

Nadir Görülen Bir Prostat Tümörü: Prostat Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

Serdar Karadağ, Nadir Kalfazade, Bekir Aras, Necati Gürbüz,
Bedi Özbay, Ali İhsan Taşçı

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Nadir görülen bir prostat tümörü: Prostat küçük hücreli nöroendokrin karsinom

Nöroendokrin hücreler prostat dokusunda bol olarak bulunur ve doğumda prostat içerisinde yaygın dağılım gösterirler. Bu olgu sunumundaki hastada yapılan incelemelerde PSA 4 ng/ml bulunmuş ve sonrasında transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde 10 kadran iğne biyopsisi alınmış ve patolojik incelemesinde prostat adenokarsinom, Gleason skor 5+3= 8 ve perinöral invazyon mevcut olarak değerlendirilmiştir. Polikliniğimizde görülen hastanın PSA'sinin 0.45 ng/ml olarak tespit edilmesi nedeniyle patoloji preparatları başka bir patoloji laboratuvarında değerlendirilmek üzere konsültasyon istendi ve tekrar inceleme sonucunda olgu küçük hücreli nöroendokrin karsinom olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Prostat, prostat kanseri, nöroendokrin differensiyasyon

ABSTRACT

Rarely seen prostate tumour: Prostate small cell neuroendocrine carcinoma

Neuroendocrine cells are plentiful in the prostate and are diffusely distributed throughout the organ at birth. The patient's laboratory examination revealed a PSA serum level values 4 ng/ml. Then, transrectal ultrasound-guided 10-core biopsy of prostate was performed revealing prostate adenocarcinoma with gleason score 5+3 and peri-neural invasion. The patient applied to our policlinic and underwent laboratory examination with a PSA serum level values 0.45 ng/ml. Then the microscope slides of prostate of this patient were consulted in another pathology laboratory and reported as small cell neuro-endocrine carcinoma.

Key words: Prostate, prostate cancer, neuroendocrine differentiation

Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5:170-172

GİRİŞ

Prostat kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen dördüncü kanser olup, buna bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci kanser tipidir (1). Prostat kanserinin başlangıcına ve ilerlemesine yol açan nedenler henüz tam olarak bilinmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (1). Yine diyetle yüksek yağlı diyetle beslenenlerde prostat kanseri görülme sıklığının arttığı ve antioksidan içeriği yüksek besinlerle beslenen toplumlarda da prostat kanseri görülme sıklığının düşük olduğu görülmüştür (1).

Malign prostat neoplazmalarının yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır (2). Nöroendokrin hücreler prostat dokusun-

da bol olarak bulunur ve doğumda prostat içerisinde yaygın dağılım gösterirler (2). Literatüre göre, uygulanan tekniğin duyarlılığına bağlı olarak nöroendokrin farklılaşma izleri, adenokarsinom vakalarının %10-100'ünde bulunabilir (3). Prostatın nöroendokrin değişim gösteren tümörleri prostat adenokarsinomunun alt tipi olarak değerlendirilir (4). Bu nöroendokrin hücrelerin çoğu serotonin ihtiva ederler ve daha az sıklıkla kalsitonin, somatostatin ya da insan koryonik gonodotropin (HCG) içerirler (4). Androjen reseptörleri malign nöroendokrin hücrelerde bulunmaz (1).

Nöroendokrin farklılaşma gösteren prostat kanserleri 2 yılda %35 sağ kalım oranı ile, 2 yılda %97 sağ kalım oranı olan nöroendokrin farklılaşma göstermeyen klasik prostat kanserlerine göre daha kötü bir prognoza sahiptir (3). Prostatın küçük hücreli karsinomu prostatın nöroendokrin değişim gösteren tümörlerinden olup akciğerin küçük hücreli karsinomuyla benzerlik gösterir (4).

OLGU SUNUMU

68 yaşında erkek hasta, yaklaşık 4 ay önce sık idrara

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Bekir Aras
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, Üroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-312-4563

Elektronik posta adresi / E-mail address: keskinaras@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 18 Kasım 2007 / November 18, 2007

Kabul tarihi / Date of acceptance: 25 Eylül 2008 / September 25, 2008

çıkma ve bel ağrısı şikayeti ile doktora başvurmuş. Yapılan incelemelerde; PSA 4 ng/ml, parmakla rektal muayenede, prostat, (+++) büyüklüğünde, sağ lobun tamamı sert ve fiske, sulkus silik olarak değerlendirilmiş. TRUS'da prostat; 6.2x5.5x5.3 cm boyutlarında 93 cc olarak ölçülmüştür. Prostat dokusunun sağ yarısında periferik zonu tamamen dolduran, santral zona uzanım gösteren hipoekojen nodül gözlenmiştir. Prostat ile seminal vezikül arasındaki açılar bilateral kapalı olarak değerlendirilmiştir. TRUS eşliğinde 10 kadran iğne biyopsisi alınmış ve patolojik incelemesinde prostat adenokarsinom, gleason skor: 5+3: 8 ve perinöral invazyon mevcut olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan tomografide; prostat lojunu tamamen dolduran, mesane posterior duvarını infiltrate ederek süperiora uzanan, sağ iliak zincire devamlılık gösteren 9x7x5 cm boyutlarında, her iki seminal vezikülü infiltrate etmiş tümöral kitle lezyon görülmüş. Ayrıca iki iliak zincirde multipl LAP kitelleri, sağ iliak seviyede ureter tutulumuna sekonder sağ hidroureteronefroz, sağ inguinal bölgede çapları 12 mm ulaşan lenfadenopatiler görülmüştür. Hastaya yapılan tüm vücut sintigrafisinde metastaz lehine bulgu saptanmamıştır.

Hastaya transuretral rezeksiyon (TUR) prostat operasyonu yapılmış. TUR materyalinin patolojik incelemesinde, prostat adenokarsinom tespit edilmiş, gleason skor; 5+5 olarak değerlendirilmiştir ve antiandrojen tedavi önerildi. Polikliniğimizde görülen hastanın PSA'sının 0.45 ng/ml olarak tespit edilmesi nedeniyle patoloji preparatları farklı bir merkeze konsülte edildi.

Patolojik konsültasyonunda, immünohistokimyasal incelemede yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve PSA negatif bulunmuş, kromogranin ve sinaptofizin ile diffüz kuvvetli pozitivite elde edilmiştir. Yaygın lenfovasküler invazyon ve prostat dokularının bir kısmında invazyon mevcuttur. Bu bulgularla olgu küçük hücreli nöroendokrin karsinom olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Prostatın nöroendokrin değişim göstermesi saf bir nöroendokrin tümör veya küçük hücreli karsinom şeklinde ortaya çıkabilir (4). Küçük hücreli karsinomlar nöroendokrin fonksiyon gösterebilecekleri gibi herhangi bir nöroendokrin fonksiyonu göstermeden de görülebilirler (4). Ya da yaygın nöroendokrin değişim gösteren karsinoid ya da karsinoid benzeri tümör şeklinde ortaya çıkarlar. Küçük hücreli karsinomlar bütün prostatik malig-

nitelerin %5'inden azını oluştururlar (3,4). Prostat adenokarsinomlarında görülen nöroendokrin farklılaşmanın en sık tipi fokal nöroendokrin farklılaşma şeklinde olmaktadır (4). Prostat karsinomundaki nöroendokrin farklılaşmada görülen; eozinofilik görünümüne sahip çok büyük sekretuar granüllü, serotonin ve değişik peptid hormonlar içeren hücreler özel boyalar olmadan genellikle değerlendirilemez (5). Nöroendokrin farklılaşmada en iyi belirteçler kromogranin A ve serotoninidir (4). Bunlar beraber boyandığında en büyük sayıda neoplastik hücreler işaretlenmiş olur (6).

Nöroendokrin farklılaşma gösteren prostat kanseri klasik tipe göre daha kötü bir prognoza sahiptir (3). Hastanın iyi tanımlanmamış olsa da bu histolojik alt tipin kötü prognozuna yol açan nedenler, aynı zamanda hormon tedavisine cevapsızlığıda açıklayabilecek nedenler olabilirler. Nöroendokrin hücreler; androjen reseptör eksikliğinin yanında büyüme faktörü gibi aktif nöroendokrin hücre ürünleride içerebilir. Wu ve arkadaşları hormonal tedaviye dirençli olan 14 prostat karsinomu vakasında PSA ve nöronspesifik enolaz (NSE) tespit edilmezken 10 vakada yüksek serum kromogranin A değerlerini saptamışlardır. Yüksek kromogranin A seviyesinin erken tespiti daha agresif bir tedaviye değişimin bir göstergesi olabilir (7).

Diaz ve arkadaşları kromogranin A ekspresyonuna IL-1b, IL-2 ve IL-6'nın etkilerini araştırmışlardır (8). IL-2'nin kromogranin A sekresyonunu azaltırken IL-1b ve IL-6'nın LNCaP ve DU-145 hücrelerinde (prostat kanseri hücre dizisi) kromogranin A sekresyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar IL-1b ve IL-6 sitokinlerinin prostat kanserinde nöroendokrin farklılaşmayı uyararak hastalığın progresyonuna etkili olabileceklerini göstermiştir.

Prostatik dokunun immünohistokimyasal incelemesi birkaç tümör belirtecinin kullanımı ile prostat kanserinin histolojik alt tipinin doğru tanısı için temeldir. Endokrin hücre ve nöronların; sekretuar granüllerinin bir bileşen proteini olan kromogranin A, NSE'den daha spesifik bir belirteçtir (9). Kromogranin A'nın dokudaki nöroendokrin farklılaşmayı göstermesinin yanında, plazma seviyesinin yüksek olarak saptandığı vakalarda antiandrojen tedaviye direnç yada direnç gelişimine doğru ilerlemeyi gösterdiği de gösterilmiştir (8).

Nöroendokrin farklılaşım gösteren küçük hücreli prostat kanserleri klasik prostat kanseri ile kıyaslandığında bir dizi klinik farklılıklar vardır. Bu hastalar genellikle primer bölgede hızla büyüyen kitle, büyük retroperito-

neal kitle, özellikle akciğer ve karaciğer olmak üzere hızlı iç organ tutulumu, klasik adenokarsinomda görülen osteoblastik kemik metastazından farklı olarak osteolitik kemik metastazı ve sık beyin tutulumu görülebilir (1). Tipik olarak, önemli derecede progresyona rağmen PSA üretimi durur ya da daha sıklıkla görülen ölçülemeyecek seviyenin altındaki değerler şeklinde tespit edilir (1).

Tedavide radyoterapi oldukça etkilidir. Büyük hacimli tümörde, beyin metastazı olan; ağrı, potansiyel patolojik kırık, mesane çıkım obstrüksiyonu gibi hayat kalitesi üzerinde olumlu etkisi olacak kritik bölgelerde lokal tümör kontrolü için düşünülmelidir (1). Etkili hastalık kontrolü için radyoterapiye ilave olarak kemoterapide eklenmelidir (1). Kemoterapide, diğer nöroendokrin tümörü olan hastalardaki gibidir. Sisplatin ya da karboplatinle birlikte etoposid veya paklitaksel ya da dosetaksel ol-

dukça etkilidir (1). Tedaviye cevap; geliş esansında hastalığın yaygınlığı ile de ilişkili olarak oldukça iyidir. Başlangıçta belirgin cevaba karşılık bu hastaların prognozu kötüdür ve hastaların büyük çoğunluğu bir yıl içinde kaybedilirler (4).

Normal olmayan klinik davranışla ortaya çıkan prostat kanseri vakalarında prostatın küçük hücreli nöroendokrin karsinomu mutlaka düşünülmeli ve uygun tetkiklerle değerlendirilmelidir. Olgumuz prostat kanserinde nöroendokrin farklılaşmanın histopatolojik inceleme ile ciddi şekilde araştırılması gerçeğini göstermiştir. Bu gibi vakalarda akciğer ve tüm batın tomografileri mutlaka yapılmalıdır. Tedavide büyük hacimli tümörlerde ve beyin metastazlarında, ağrı, potansiyel patolojik kırık, mesane çıkım obstrüksiyonu gibi kritik bölgelerde lokal tümör kontrolü için radyoterapi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Epstein JI. Pathology of prostatic neoplasia. In: Walsh P, Retik AB, Vaughan ED (Eds). Campbell's Urology. Philadelphia; Elsevier, 2007: p.2880.
2. Bostwick DG (Ed). Neoplasm of the prostate. In: Urologic Surgical Pathology. St. Louis; Mosby-Year Book, 1997: p.343.
3. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z, et al. Prostatic carcinoma: histological and immunohistological factors affecting prognosis. Br J Urol 1990; 66: 405-410.
4. di Sant'Agnes PA. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Patol 1992; 23: 287-296.
5. Burchardt T, Burchardt M, Chen MW, et al. Transdifferentiation of prostat cancer cells to a neuroendocrine cell phenotype in vitro and in vivo. J Urol 1999; 162: 1800-1805.
6. Fetissof F, Dubois MP, Arbeille-Brassart B, Lanson Y, Boivin F, Jobard P. Endocrine cells in prostate gland, urethelium and brenner tumors: immunohistological and ultrastructural studies. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1993; 42: 53-64.
7. Wu JT, Astill ME, Liu GH, Stephenson RA. Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients. J Clin Lab Anal 1998; 12: 20-25.
8. Diaz M, Abdul M, Hoosain N. Modulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer by interleukin-1 and-2. Prostate Suppl 1998; 8: 32-36.
9. di Santagnese PA. Divergent neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Semin Diagn Pathol 2000; 17: 144-161.