrol grubunda is en genç hasta 60 en yaşlı hasta 70 yaşındadır. Ortalama yaş 65'dir.

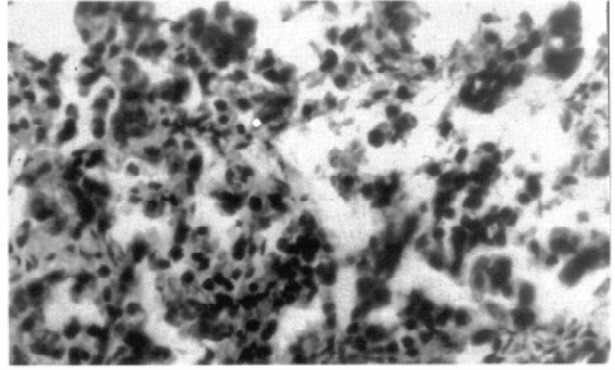
Olgularımızın tümü adenokarsinom olup, bunlardan %14.9'unu Grade I (11 olgu), %12.1'ini Grade II (9 olgu), %21.7'sini Grade III (16 olgu), %24.3'ünü Grade IV (18 olgu) %12.1'ini Grade V (9 olgu) oluşturmaktadır. %14.9 olgu iğne biopsisi olduğundan grade verilememiştir. (Resim 1,2).

"Östrojen reseptör related protein" 74 adenokarsinom olgusunun 32 tanesinde (%43.24), 10 kontrol olgusunun 8 tanesinde (%80) pozitif boyanma göstermiştir. Pozitif boyanma gösteren adenokarsinom olgularının 5'i 50-59 yaş, 14'ü 60-69 yaş, 11'i, 70-79 yaş, 2'si ise 70-79 yaş grubundadır.

Grade I olarak değerlendirilen 11 olgumuzun 5'inde (%45), Grade II olarak değerlendirilen 9 olgumuzun 3'ünde (%33.3), Grade III olarak değerlendirilen 16 olgumuzun 7'sinde (%43.75), Grade IV olarak değerlendirilen 18 olgumuzun 10'un-da (%55.55), Grade V olarak değerlendirilen 9 olgumuzun 6'sın-



Resim 3 : Grade II olguda tümör hücre sitoplazmalarındaki ER(+) liği (ER 100X)



Resim 4 : (İğne biopsi yapılan) tümör olgularımızın birinde ER için (+++) sitoplazmik boyanma (ER 200X)

da (%66.6) ve 11 adet iğne biopsi olgumuzun 1'inde (9.09) ER (+) liği bulunmuştur (Resim 3,4,5).

TARTIŞMA

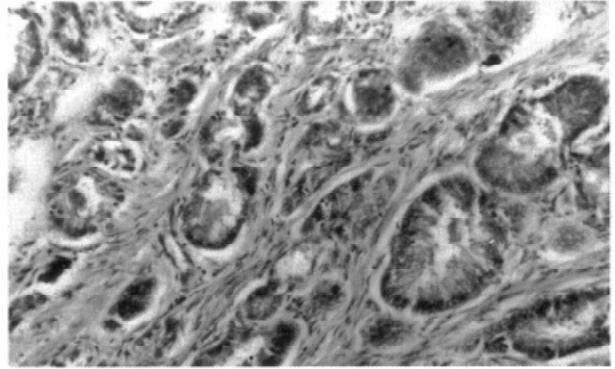
Malign tümörler ölüm nedenleri arasında hala ilk sırada yer almaktadır. Birçok tümör gelişiminde hormonların rolü olduğu üzerinde sayısız çalışma yapılmaktadır. Özellikle genitoüriner-sistem tümörlerinden kadınlarda over ve endometrium, meme tümörleri, erkeklerde testis ve prostat tümörleri bunlara örnek-tir.

Hedef organ olarak hormon bağlayan (meme, prostat ve endometrium gibi) dokularda steroid hormon etkilerini araştırmak amacıyla ilk çalışmalar 1960'lı yıllarda Jensen tarafından başlatılmıştır^(6,7,8,9).

Prostat ER ile ilgili çalışmalar daha çok 80'li yılların başından itibaren yoğunlaşmıştır.

Nodüler hiperplazi gösteren hastaların hepsinde %100 oranında ER (+) liği saptanırken, karsinom olgularında bu oran %48'lere kadar düşmüştür^(10,11,12,13). Bu durum prostat dokusunda malignensi ile reseptör düzeyleri arasında negatif korelasyon varlığını göstermektedir^(10,11,13). Ayrıca tümör diferansiasyonu düştükçe ER (+) lik oranları da düşmektedir.

Harper ve arkadaşlarına göre (1986) östrojenin farmakolojik konsantrasyonu prostatik karsinomların tedavisinde regresyona sebep olabilir⁽⁶⁾. Bu etki östrojenin prostatik dokulara dolaysız (direk) etkisi şeklinde değil dolaylı (indirek) etkisi şeklinde gözlenebilir. Normal prostatin hipotalamus, hipofiz ve testiküler üçgende ortaya çıkan hormonal uyarılara karşı tepki vermesine karşın, hiperplazili ve karsinomlu prostatlarda farklı hormonal



Resim 5 : Grade I olgumuzda ER (+) liği gösteren tümöral glandlar (ER 100X)

tepkiler bulunabileceği uzmanlar tarafından rapor edilmiştir^(2,6,14).

Uygulanan metotlarda farklı sonuçlar alınması hem yöntem farklılığı hem de prostat dokusunda gelişen lezyonlarla ilişkilidir.

Harper ve arkadaşları, prostatta monoklonal antikorlar kullanarak ER varlığını araştırmışlardır⁽⁶⁾. Harper'a göre bu yöntemin avantajı antijenik maddelerin steroid bağlayan proteinleri geniş ölçüde bloke ederek ölçümler yapılmış olmasıdır. Özellikle prostatta östrojen reseptörlerinin stromada lokalize olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Ekman ve arkadaşları (1988) ise prostat dokusunda 2 tip ER bulmuşlardı.

Tip I - Klasik yüksek afiniteli reseptör

Tip II - Tümöre yüksek afinite gösteren reseptör şeklinde belirtmişlerdir. Ve dokuda bulunan Tip I ve II reseptör varlığına göre sonuçların değişebileceğini savunmuşlardır⁽²⁾.

Kumar ve grubu %45 lik nükleer ER (+) liği göstermişlerdir (2,14). Sitozolik reaksiyon veren (ERD5) ER (+) liği ise %80'dir. Bütün bu çalışmalarda immünohistokimyasal yöntem kullanılmıştır.

Konishi ve arkadaşları (1993) yaptıkları çalışmada ER (+) liğini immünohistokimyasal teknik ile %48 olarak bulmuşlardır (10,15).

Seitz ve Wernert çalışmalarında (1987) 2 farklı monoklonal antikor tekniği kullanarak ER varlığını göstermişlerdir. 1.teknikte nükleer reseptör protein ERICA, 2. teknikte östrojen reseptör bağlı sitoplazmik protein ERD5 kullanılmıştır (16). 82 vakalık seride ERICA metodla bütün vakalarda pozitif sonuç bulunmuştur (sadece 1 vaka (-) sonuç vermiştir.) ERD5 teknikte ise sitozolik boyanma gösterilmiş, 82 vakanın 11'inde de (%13.4) (+) lik saptanmıştır (16).

Emtage ve arkadaşları 46 prostat kansinomunda %43 oranında sitoplazmik ER(+) liği, %55 oranında nükleer ER (+) liği bulmuşlardır (17). Ancak tümör grade'i ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Literatürlerde değerlendirildiğinde %0 - 95 oranında ER (+) liği saptanmıştır (2,10,13,14,15,17,18,19,20).

Birçok araştırmada ER için hem immünohistokimyasal hem de biokimyasal metodlar kullanılmıştır. Metodlar arasında korelasyon tam ve açık değildir. Olgularda daha evvel hormonal tedavi alıp almama, kullanılan yöntemin spesifitesi, alınan biopsinin özelliği, tümörün agresivitesi kesin olarak bilinmelidir.

Kullanılan çeşitli metodlarda çeşitli sorunlar yaşanmıştır. Steroid reseptör modelleri nükleusta lokalizedir. Ancak DCC yöntemi kullanan Matsui ve Ohnami reseptörleri sitozolde de göstermiş ve bunların nükleusta lokalize ER tarafından regüle edildiği savunmuşlardır (15,21).

Bizim çalışmamızda nükleer ER ile ilgili sitozolik fraksiyona karşı reaksiyon veren "ER related protein" antikorunu kullandık. Kullanılan bu antikor sitozolik protein için anlamlıdır. Bu protein nükleer östrojen reseptörü tarafından regüle edilir (13,19).

Biz olgularımızda ER related protein ile tümör dokusunda %5 - 15 oranında ve üstündeki boyanmaları (+) olarak değerlendirdik, daha az boyanmaları dikkate almadık.

ER related proteinle 74 hastamızın 32 tanesi (+) boyandı (%43.2). Sonuçlarımız literatürle karşılaştırılınca ; (2,10,13,14,15,17,18,19,20) ER (+) liği genel boyanma yüzdesi esas alındığında (%0-95) uyumludur.

Konishi grade ile ER (+) liği arasında ters bir orantı olduğunu göstermiştir. Grade arttıkça reseptör sayısı azalmıştır (10).

Çalışmamızda Grade I, 11 olgumuzun 5'inde (%45.45), Grade II, 9 olgumuzun 3'ünde (%33.3), Grade III, 16 olgumuzun 7'sinde (%43.75), Grade IV, 18 olgumuzun 10'unda (%55.5), Grade V, 9 olgumuzun 6'sında (%66.6) ve 11 iğne biopsi olgumuzun sadece 1'inde (%9.09) ER (+) liği saptandı. Ancak ER ile grade arasında Ki-Kare testi anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p<0.6395). Bu Emtage ve çalışma grubu (17), Wolf ve çalışma grubunun yaptığı ER (+) liği ile diğer parametreler arasında korelasyon olmadığı yönündeki çalışmalarla uyumlu bir sonuçtur.

Literatürdeki hiç bir çalışmada yaş ile ER (+) liği arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon bulunamamıştır. Bizim olgularımızda da 50-59 yaş grubundaki 8 olgunun 5'i (%62.5) 60-69 yaş grubundaki 27 olgunun 14'ü (%51-85), 70-79 yaş grubundaki 32 olgunun 11'i (%34.37), 80-89 yaş grubundaki 7 olgunun 2'si (%28.57), ER (+) liği göstermektedir. Çalışmamızda yaş ile ER arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Ki-Kare testi p<0.695).

Kontrol grubumuzdaki 10 olgumuzun 8'inde (%80) ER (+) liği bulunmuştur. Bu sonuçlar literatür bulgularıyla uyumludur.

Kontrol grubu içinde yaş ile ER(+) liği arasında anlamlı bir ilişki ya da korelasyon bulunamamıştır.

Steroid hormon reseptörleri değerlendirilirken hastanın başlangıçta hormonal terapi de dahil hiç bir tedavi almaması, tümör dokusu lezyonlarını homojen bir özellik göstermesi, kullanılan reseptör tayin yönteminin dokudaki reseptör düzeyini tam ve uygun olarak yansıtmayı yansıtmadığı önemlidir. Bu sorunlar bizim çalışmamız için de geçerlidir. Biz olgularımızı seçerken olumsuz birçok faktörü uzak tutmaya çalıştık. Geliştirilecek yeni teknikler ve steroid hormon profilleri üzerinde yapılacak çok sayıda yeni araştırmanın olaya katkıda bulunacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. : Ackerman's Surgical Pathology 7th ed. C.V Mosby Co, St Louis, pp: 931-941, 1988
2. Ekman P, Brolin J: Steroid receptor profile in human prostate cancer metastases as compared with primary prostatic carcinoma, Prostate, 18: 147-153, 1993
3. Henry J.B.: Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 18 th ed W.B. Saunders Company Philedelphia, 1981.
4. Matsui M. et al: Characterization of estrogen receptor in human gastric cancer, Cancer, 305-308, 1991.
5. Stedman E.K., Moore E.G., Morgan T.R. : Estrogen receptor proteins in diverse human tumors, Arch. Surg., 115: 244-248, 1980.
6. Harper M. E. et al. : Immunocytochemical assay for estrogen receptors applied to human prostatic tumors, Cancer research (suppl) 46 : 4288-4290, 1986.
7. Karcioğlu Z.A., Someran A : Practical Surgical Pathology D.C. Heat and Co., Toronto, pp: 436-445, 1985.
8. Qerzoli P, et al : Clinical usefulness of estrogen receptor immunocytochemistry, in human breast cancer tumor, 78: 287-290, 1992.
9. Zeillinger R, et al. : EGF-R and steroid receptors in breast cancer: A comparison with tumor size, lymph node involvement, and age, Clin. Biochem 26:221-227; 1993.
10. Konishi N, et al.: Immunohistochemical evaluation of estrogen receptor status in benign prostatic hypertrophy and in prostatic carcinoma and the relationship to efficacy of endocrin therapy, Oncology, 50: 259-263, 1993.
11. Kuajda F.P, Mann R.B: Adenoid cyctic carcinoma of the prostate; A case report with immunoperoxidase staining for Prostate-Spesific Acid Phosphatase and Prostat - Spesific Antigen, A J. Clin Pathol, 81: 257-260.
12. Kovi J, Mostofi FK : Large aciner atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate, Çancer, 61:555-561, 1988.
13. Mobbs B.G. Johns I.E : Changes in tumor characteristics during progression of the R 3327 HI experimental prostatic carcinoma, The Prostate, 16:127-136, 1990.
14. Kumar V.L, Wadhwa S.N., Kumar V, Farooq, A. : Androgen, estrogen and progesteron receptor contents and serum hormone profiles in patients with benign hypertrophy and carcinoma of the prostate, J. Surg. Oncol, 44:122-128, 1990.
15. Dhoni G., Wernert N.: Histology and immunohistochemistry studies in prostatic cancer, Am. J. Clin. Oncol 1 (supl 12): 37-42, 1988.
16. Seitz G., Wernert N. : Immunohistochemical estrogen receptor demonstration in the prostate and prostate cancer, Path. Res. Pract. 182: 792-796, 1982.
17. Culp D.A., Leoning S.A. Genitourinary Oncology, Phidelphia, pp: 14-15, 1985.
18. Green G.L., Sobel NB, King W.J., Jensen E.V.: Immunochemical studies of Estrogen receptor, J. Steroid Biochem., Vol 20, No 1 pp: 51-56, 1984.
19. Underwood J.C.E, Giri D.D : Nucleolar organiser regions as diagnostic discrimanants for malignancy, J. Pathol, 155: 95-96, 1988.
20. Wolf R.M., et al. : Estrogen and Progestin receptors in human prostatic carcinoma, Cancer 55: 2477-2481, 1985.
21. Schneider M.R., Hartman R. W., Sinowart F., Amgelgruber W: Nonsteroidal antiestrogens and partial estrogens with prostatic tumor inhibiting activity, J. Cancer Res. Clin. Oncol, 112: 258-265, 1986.