

T1235

**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERİNDE NÖROENDOKRİN
DİFERANSİYASYONUN PROGNOSTİK
DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

T1235/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kemal BULUT

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Metin Sevük

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir”

ANTALYA, 1998

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Uzmanlık eğitimimde emek veren, edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamda sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen değerli hocalarım, Sayın Prof.Dr. Metin Sevük, Sayın Prof.Dr. Mehmet Baykara, Sayın Doç.Dr. Erol Güntekin, Sayın Doç.Dr. Erdal Kukul, Sayın Y.Doç.Dr. Ahmet Danışman' a ve her türlü yardımlarından dolayı Sayın Op.Dr. Sahir Kılıç' a, beraber çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma ve

Tez çalışmalarımındaki desteklerinden dolayı Sayın Prof.Dr. Gülten Karpuzoğlu' na içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Kemal Bulut

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER.....	3
Nöroendokrin hücreler.....	4
Prostat karsinomunda nöroendokrin diferansiyasyon terimi.....	5
Nöroendokrin hücrelerin prostat bezindeki fonksiyonları.....	7
Nörosekretuar ürünler.....	9
Nöron spesifik enolaz.....	9
Kromogranin A.....	9
Serotonin.....	9
Nöroendokrin hücrelerin patolojik olaylarla ilişkisi.....	9
Benign prostat hiperplazisi.....	9
Prostatik intraepitelyal neoplazi.....	10
Prostat Karsinomu.....	10
Prognoz ile Nöroendokrin diferansiyasyon arasındaki ilişki.....	11
Hormona dirençli prostat kanserlerinde tedavinin geleceği.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
RESİMLER.....	17
BULGULAR.....	21
İstatistiksel Yöntem.....	22
Serotonin ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon:.....	22
Nöron spesifik enolaz ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon:.....	23
Kromogranin A ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon:.....	23
Diferansiyasyon marker' larının birbirleri arasındaki ilişki:.....	24
TARTIŞMA.....	25
SONUÇLAR.....	30
ÖZET.....	32
REFERANSLAR.....	34

GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanserleri erkeklerde görülen kanserler arasında birinci sırada, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise ikinci sırada bulunmaktadır. Prostat kanserli olgularda prognozu tayin eden faktörler tümörün evresi, histolojik tipi, DNA içeriği, başlangıçtaki serum prostat spesifik antijen düzeyi gibi faktörlerdir. Lokalize prostat kanserlerinde tedavi şansı mevcutken, ileri evre tümörlerde tedavi ile hastalığın sadece seyri geciktirilebilmektedir. Bu amaçla kullanılan antiandrojen tedavi halen altın standarttır. Ancak ileri evre prostat kanserleri değişik sürelerde antiandrojen tedaviye direnç kazanmakta ve hormon bağımsız olarak adlandırılmaktadır.

Çalışmanın amacı yakın zamanda gösterilmiş olan ve prostat adenokarsinomu ile birlikte bulunabilen nöroendokrin diferansiyasyon olarak adlandırılan patolojik süreçin, prostat kanserinin hormona direnç kazanmasından sorumlu olup olmadığının gösterilmesi ve hormonal tedaviye karşı gelişen direncin erken tespitinin mümkün olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Prostat ve üretranın nöroendokrin hücreleri, tüm vücuda yayılmış APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) olarak ta bilinen nöroendokrin regülatuar sistemin bir parçası olan, serotonin ve peptidler içeren hücrelerdir.¹ Bunlar prostat bezinde bazal ve eksojen salgı hücrelerine ilaveten özelleşmiş üçüncü tip epitelyal hücrelerdir. Üretroprostatik bölgede nöroendokrin hücrelerin varlığı ilk kez 1944 yılında Pretl tarafından gösterilmiştir. Bu hücreler 1938 yılında Feyrter tarafından gösterilen nöroendokrin regülatuar sistemin bir parçasıdır ve karışık nöroendokrin ve epitelyal özellikler gösterir. Bu hücre sistemi daha sonra Pearse tarafından 60' lı yılların sonlarında tarif edilmiş, amine precursor uptake and decarboxylation yeteneği olan, tüm vücuda yayılmış hücreler olarak tanımlanmıştır. Bu sistemin periferik ve santral komponentleri vardır. Santral komponentleri pineal bez, hipotalamus ve hipofiz, periferik bileşenleri ise pulmoner, gastroenteropankreatik ve tiroid organ sistemleri ve diğerleridir.¹

Nöroendokrin hücrelerin başlangıçta migratuar nöral krest orijinli olduğu düşünülmekle beraber, bu hücrelerin tiroidin C hücreleri gibi lokal endodermal orijinli olduğu görüşü son zamanlarda daha fazla kabul görmektedir.^{1,2,3} Prostattaki endokrin parakrin hücrelerin gelişimsel orijini henüz çalışılmamıştır.

Prostatik nöroendokrin hücreler prostatik ve penil üretra, prostatik kanallar ve periferik prostatta çok sayıda bulunur. Bu dağılım irregüler ve kişiden kişiye değişim gösterir tarzdadır.⁴ Nöroendokrin hücreler doğumda prostatın tüm bölgelerinde bulunmakla beraber doğumla birlikte periferik prostatta hızla azalır ve puberte ile birlikte tekrar ortaya çıkar. Puberte ile bu hücrelerin sayısı ve dağılımı arasındaki ilişki henüz çalışılmamıştır. Bununla birlikte kobaylarda adult yaşla birlikte periferik prostatta bu hücrelerin sayısı belirgin artar.¹

Nöroendokrin hücreler

Prostat ve üretradaki nöroendokrin hücreler pleomorfik şekilli lümene uzun apikal uzanımlar veren flask görünümlü açık tip hücreler ve açık tip hücrelerde de görülen dendrit benzeri düzensiz uzanımları olan ve komşu epitelyal hücelere uzanan özellikleri ile kapalı tip hücreler şeklindedir. Bu uzanımları ile nöroendokrin hücreler birbirleri arasında temas halindedirler. Elektron mikroskobu ile nöroendokrin hücrelerde hücreden hücreye ve bazen aynı hücre içinde değişik elektron dansitelerinde nörosekretuar tipte granüller görülmesi, nörosekretuar granül morfolojisine dayanan değişik hücre tipleri olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak nöroendokrin hücrelerin bir alt tipi, aşırı sekretuar granüllerin diferansiyasyonunu sağlayan crinofajik (aşırı sekretuar granüllerin sindirimi) uygulamaları temsil eden lameller/myeloid cisimler içerir.¹

Nöroendokrin hücreler çok çeşitli nörosekretuar ürünler içerirler. Bunlardan serotonin, kalsitonin gen ile ilişkili peptid ve bombesin benzeri peptidler gibi growth faktör aktivitesi olanlar ve somatostatin gibi nörosekretuar inhibitör özelliği olanlar sayılabilir. Serotonin, kromograninler ve paratiroid hormon ile ilişkili protein gibi salgılama işlevini düzenleyen ürünlerin de buna dahil olduğu düşünülmektedir. Nöroendokrin hücreler immünohistokimyasal yöntemlerle boyanır¹ ve bu şekilde tanınır.⁵ Daha küçük bir grup ise β zincir homolojisi ile tiroid stimüle edici hormon (TSH) benzeri peptid ile ve daha da az bir kısmı ise kalsitonin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, somatostatin ve bombesin benzeri peptidler için pozitif boyanır. En son gösterilen ise paratiroid hormon (PTH) ile ilişkili proteindir. Çift immün boyalar ile yapılan çalışmalarda nöroendokrin hücrelerde bazı sekretuar ürünlerin birlikte bulunması, sekretuar ürün profilinin değişik nöroendokrin hücre tiplerinde değiştiğini düşündürmektedir.¹ Klasik prostat adenokanserinde görülen fokal nöroendokrin

diferansiyasyon vakaların %10-100' ünde görülür ve bütün adenokanser çeşitlerinde az da olsa görülebilir. Noordzu' nun 1995' te yaptığı bir çalışmada normal, malign yada intraepitelyal neoplazili prostat dokularında kromogranin A (+) hücrelerin kromogranin B (+) olanlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diffüz nöroendokrin sistemdeki çoğu hücre genellikle serotonin olan bir yada daha fazla biyolojik aktif peptid içerir. Nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan prostat kanserlerinde en sık görülen ötopik hormonlar serotonin, tiroid stimulan hormon, somatostatin, kalsitonin ve serotonin ile birlikte olan bombesin benzeri peptid ve TSH benzeri peptid, en sık ektopik hormonlar ise adrenokortikotropik hormon (ACTH), β -endorfin, α ve β -human koriyonik gonadotropin (hCG), leu-enkefalin ve glukagon' dur. Serum ve idrarda bulunan hormonlar ise ACTH, kalsitonin, antidiüretik hormon (ADH), β -hCG, serotonin (idrarda 5-hidroksi indolasetik asit (HIAA) ve kortikotropin relasing hormon (CRH)' dur. Prostat kanseri ile birlikte en sık görülen paraneoplastik sendromlar ise Cushing sendromu, uygunsuz ADH salınımı sendromu ve hiperkalsemi' dir.⁴

Prostat karsinomunda nöroendokrin diferansiyasyon terimi

Prostat karsinomunda nöroendokrin diferansiyasyon terimi, küçük hücreli karsinom, karsinoid veya karsinoid benzeri tümörler gibi klasik prostat adenoCa ile birlikte görülen nöroendokrin diferansiyasyonu da kapsar yani prostatın tipik adenokarsinomu ile birlikte herhangi bir sıklıkta dağılmış veya hücre yuvaları oluşturmuş nöroendokrin diferansiyasyon gösteren hücreleri de içerir. Nöroendokrin diferansiyasyon ise genelde histokimyasal ve immünohistokimyasal boyalarla genel nöroendokrin marker' lar ile boyanma olarak tanımlanır.^{4,6} Prostat karsinomunda nöroendokrin diferansiyasyon terimi ayrıca, ektopik yada ötopik nöroendokrin hormon ve/veya jenerik nöroendokrin markerlerin serum, idrar veya direkt tümör doku analizinde gösterildiği prostat kanserini de içine alır. Son olarak sıklıkla paraneoplastik

sendromların bağlantılı olduğu nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte prostat malignensileri de tanıma dahil edilir.⁴

Prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyon üç şekilde görülür.

- 1) Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
 - 2) Karsinoid benzeri tümörler
 - 3) Fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte klasik prostat adenokanseri
- Bazı araştırmacılar ise buna dördüncü şekil olarak mikst tümörleri de eklemektedir.^{1,4,5}

Küçük hücreli karsinom ve karsinoid benzeri tümörler oldukça nadirdirler. Tüm prostat malignensilerinin %1-2' sini oluşturur. Küçük hücreli prostat karsinomu 1987' ye kadar 20 vaka, şu ana kadar ise bildirilen yaklaşık 130 vaka ile çok nadir görülen ortalama sağkalımın 9.8 ay olduğu ağırsiv bir tümördür, olgular antiandrojen tedaviye yanıt vermedikleri gibi PSA ve PAP seviyeleri normal sınırlardadır.^{1,6,7} Küçük hücreli prostat kanserli olguların yaklaşık %20-30' unda eş zamanlı klasik adenokanser görülür. Küçük hücreli karsinomla birlikte klasik prostat adenokarsinomlarında olguların yarısında klasik prostat kanseri tabloya daha sonra eklenmektedir⁶ ve PSA seviyeleri adenokarsinom komponenti ile orantılı olarak yüksek bulunmaktadır.^{6,7,8} Küçük hücreli karsinom ve karsinoid veya karsinoid benzeri tümörler gibi saf nöroendokrin karsinomlara ek olarak primer ve/veya metastatik odaklarda klasik adenokarsinom paterni ile birlikte nöroendokrin karsinom paterni de görülebilir. Oesterling' in 26 olguluk serisinde metastatik prostat kanseri odaklarında nöroendokrin diferansiyasyon %19 sıklıkta görülmüştür.⁶ Bu patern, klasik adenokarsinomlarda da zamanla gelişebilir ve nöroendokrin karsinom şeklinde rekürrens veya klasik adenokarsinom ile birlikte çok sayıda nöroendokrin hücrenin olduğu fokal nöroendokrin diferansiyasyon şeklinde de olabilir.^{4,6} Ayrıca klasik prostat adenokarsinomlarının hormonal tedaviden sonra

nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan karsinomlar şeklinde nüks edebileceği ileri sürülmektedir.⁴

Prostat kanserinde en sık görülen nöroendokrin diferansiyasyon ise fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte klasik prostat adenokanseridir.⁵

Benign prostatta en çok görülen nöroendokrin hücre dağılımı asinüs veya duktus başına 1-3 nöroendokrin hücre şeklindedir ve tüm benign prostat spesimenlerinde gösterilebilir. Normal prostat nöroendokrin hücrelerinin morfolojik özellikleri:

- a) bazal membrana veya bazal hücre tabakası üzerine oturmaları ve/veya
- b) sferik veya üç köşeli şekilde ve/veya
- c) silindirik, dendrit benzeri uzantılar ile laterale veya lümeneye doğru uzanmalarıdır.

Prostatın anatomik bölgeleri ile hücre dağılımı arasında fark görülmemiştir. Fibromusküler stroma ve seminal vezikül epitelinde ise nöroendokrin hücre gösterilememiştir.²

Nöroendokrin hücrelerin prostat bezindeki fonksiyonları

Diffüz nöroendokrin sistemdeki çoğu hücre genellikle serotonin olan bir yada daha fazla biyolojik aktif peptid içerir. Bu hücrelerin geniş çapta çoğalma ve diferansiyasyon ile eksojen salgılama işlevlerini düzenleyici fonksiyonları vardır.^{1,5}

Nöroendokrin hücrelerin prostat kanserinin androjene bağımsız oluşu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan prostat kanserinde nöroendokrin hücrelerin varlığı stromal epitelyal etkileşim örneğinde olduğu gibi temel bir epifenomen olabilir.⁵ Prostat nöroendokrin hücrelerinin fonksiyonunun olgun glandlardan salgı işlevinin düzenlenmesi yanında, gelişim esnasında çoğalma ve diferansiyasyonun regülasyonu olduğunu da düşünülmektedir. Bunu düşündüren faktörler ise:

a)Nöroendokrin hücrelerin morfolojisi

b)Nöroendokrin sekretuar ürünlerin bilinen fonksiyonları

c)Daha çok çalışılmış olan periferik diffüz nöroendokrin sistem ile benzerlik kurulması' dır. ¹

Nöroendokrin hücrelerin lümene uzanan uzun apikal uzantıları, yüzeye doğru verdiği özelleşmiş mikrovilliler ile koku, tat cisimciklerindeki yapılar ile benzerdir ve bu da nöroendokrin hücrelerin lümen içeriğinin pH, sekretuar proteinler, nöropeptidler ve diğerlerinin örneklenmesi ve dendritik uzantıları ile epitel hücrelerinin sekresyonlarını regüle ettiğini akla getirmektedir. Ayrıca kapalı ve açık hücre tiplerinin dendritik süreçler yolu ile stromaya nörosekretuar ürünler salgılaması ve/veya prostatik büyüme için çok önemli olan epitelyal stromal ilişkiye aracılık eden reseptörler salgılaması da mümkün görünmektedir. Nöroendokrin hücrelerin afferent ve efferent sinirler ile yakın ilişkisi, bunların sinyalleri santral sinir sistemine geri gönderebildiğini ve refleks arkları yolu ile diğer nöroendokrin hücreler üzerinden epitelyal sekresyonu regüle ettiğini düşündürmektedir.^{1,4} Ayrıca henüz gösterilmemekle beraber kapalı tip hücrelerin endokrin salgı da yaptığı düşünülmektedir.⁴

Diffüz periferik nöroendokrin hücreler veya APUD sistemi prostat nöroendokrin hücrelerinden daha çok çalışılmıştır ve nöroendokrin hücrelerin çoğalma ve diferansiyasyon, ekzokrin sekresyon, motilite, kemoresepsiyon ve diğerleri gibi lokalize fizyolojik işlevlerin regülasyonu ile ilgili oldukları gösterilmiştir. ¹

Nörosekretuar ürünler

Nöron spesifik enolaz

Glikolitik bir enzim olan enolazın izoenzimidir ve nöronlar, nöronların uzantıları ve yaygın APUD sisteminde bulunur.

Kromogranin A

Polipeptid granin ailesinin (kromogranin A ve B, sekretogranin 2,3,4,5 gibi) bir üyesidir. APUD sisteminde bulunan asidik sekretuar granül matriks glikoproteinidir. Kromogranin A ve ilişkili peptidlerin fonksiyonu bilinmemekte ancak sekretuar granül matriks iskeletinin oluşturulmasında yer aldığı ve sekretuar ürünlerin organizasyonu ve paketlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Serotonin

Triptofan metabolitidir. Genel etkisi vazokonstrüksiyondur. Aynı zamanda nörohormon olarak da adlandırılır. Melatonin' e dönüşerek epifiz bezinin fonksiyonlarında rol oynar.

Nöroendokrin hücrelerin patolojik olaylarla ilişkisi

Benign prostat hiperplazisi

Benign prostat hiperplazisinin olgun nodüllerinde ve proliferen olan küçük nodüllerde nöroendokrin hücreler ve ürünlerinin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Nadiren proliferen olan küçük nodüllerde ve bazen büyük nodüllerde ise çok sayıda nöroendokrin hücre gösterilmiştir.¹ Noordzu nöroendokrin hücreleri prostat nodüllerinin %83'ünde görmüştür.⁵

Prostatik intraepitelyal neoplazi

PIN lezyonlarında nöroendokrin hücreler genelde bazalde lokalize olup normal prostatta gözlenen benzer şekilde çok yönlü farklılaşmayı işaret etmektedir. Bu nedenle, PIN ile beraber olan nöroendokrin hücreler bazal hücrelerden köken alıyor olabilir ve yine bu nedenle PIN-nöroendokrin hücre birlikteliği prostat kanserinde tümörögenizde rol alabilir. BPH ve PIN lezyonlarında kromogranin A skorları açısından belirgin bir fark bulunmamaktadır. Düşük ve yüksek grade PIN lezyonlarında sırasıyla %68 ve %73 sıklıkta nöroendokrin hücreler görüldüğü rapor edilmiştir.⁵

Prostat Karsinomu

Prostat karsinomunda görülen nöroendokrin diferansiyasyon diğer organ sistemlerinin karsinomlarında görülenden daha siktir.⁴ Prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyon küçük hücreli kanser ve karsinoid benzeri karsinomlarda homojen nöroendokrin diferansiyasyon şeklindedir ve son zamanlarda di Sant' Agnese tarafından gösterilmiştir. Klasik prostat kanserlerinde fokal nöroendokrin diferansiyasyon siktir ve nöroendokrin malign hücreler arasına serpilmiş tek tek veya gruplar halinde görülürler. Tüm klasik adenokanserlerin yaklaşık %10' nunda nöroendokrin diferansiyasyon odakları yaygın olarak görülür. Bazı çalışmalarda ise adenokanserlerin %100' ünde en az bir tane, diğer malign hücreler ile birlikte proliferen olan, malign nöroendokrin hücre odağı gösterilmiştir. Bu malign nöroendokrin hücrelerin salgıları normal nöroendokrin hücre salgılarına benzer olma eğilimi gösterir. En sık görülen salgı ürünleri serotonin ve kromogranin A' dır. ACTH ve ilişkili peptidler, ADH gibi ektopik nöropeptidler de bildirilmiştir.¹

Prognoz ile Nöroendokrin diferansiyasyon arasındaki ilişki

Prostat kanserinde tümör progresyonunun gösterilmesinde birkaç parametre kullanılmıştır. Bunlar histolojik grade, evre, DNA içeriğidir. Tüm bunlar değişik derecelerde tümörün biyolojik aktivitesi ile korelasyon gösterir. Klinikte çoğu hastada progresyonu önceden tahmin etmek güçtür. Bazı çalışmalarda prostat kanserlerinin %10-100' ünde nöroendokrin diferansiyasyon gösterilmiştir. Fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile asiner tip prostat kanserinin agresifliği arasında korelasyon olduğunu ileri süren çalışmalar olmakla beraber, bunun kesin kanıtı halen yoktur.⁹ Ancak nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan prostat kanserinin tüm tipleri kötü prognoz ile birlikte gibi görünmektedir. Bu birliktelik multifaktöryeldir ve muhtemelen histolojik grade, hormonal tedaviye direkt direnç ve/veya otokrin/parakrin growth faktör aktiviteleri ile ilişkilidir.⁴ Nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte prostat kanserinin kötü prognozlu oluşu tümör hücrelerinin nörosekratuar ürünler ile otokrin-parakrin uyarıldığını gösterir.^{4,10} Diğer organ sistemlerinde ise nöroendokrin diferansiyasyon kötü prognoz işareti değildir. Serotonin, bombesin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid ve diğer nöropeptidlerin önemli çoğalma faktörü aktiviteleri olabilir. Akciğer küçük hücreli kanserlerinde bombesin benzeri peptidler ile küçük hücreli karsinomun uyarıldığı, neoplastik hücrelerin bombesin benzeri peptid reseptörü ekspresse ettikleri ortaya konulmuştur. Kolon kanserlerinin de benzer şekilde serotonin ile uyarıldığı gösterilmiştir. Nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan prostat kanserlerinin çoğunda serotonin olduğu gösterilmiştir ancak prostat kanseri hücrelerinde serotonin reseptörleri varlığı henüz gösterilememiştir. di sant' Agnese normal prostatta serotonin reseptörü ekspresyonunun olduğunu göstermiştir.⁴ Prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyonun tüm tiplerinde savunulan kötü prognozun bir açıklaması olarak, tümörün nöroendokrin diferansiyasyonun fazlalığı ile yüksek grade' li tümör olma

eğilimi taşıması olduğu ileri sürülmektedir. Bunun bağımsız bir kötü prognoz faktörü olduğunu ileri sürenler olmakla beraber bunu destekleyen yayın azdır. Diğer bir savunulan konu, nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte hücrelerin hormonal tedaviye dirençli olduklarıdır ki bu da bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülen, ancak diğerleri tarafından kabul görmeyen nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan prostat kanserlerinin, hormona dirençli olduğu gözlemdir. Bu gözlemler klasik prostat adenokarsinom hücrelerine kıyasla nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan neoplastik hücrelerde farklı seks steroidi hormon reseptörü ekspresyonu olması olasılığını artırmaktadır. Pankreas Langerhans adacıklarında progesteron reseptörleri gösterilmekle beraber prostat nöroendokrin hücrelerinde androjen reseptörleri gösterilememiştir.

Hormona dirençli prostat kanserlerinde tedavinin geleceği

Prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyon yeni tedavi seçeneklerini akla getirmiştir. Prostatın küçük hücreli kanserinde akciğer küçük hücreli kanserinde kullanılan kemoterapi rejimlerinin bazı faydaları olduğu bildirilmiştir. Nöroendokrin karsinomlar ve değişik organ sistemlerinin nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan karsinomlarında somatostatin reseptörlerinin yapıldığı bilinmektedir. Somatostatin reseptörleri nöroendokrin sekresyonu ve muhtemelen nöroendokrin hücre çoğalmasını inhibe eder.² Uzun etkili somatostatin analogları (UESA) vazoaktif intestinal polipeptid salgılayan tümörler (VIPoma), glukagonoma ve karsinoid sendromlarda tümörle ilgili semptomların giderilmesinde kullanılmaktadır. UESA'nın prostat karsinomunda pozitif bazı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bunun, başlangıçta somatostatinin santral nörosekretuar tip hücrelere etkisi ile olduğu düşünülmüşse de, son çalışmalarda prostat kanseri üzerine direkt etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca somatostatin analogları, prostat kanseri tarafından ekspresse edilme olasılığı olan somatostatin reseptörleri ile

etkileşiyor olabilir.⁴ Çünkü hem normal hem kanserli prostat hücrelerinde somatostatin reseptörleri gösterilmiştir. Somatostatin reseptörlerinin nöroendokrin malignensilerde ekspresye edilme eğilimi olduğundan UESA nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan agresiv olmaya eğilimli ve hormonal tedaviye dirençli prostat kanserlerinin tedavisinde etkili olabilir. Özellikle nöroendokrin karsinomların ve fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan karsinomların bu tip tedaviye yanıt verme olasılığı mevcuttur. Sonuç olarak gelecekte nöroendokrin peptid growth faktörleri bloke eden peptid analog antagonistleri veya nöroendokrin growth faktörlere veya onların reseptörlerine karşı oluşturulan antikorlar nöroendokrin karsinom ve fokal nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinomlarda kullanılabilir. Bu ajanlar akciğer küçük hücreli kanserlerinde kullanılmaktadır.¹

Nöroendokrin ürünlerden bazılarının depolanmadığı bu nedenle immün boyanma yöntemleriyle gösterilemediği düşünülmektedir. Ayrıca bu ürünlere karşı prostat kanseri hücrelerinde reseptörlerin varlığının da gösterilmesi çok önemlidir. Deneysel çalışmalarda prostat kanseri hücrelerinde bombesin benzeri peptidler ve somatostatin reseptörlerinin olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.¹

Son zamanlarda gastrin releasing peptid' in (GRP) insan küçük hücreli karsinom hücre serilerinin çoğalmasını uyardığı, bombesin analoglarının GRP' nin kanser hücrelerine bağlanmayı önleyerek bunu anlamlı şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Prostat kanserlerinin bombesin benzeri peptidler ürettiği ve bir olguda da prostat kanseri hücrelerinin bombesin reseptörleri içerdiğinin gösterilmiş olması, tedavide bombesin analoglarının kullanılabileceğini akla getirmektedir.⁴

Streptozotocin bir N-nitrozo substansı olup Langerhans adası β hücrelerine ve karsinoid tümörü gibi diğer nöroendokrin karsinomlara selektif toksik etki gösterir. Prostat nöroendokrin hücrelerinin ise bu ilaca duyarlılığı henüz çalışılmamıştır.⁴

GEREÇ VE YÖNTEM

1989-1997 yılları arasında kliniğimizde tanı konulan prostat kanserli olgular arasında hastalığı D evresinde olan 12 olgu ile A,B yada C evresinde olan 10 olgu çalışmaya alındı. Tüm olgular gözönüne alındığında ortalama yaş 70.5 ± 1.57 (58-83) idi. Tedavinin başlangıcında tüm olgularda ortalama PSA seviyesi 39.34 ± 8.8 (0.5-100) ng/ml. Evre D olan olgularda ortalama yaş 71.9 ± 2.09 (58-83), ort.PSA seviyesi 51.63 ± 10.78 (4.0-100) ng/ml idi. Evre D olmayan olgularda ise ortalama yaş 69.57 ± 2.51 (61-80) ve ortalama PSA seviyesi 16.81 ± 10.9 (0.5-70.0) ng/ml idi. Tümörlerin patolojik derecelendirmesi Gleason derecelendirmesine göre yapıldı.¹¹ Evre D olguların 3'ünde grade 1, 7'sinde grade 2, 1'inde grade 3 ve 1'inde de grade 4 adenokanser görüldü. Evre D olmayan olguların ise 6'sında grade 1, 4'ünde de grade 2 adenokanser tespit edildi.

Evre D olan 12 olgunun 8'ine cerrahi kastrasyon uygulandı ve postoperatif siproteron asetat başlandı. Orşiektomiye kabul etmeyen 4 olgunun 2'sine siproteron asetat, birine goserelin + siproteron asetat, birine de flutamide + leuprolide başlandı. Evre D olmayan ancak genel durumu nedeniyle cerrahi yada radyoterapiye uygun olmayan 10 olgunun 6'sına dikkatli izlem uygulanırken, 2'sine flutamide + leuprolide, 2'sine de siproteron asetat başlandı.

Evre D olguların tümüne prostat iğne biyopsileri ile tanı konulurken, evre D olmayan 10 olgunun 7'sine transüretal prostat rezeksiyonu sonrası patoloji spesimeni ile ve 3'üne de şüphe üzerine alınan prostat iğne biyopsileri ile tanı konuldu. 22 olgudan 17'si yaşamlarının sonuna kadar takip edildi. 5 olgunun ise takibi devam etmektedir. Tüm olgular göz önüne alındığında ortalama takip süresi 52.1 (24-94) ay idi.

Olgulara prostat kanseri tanısı konulan spesimenler patoloji arşivinden çıkarılarak çalışıldı.

22 olguya ait doku örneklerine immünohistokimyasal olarak Streptoavidin-Biotin Kompleks yöntemi ile neuron spesifik enolaz (M0873, Dako), kromogranin A (A0430, Dako), serotonin (A310, Biogenecs) antikoları uygulandı.

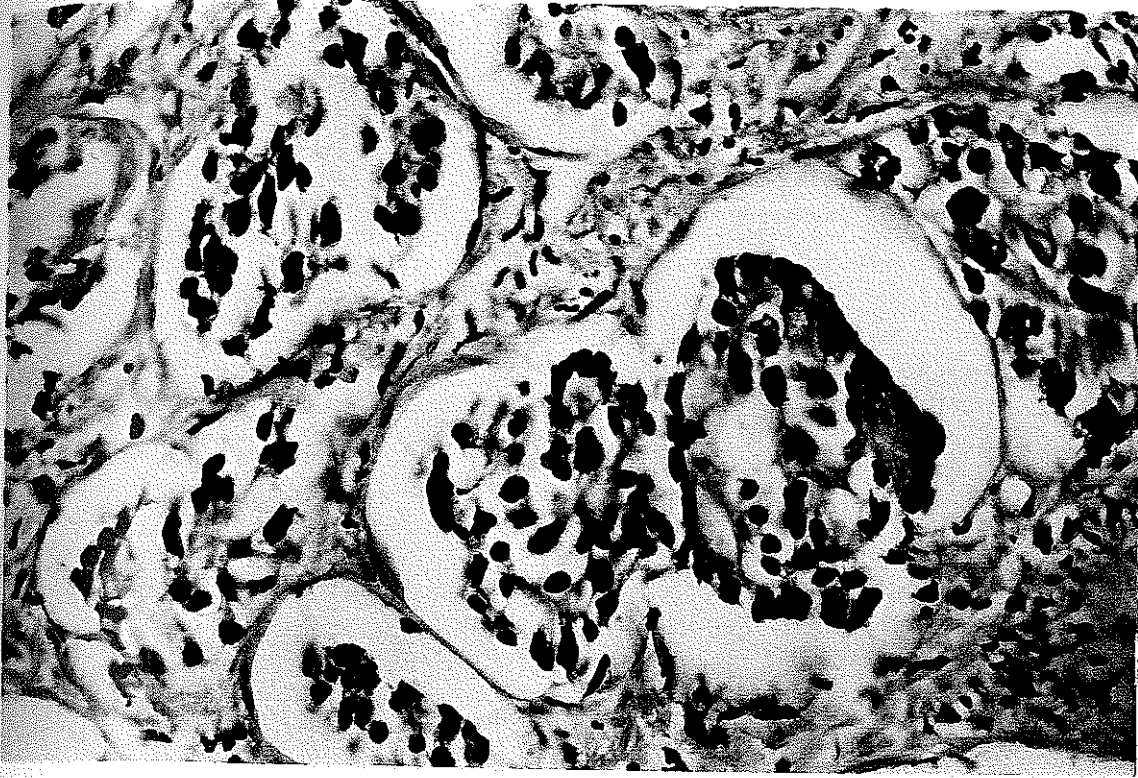
İmmünohistokimyasal olarak boyanacak doku seri kesitlerinin lam üzerinden dökülmesini engellemek için "chromolium – gelatin adhesive" ile kaplanan lamlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. 58 °C' de etüvde 1.5 saat boyunca preparatlar kurutulup ksilolde iki kere 5' er dakika bırakılarak deparafinize edildi. Daha sonra azalan konsantrasyonlarda alkolden geçirilerek ve distile suya alınarak rehidrate edildi. Bundan sonra NSE, kromogranin A, serotonin antikoları ile boyanacak doku kesitlerine formalin fiksasyonuna bağlı maskelenmiş antijenlerin yeniden kazanılması amacıyla mikrodalga fırında kaynatma yöntemi ile "antigen retrieval" işlemi uygulandı. Bu işlem için kesitler 0.01 molar ve pH 6 olan trisodyum sitrat solüsyonu içinde sıvı seviyesi lamların üzerini kapatacak şekilde (lamaların kurummasını engellemek için) 90 °C' de 10 dakika mikrodalga fırına tabii tutuldu.

Streptoavidin – biotin peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal boyama sırasıyla aşağıda basamaklardan geçerek gerçekleştirildi.

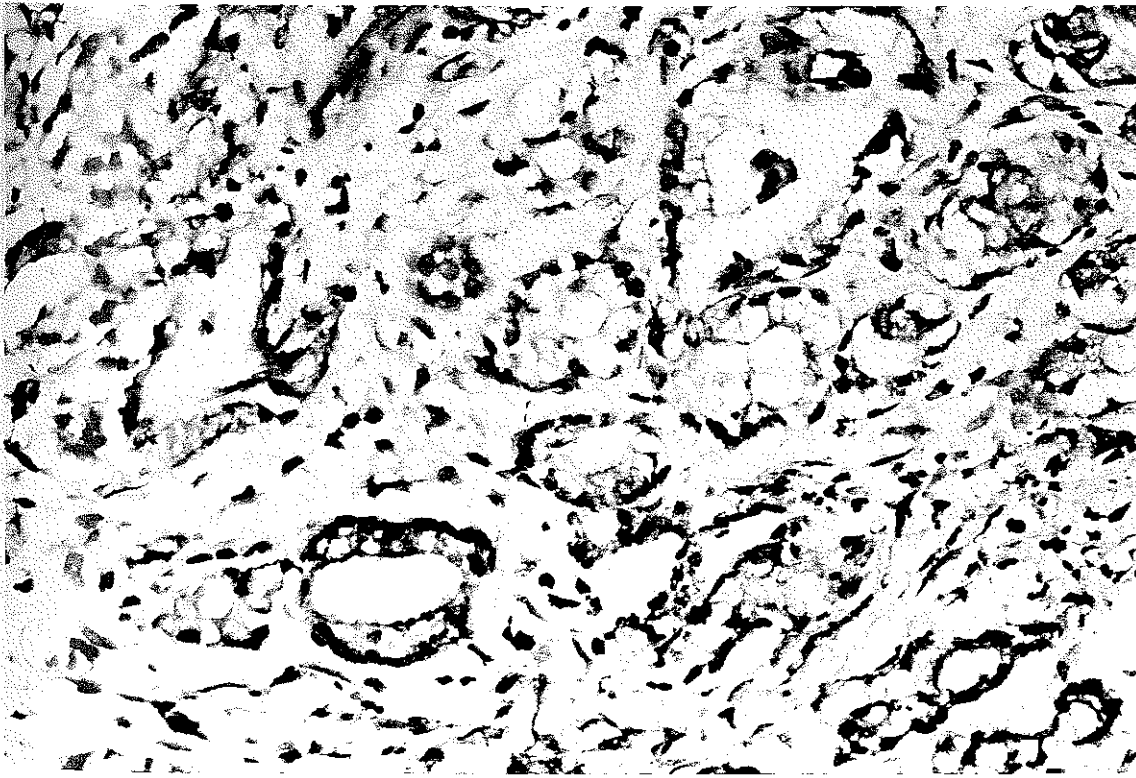
- 1- Kesitler endojen peroksidaz enzim blokasyonu için %3' lük H₂O₂ solüsyonu ile kesitler 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra bu preparatlar tamponlanmış fosfat solüsyonunda yıkanarak 5 dakika bekletildi.
- 2- Primer antikolar ile üzeri kaplanan doku kesitleri 30 dakika inkübe edildi.
- 3- Primer antikolar ile enzim taşıyan antikolar arası bağlayıcı görev yapan linking reagent (Dako, Germany) ile doku kesitleri 15 dakika inkübe edildi.
- 4- Yine kesitler tamponlanmış fosfat solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

- 5- Labelling reagent (Dako, Germany) streptoavidin ile konjuge edilmiş "horseradish" peroksidaz ile dokular 15 dakika inkübe edildi.
- 6- Kesitler tamponlanmış fosfat solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
- 7- Kesitler "chromogenic substrate" (DAB, Dako Germany) ile 10 dakika inkübe edildi.
- 8- Boyanan preparatlara hematoksilin (Dako, Germany) ile zıt boyama yapıldı ve lamelle kapatıldı.

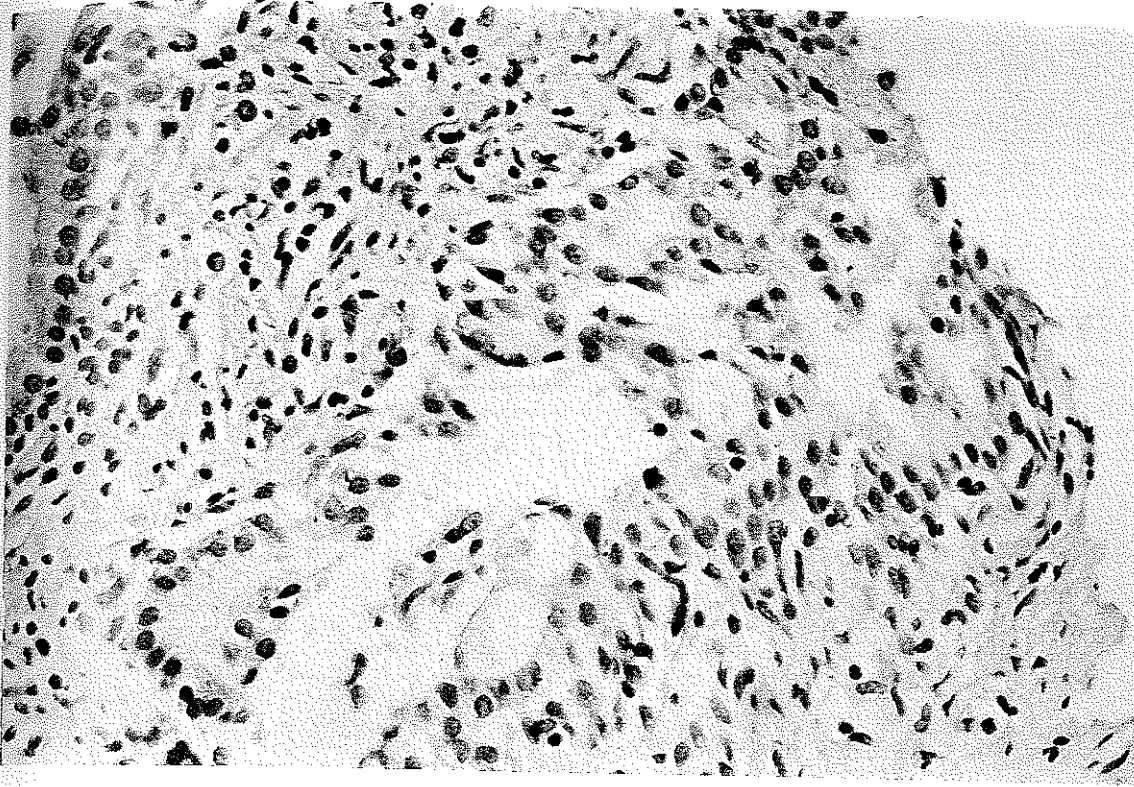
Bütün bu inkübasyon basamakları oda sıcaklığında ve nemli ortamda uygulandı. Renklendirici olarak diaminobenzidin (DAB) kullanıldı ve patoloji preparatlarında nöroendokrin diferansiyasyonun görüldüğü alanın büyüklüğünün tüm adenokanser alanına oranı ve boyanmanın derecesi '+' ten '++++' e kadar derecelendirilerek kaydedildi.



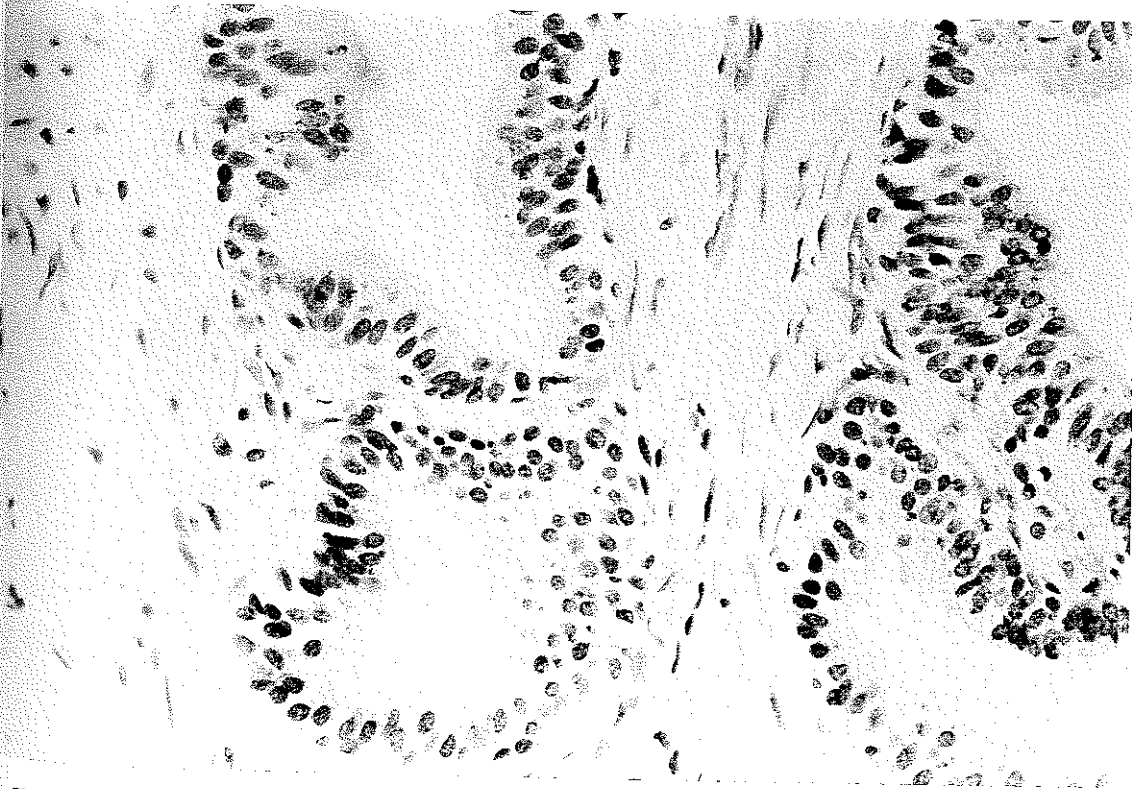
Resim1. Birbirinden farklı çapta adenoid yapılar ve bu adenoid yapıların içini dolduran oval, yuvarlak, bazıları iğsi şekilde, hiperkromatik boyanmış sitoplazma içeren ve içermeyen atipik epitel hücreleri ve bu adenoid yapılar arasında yer alan bağ dokusundan yapıli stroma görülmektedir Tümör orta derecede diferensiyasyon gösteren adenokarsinomdur H-E, x40



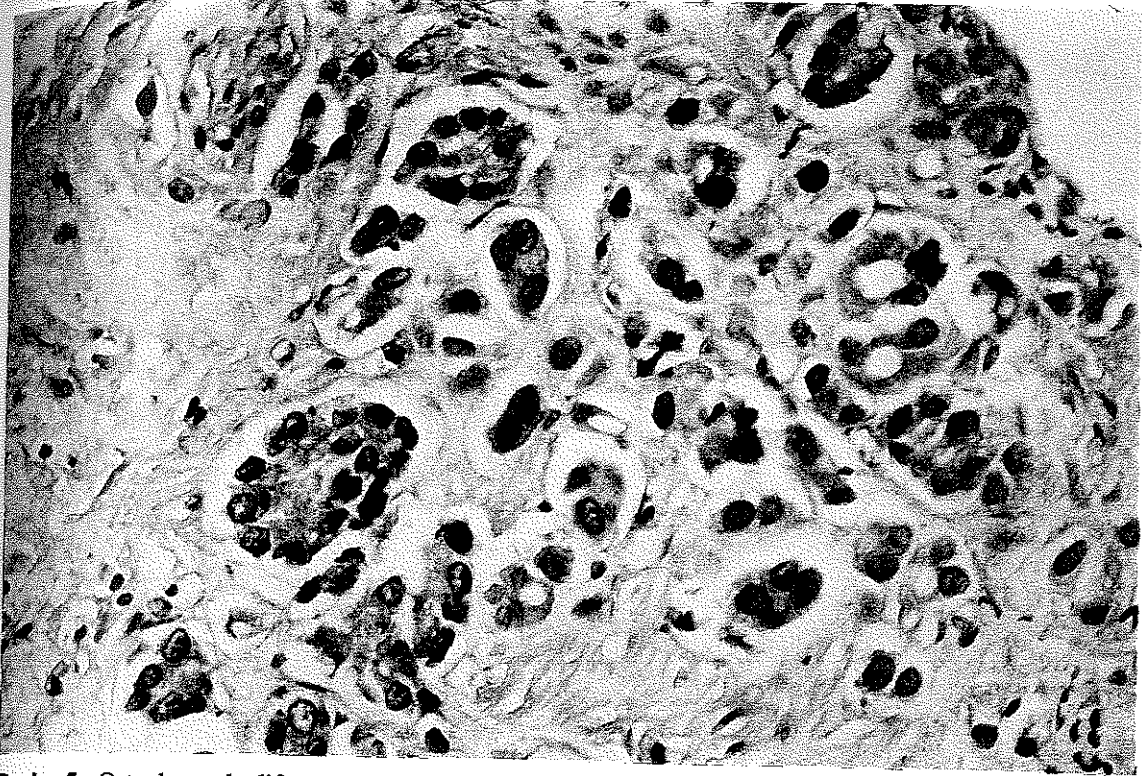
Resim 2. Orta derecede diferansiyasyon gösteren prostat karsinomunda bez yapıları içinde lümene bakan yüzeyde yer alan, + boyanma şiddetinde ince granüler yapıda NSE pozitifliği görülmektedir NSE, x40



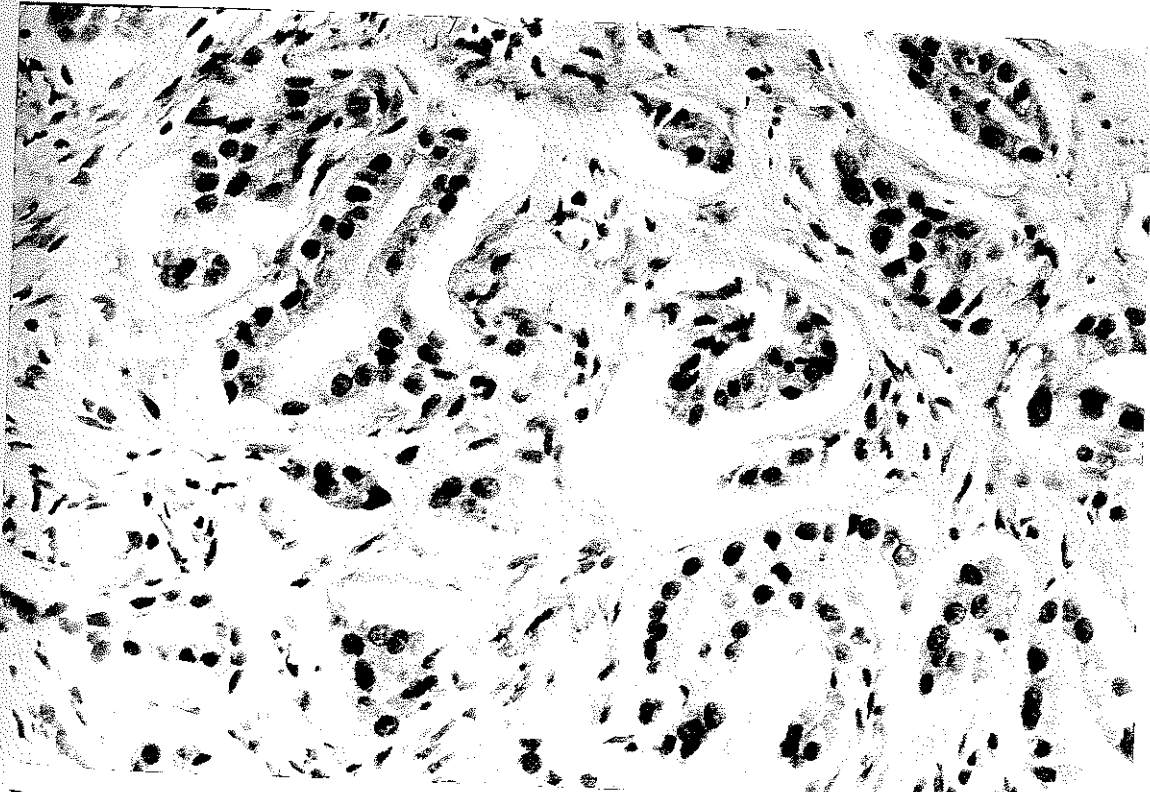
Resim 3. İyi diferansiye adenokarsinomda hücre sitoplazmaları içinde yuvarlak granüller halinde + boyanma şiddetinde serotonin toplantsı görülmektedir Serotonin, x20



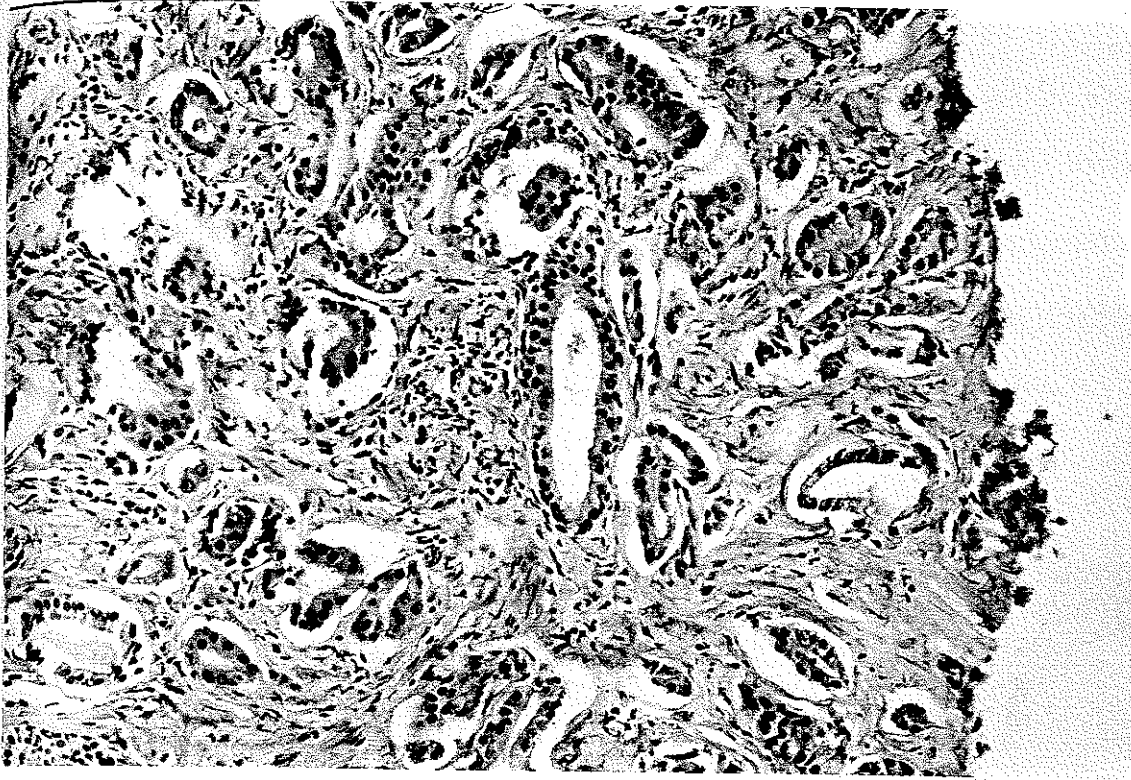
Resim 4. Aynı olgunun x40 büyütmesinde yuvarlak, birbirinden farklı çapta granüler görünümde + serotonin pozitifliğinin açık ve kapalı olarak yer aldığı görülmektedir. Serotonin, x40



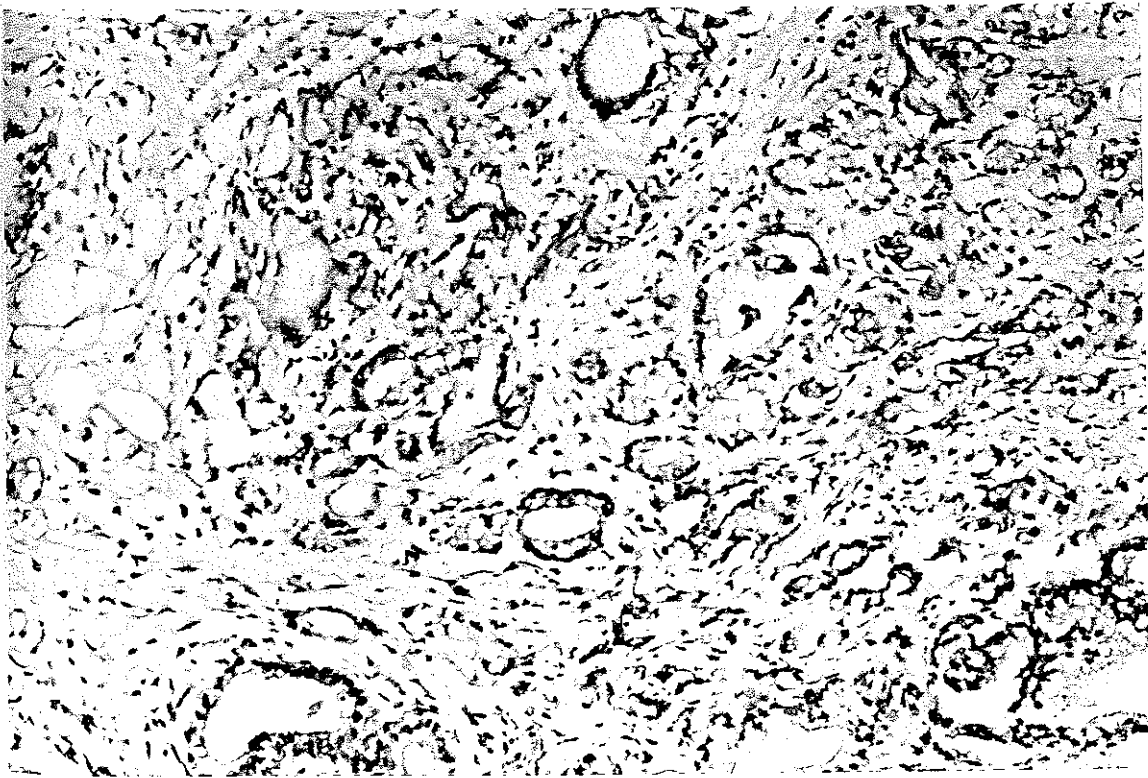
Resim 5. Orta derecede diferansiyasyon gösteren prostat adenokarsinomunda %70 oranında ve +++ boyanma şiddetinde, hem bez yapılarında hem de tümör infiltrasyonu yapan malign hücrelerin sitoplazmalarında açık ve kapalı şekilde pozitiflik görülmektedir. Chg A, x40



Resim 6. Orta derecede diferansiyasyon gösteren prostat adenokarsinomlu başka bir olguda, adenoid yapıların epitellerinde sitoplazma içinde, ++ boyanma şiddetinde ince granüller Chg A pozitifliği izlenmektedir. Chg, x40



Resim 7. Orta derecede diferensiye prostat adenokarsinomunda ++ boyanma şiddetinde Chg A pozitifliği görülmektedir Chg A, x20



Resim 8. Orta derecede diferensiye prostat adenokarsinomunda, adenoid yapıların epiteli içerisinde + boyanma şiddetinde, ince granüler yapıda NSE pozitifliği izlenmektedir. NSE, x20

BULGULAR

Evresine bakılmaksızın bütün olgulara istatistiksel analiz yapıldığı gibi, olgular evre D olanlar ve olmayanlar şeklinde 2 ayrı gruba ayrılarak, nöroendokrin diferansiyasyonun çalışmaya alınan diğer faktörler ile ilişkisinin değerlendirilmesi için istatistiksel analizler uygulandı. Başlangıçta bütün olgularda nöroendokrin diferansiyasyonun tüm kanser alanına olan oranı ve boyanmanın şiddeti ile

- a) tanı esnasındaki PSA seviyesi,
- b) tümör Gleason grade' i,
- c) PSA' nın tedavi ile aldığı en düşük seviye (PSA nadir)
- d) PSA nadir' i için geçen süre
- e) progresyon için geçen süre ve
- f) survey ayrı ayrı analiz edildi

Evre D olan ve olmayanlar arasında tüm bu faktörler için fark olup olmadığı da değerlendirilerek kaydedildi.

Tedavinin başlangıcında tüm olgularda ortalama PSA seviyesi 39.3 ± 8.8 (0.5-100) ng/ml. Evre D olanlarda ve olmayanlarda ise ortalama PSA seviyesi sırasıyla 51.63 ± 10.78 (4-100) ve 16.81 ± 10.9 (0.5-70.0) ng/ml idi. Tümörlerin patolojik derecelendirmesi Gleason derecelendirmesine göre yapıldı. Evre D olguların 3' ünde grade 1, 7' sinde grade 2, 1' inde grade 3 ve 1' inde de grade 4 adenokanser görülürken, evre D olmayan olguların 6' sında grade 1, 4' ünde de grade 2 adenokanser teşhis edildi.

Tüm olgularda PSA' nın aldığı en düşük seviyeye ulaşmak için geçen ortalama süre 8.85 ± 1.15 (3-17) ay idi. Bu sürenin evre D olanlar ve olmayanlarda, sırasıyla 9.78 ± 1.37 (3-17) ve 6.75 ± 1.93 (3-12) ay olduğu gözlemlendi. Bu süre içinde gözlenen PSA nadir' i ise tüm prostat kanserli olgularda 0.58 ± 0.17 (0.01-2.23) ng/ml idi. Evre D olanlarda ve olmayanlarda PSA nadir' i ise sırasıyla 0.61 ± 0.22 (0.02-2.23) ve $0.52 \pm$

0.29 (0.01-1.3) ng/ml olarak tespit edildi. Progresyon olarak PSA' nin progressiv yükselmeye başladığı dönem alındı. Progresyon için geçen süre tüm prostat kanserli olgular göz önüne alındığında 38.15 ± 5.91 (5-82) ay idi. Bu süre evre D olanlar ve olmayanlarda sırasıyla 35.4 ± 6.91 (5-82) ve 47.33 ± 11.68 (24-60) ay idi.

Çalışma tamamlandığında evre D olan 1 olgu ve olmayan 4 olgu yaşamını sürdürmekte idi. Tüm prostat kanserli olgular gözönüne alındığında survey 51.94 ± 5.3 (24-94) ay idi. Bu süre Evre D olanlar ve olmayanlarda sırasıyla 52.1 ± 7.9 (24-94) ve 51.7 ± 6.85 (36-84) ay idi.

İstatistiksel Yöntem

Evre D olanlarla olmayanların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişkilerin saptanmasında Pearson ve Spearman Korelasyon katsayıları, sağkalım süresinin analizinde Evre D olan olgulardan 1' i ve evre D olmayan olgulardan 4' ü henüz hayatta olduğundan bu olgular sansürlü olarak düşünülerek Cox Regresyon analizi , evre D olanların ve olmayanların sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında da Log Rank testi kullanıldı. Tüm istatistiksel işlemler SPSS 7.5.1 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Serotonin ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon:

Serotonin ile gösterilen ve nöroendokrin diferansiyasyon görülen tümör alanının tüm tümör alanına olan oranının ortalaması sırasıyla tüm olgular, evre D olanlar ve olmayanlarda % 2.22 ± 0.51 (1-10), 2.45 ± 0.78 (1-10) , 1.86 ± 0.55 (1-5) ve boyanma derecesi 1.1 ± 0.07 (1-2), 1.09 ± 0.09 (1-2), 1.14 ± 0.14 (1-2) idi.

İstatistiki analizde Serotonin ile gösterilen nöroendokrin diferensiyasyon alanının tüm kanser alanına oranı ve boyanma derecesi ile tedavi öncesi tümör grade'i, PSA seviyesi, PSA nadir' i, PSA nadir' i için geçen süre, progresyon için geçen süre ve survey arasında tüm prostat kanserli olgularda, evre D olanlarda ve olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ayrıca evre D olanlar ile olmayanlar arasında da istatistiksel fark görülmedi ($p < 0.05$).

Nöron spesifik enolaz ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon:

Nöron spesifik enolaz (NSE) ile gösterilen ve nöroendokrin diferansiyasyon görülen tümör alanının tüm tümör alanına olan oranının ortalaması sırasıyla tüm olgular, evre D olanlar ve olmayanlarda % 1.78 ± 0.5 (1-10), 1.27 ± 0.14 (1-2), 2.57 ± 1.25 (1-10) ve boyanma derecesi 1.06 ± 0.05 (1-2), 1.09 ± 0.09 (1-2), 1.0 ± 0.0 idi.

İstatistiksel analizde NSE ile gösterilen nöroendokrin diferensiyasyon alanının tüm kanser alanına oranı ve boyanma derecesi ile tedavi öncesi tümör grade'i, PSA seviyesi, PSA nadir' i için geçen süre, PSA nadir' i, progresyon için geçen süre ve survey arasında tüm prostat kanserli olgular, evre D olanlar ve olmayanlarda istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemedi. Ek olarak evre D olan ve olmayan olgular arasında da istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p < 0.05$).

Kromogranin A ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon:

Kromogranin A (Chg A) ile gösterilen ve nöroendokrin diferansiyasyon görülen tümör alanının tüm tümör alanına olan oranının ortalaması sırasıyla tüm olgular, evre D olanlar ve olmayanlarda % 55.56 ± 1.45 (50-70), 55.45 ± 2.07 (50-70), $55.71 \pm$

2.02 (50-60) ve boyanma derecesi 2.33 ± 0.14 (1-3), 2.45 ± 0.21 (1-3), 2.14 ± 0.14 (2-3) idi.

İstatistiksel analizde kromogranin A ile gösterilen nöroendokrin diferensiyasyon alanının tüm kanser alanına oranı ve boyanma derecesi ile tedavi öncesi tümör grade'i, PSA seviyesi, PSA nadir'i, PSA nadir' i için geçen süre, progresyon için geçen süre ve survey arasında tüm prostat kanserli olgular, evre D olanlar ve olmayanlarda istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemedi. Ayrıca evre D olan ve olmayan olgular arasında da istatistiksel fark görülmedi ($p < 0.05$).

Diferensiyasyon marker' larının birbirleri arasındaki ilişki:

Tüm olgularda Serotonin ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon alanının tüm kanser alanına olan oranı ile Chg A alanının oranı arasında anlamlı ilişki görüldü ($r=0.60$, $p < 0.05$). Evre D olan olgularda Chg A alan oranı ile serotonin ve NSE alan oranları arasında anlamlı ilişki görüldü (sırasıyla $r=0.74$, $p < 0.01$ ve $r = 0.075$, $p < 0.01$).

Evre D olan ve olmayan olgular arasında nöroendokrin marker' larla boyanma sıklığı ve derecesi arasında anlamlı fark gösterilemedi ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

1993' te Krijnen tarafından 10 benign prostatektomi materyali, 12 fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte olan prostat kanseri ve 1 küçük hücreli prostat kanserli olguda yapılan çalışmada benign , adenokanserli ve küçük hücreli kanserli prostatta nöroendokrin hücrelerinin androjen reseptörü içermediği gösterilmiş¹² ve aynı bulgu Bonkhoff tarafından teyid edilmiştir.¹³ Pubertede nöroendokrin hücrelerin periferik prostatta artmasına rağmen duktal prostatta artmadığının görülmesi bu hücrelerin bir alt tipinin indirekt te olsa androjenler tarafından regüle edildiğini işaret etmektedir.¹

Ancak neoplastik nöroendokrin hücrelerde androjen reseptörlerinin olmayışının gösterilmesi ile beraber, serum nöroendokrin marker'larının nöroendokrin diferansiyasyona karşı duyarsızlığı veya hormonal supresyon tedavisine rezistans gelişmesine karşı duyarsızlığı, nöroendokrin diferansiyasyonun hormonal supresyon tedavisine gelişen dirençten sorumlu olduğunu akla getirmiştir.^{1,6} Yine bu nedenle prostat tümörlerinde nöroendokrin hücrelerin varlığının androjene bağımsızlık ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Ek olarak nöroendokrin hücrelerden salınan nöropeptidlerin ligandan bağımsız olarak steroid reseptörlerini uyurabildiği gösterilmiştir.

Bazı çalışmaların kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermesine rağmen, klasik prostat adenokanseri ile nöroendokrin diferansiyasyon arasında prognostik ilişki açısından çelişen raporlar mevcuttur. Abrahamsson, Bono ve Passi, R.J. Cohen, Schmid gibi araştırmacılar nöroendokrin diferansiyasyonun prostat kanserinde prognostik önemi olduğunu bildirirken, Aprikian ve M.K.Cohen bu görüşe katılmamaktadır. Ancak bu çalışmalarda sonuçlar multipl regresyon ile değerlendirilmemiş ve takip süreleri de genelde kısadır.

Abrahamsson 25 prostat kanseri ve 24 benign prostat hiperplazili olguda nöroendokrin diferansiyasyonu Chg A ile araştırmış, BPH' lı olguların hepsinde nöroendokrin hücreleri görmüş, prostat kanserli olgularda ise tümör grade' i ile artan oranda nöroendokrin diferansiyasyonun sıkladığını rapor etmiştir. Hormonal tedavi alan olgularda yine tümör progresyonu ile beraber nöroendokrin hücrelerin arttığını vurgulamıştır.¹⁴

Bono ise prostat kanserli 40 olguda nöroendokrin diferansiyasyonu araştırmış ve tümör grade' i ile nöroendokrin diferansiyasyonun arttığını görmüştür.¹⁵

Cohen ise 1990¹⁶ ve 1991¹⁷ yıllarında iki ayrı çalışmasında prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyonun, prognostik öneminin olduğunu raporlamış hatta bunun tümör grade' inden daha fazla önemi olan bir faktör olduğunu ileri sürmüştür.

1994' te Schmid kötü diferensiyeli tümörlerde kromogranin B pozitifliğinin artıp, kromogranin A pozitifliğinin azaldığını ifade etmesine rağmen, diğer çalışmalarda bu teyid edilmemiřtir¹⁸. Ayrıca çoğu çalışmada kromogranin B için yapılan boyama teknikleri yetersiz bulunmuřtur².

Defos plazma Chg A seviyesi ile beraber patoloji spesimenlerinde Chg A ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyonun progresyon ve prognoz yönünden önemi olduğunu ileri sürmektedir¹⁹.

Aprikian ise 1993' te 31' i önceden tedavi görmemiş klasik prostat kanseri, 16' sı metastatik odak olmak üzere prostat kanserli olgularda yaptığı çalışmada nöroendokrin hücre sıklığını kromogranin A için %65, serotonin için %77 ve nöron spesifik enolaz için %35 olarak rapor etmiştir. Çalışmasında patolojik evre ile nöroendokrin hücre varlığı arasında ve hormona dirençli tümörler ile primer tümörler arasında, nöroendokrin hücre varlığı açısından fark görmediğini işaret etmiştir.² Aynı araştırıcı 1994' te 41' i pelvik lenf nodu, 21' i kemik metastazı olmak üzere 62

metastatik prostat kanseri odağında, nöroendokrin diferansiyasyon araştırdığında nöroendokrin diferansiyasyonu lenf nodlarında %46, kemik metastazlarında ise %52 sıklıkta görmüş, ancak prognostik önemini gösterememiştir.²⁰

M.K.Cohen 1994 yılında radikal retropubik prostatektomi uygulanan 38 olguda NSE ile %24, Chg A ile %29 sıklıkta nöroendokrin diferansiyasyon göstermiş, postoperatif progresyon görülen 11 olgu ile, diğerleri arasında nöroendokrin diferansiyasyon açısından fark olmadığını gözlemiştir.²¹ Casella ise 105 olguluk prostat kanseri serisinde nöroendokrin diferansiyasyonu %25 sıklıkta görmüş, tekrarlayan biyopsilerde hormona direnç kazanan 15 olguda nöroendokrin diferansiyasyonun arttığını gözlemiş ancak prognostik önem taşımadığını rapor etmiştir.²²

Bizim bulgularımıza göre, nöroendokrin diferansiyasyon ile evre D olsun yada olmasın tüm prostat adenokanserli olgularda tedavi öncesi PSA seviyesi arasında istatistiki ilişkili gösterilememiştir. Prostat kanserli olgularda tümör grade' i ve evresi ile ilişkisi gösterilmiş olan PSA seviyesinin nöroendokrin diferansiyasyon ile ilişkisinin bu çalışmada gösterilememiş olması Aprikian ve M.K. Cohen' in bulgularını desteklemektedir. Miyoshi bir olgu sunumunda hormona dirençli prostat kanserli bir olguda PSA seviyesi normal iken nöroendokrin diferansiyasyonun patoloji spesimeninde belirgin olduğunu rapor etmiştir.²³

Tümör progresyonu, PSA' nın progressiv yükselmeye başladığı zaman olarak kabul edildi ve Chg A, serotonin yada NSE ile boyanma ile tespit edilen nöroendokrin diferansiyasyonun alan oranı ve boyanma şiddeti ile progresyon için geçen süre arasında ilişki evre D olsun yada olmasın tüm olgularda gösterilemedi. Aynı ilişki survey için de yok idi ($p < 0.05$).

Olgular evre D ve evre D olmayanlar şeklinde gruplandırılıp analiz edildiğinde evre D olanlar ile olmayanlar arasında nöroendokrin diferansiyasyon alan oranı ve boyanma derecelerinde istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi.

PSA nadir'inin salvage radyoterapide progresyon için öneminin olmamasına rağmen²⁴, salvage kriyoterapi²⁵, definitiv radyoterapi²⁶ ve antiandrojen tedavide²⁷ prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda nöroendokrin marker pozitif boyanan alan oranı ile PSA nadir' i arasında tüm olgular, evre D olanlar ve olmayanlarda anlamlı ilişki gösterilemedi. Literatürde halen nöroendokrin diferansiyasyon ile PSA nadir' i arasında ilişkinin çalışıldığı bir rapor yoktur.

Olgularda hangi evrede olursa olsun tümör grade' i ile nöroendokrin diferansiyasyon arasında ilişki görülmedi.

Nöroendokrin marker' ların patoloji spesimenlerinde değil, serumda çalışıldığı prostat kanserli olgularda evre ve grade ile serum nöroendokrin marker' ları arasında ilişki sık olarak rapor edilmiştir. Evre D2 prostat kanserli 25 olguda serum kromogranin seviyelerinin bakıldığı bir çalışmada, olguların yarısında serum Chg A seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu olguların hepsinde, hormona dirençli agresiv kanser görülürken, üçte birinde PSA seviyelerinin normal olduğu tespit edilmiştir.²⁸ Yine bu bulgu, nöroendokrin diferansiyasyon ile yüksek grade arasında ve/veya nöroendokrin diferansiyasyon ile birlikte, neoplastik hücrelerde direkt hormon direnci arasında doğru orantının olduğunu ve aynı zamanda nöroendokrin serum marker' larının, PSA ve PAP seviyeleri (-) olan prostat kanserli olguların takibinde ve olası tanısında faydalı olabileceğini işaret edebilir. Kimura tarafından yapılan bir çalışmada ise serum kromogranin A seviyeleri ölçülmüş, normal olgularda 30 ± 11 SD IU/L, BPH' lı olgularda 52.4 ± 12.5 SD IU/L, prostat kanserli olgularda ise 67.5 ± 22.9 SD IU/L seviyeleri olduğu raporlanmıştır. Tedavi gören prostat kanserli olgularda PSA seviyeleri

normal iken kromogranin A seviyeleri yüksek bulunmuştur. PSA ile kromogranin A seviyeleri arasında ise korelasyon gösterilememiştir. Ancak biyopside tümör hücrelerinin %30' u nöroendokrin hücre olan bir olguda, PSA orta derecede yüksek iken serum kromogranin A seviyesi normal bulunmuştur.¹⁰ Prostat kanseri ile birlikte yüksek kromogranin A ve nöron spesifik enolaz serum seviyelerinin, kötü prognozla beraber olduğu düşünülmektedir. Cussenot ise 138 prostat kanserli, 24 BPH' lı olguda plazma Chg A ve NSE seviyesini çalışmış, tümör progresyonu ile bu marker' ların yükseldiği olgu sayısının artmasına rağmen bunun prognostik bir değer taşımadığını göstermiştir.²⁹ Tarle' ye göre ise bu değişiklikler serum NSE değerleri yüksek iken daha anlamlıdır³⁰.

Literatürde nöroendokrin diferansiyasyon sıklığı değişik marker' lar ile %10-100 sıklıkta rapor edilmektedir. Olgularımızda ise bu sıklık %100 olmakla beraber NSE ve serotonin gözönüne alındığında literatürde raporlananlardan daha az sıklıkta nöroendokrin diferansiyasyon gözlenmiştir, ancak Chg A ile gözlenen nöroendokrin diferansiyasyon sıklığı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde bu kadar farklı sonuç oluşunun doku işlemedeki farklılıklar, doku tipleri, hasta karakteristiklerinin değişkenliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Prostat kanserli olgularımızda Chg A, NSE ve serotonin ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon ile

- a) tümör grade' i
- b) tümörün evresi
- c) tedavi öncesi PSA seviyesi
- d) PSA nadir'i
- e) PSA nadir'i için geçen süre
- f) progresyon için geçen süre
- g) sağkalım arasında,

tüm olgular göz önüne alındığında ilişki tespit edilemedi ($p < 0.05$).

Evre D olan ve olmayan olgular kıyaslandığında ise nöroendokrin marker' lar ile boyanma sıklığının ve şiddetinin, istatistiksel olarak fark göstermediği tespit edildi ($p < 0.05$).

Bu bulguların ışığında, prostat kanserinde, tedavi öncesi görülen fokal nöroendokrin diferansiyasyonun, sağkalım üzerine etkisinin olmadığı ve prognostik bir değer taşımadığı sonucuna varılmıştır.

Ayrıca, evre D prostat kanseri olmadığı halde, genel durumu yada değişik nedenlerle radikal cerrahi veya radyoterapiye uygun olmayan olgularda antiandrojen tedaviye alınacak yanıtın değerlendirilmesinde, patoloji örneklerinde nöroendokrin marker' lar ile gösterilen nöroendokrin diferansiyasyon tayininin, faydasının olmayacağı gösterilmiştir.

Prostat kanserinde fokal nöroendokrin diferansiyasyon ile

a) PSA nadir' i ,

b) PSA nadir'i için geçen süre

c) progresyon için geçen süre

arasında ilişkinin olmadığı, bu çalışma ile orijinal olarak tarafımızdan gösterilmiştir.

ÖZET

Prostat adenokanserinde görülen fokal nöroendokrin diferansiyasyon değişik çalışmalarda %10-100 sıklıkta bildirilmiştir. Serotonin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, bombesin benzeri peptidler gibi nöroendokrin ürünlerin bilinen fizyolojik etkileri ve nöroendokrin hücrelerde androjen reseptörünün olmaması nedeniyle , prostat kanserinin hormona direncinden bu hücrelerin sorumlu olabileceği düşünülmüş ve şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda birbirine zıt görüşler savunulmuştur.

Kliniğimizde tanı konulan 12' si evre D, 10' u evre D olmayan 22 prostat kanserli olguda yapılan çalışmada olgulara prostat kanseri tanısının konulduğu doku örnekleri patoloji arşivinden çıkarılarak serotonin, nöron spesifik enolaz ve kromogranin A ile immünohistokimyasal yöntemlerle boyandı. Tespit edilen nöroendokrin diferansiyasyonun alanının tüm tümör alanına olan oranı ve boyanma şiddeti tüm olgularda kaydedildi. İstatistiksel analiz ile prostat kanserinde prognostik önemi olduğu bilinen faktörler ve nöroendokrin diferansiyasyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ;

- a) tedavi öncesi serum PSA seviyesi
- b) tümör grade' i
- c) evre
- d) PSA nadir' i
- e) PSA nadir' i için geçen süre
- f) progresyon için geçen süre
- g) sağ kalım

ile nöroendokrin diferansiyasyon arasında anlamlı ilişki gösterilemedi

Evre D olan ve olmayan olgular nöroendokrin diferansiyasyonun sıklığı ve nöroendokrin marker' lar ile boyanma şiddeti açısından kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Lokalize prostat kanserli olgularda tedavi şansı olmasına rağmen, evre D olgularda halen altın standart tedavi olan antiandrojen tedavi ile hastalığın seyri ancak yavaşlatılmakta ve olgular değişen sürelerde antiandrojen tedaviye yanıtız hale gelmektedir. Değişik çalışmalarda hormona dirençli prostat kanseri olgularında nöroendokrin diferansiyasyon sıklığının arttığı ve prostat kanserinde prognostik faktör olarak bilinen, tanı anındaki serum PSA düzeyi, tümör grade' i ve tümörün DNA içeriği gibi faktörlere nöroendokrin diferansiyasyonun sıklığı ve şiddetinin de eklenmesi gerektiği son zamanlarda ileri sürülmektedir. Ancak çalışmamızda, nöroendokrin diferansiyasyonun evre D olan ve olmayan olgularda bilinen prognostik faktörler ile ilişkisi gösterilememiştir.

Prostat kanserli olguların prognozlarının önceden tayin edilmesinde, serotonin, Chg A ve NSE ile patoloji örneklerinde nöroendokrin diferansiyasyonun tespitinin ek fayda sağlamayacağı sonucuna varılmıştır.

REFERANSLAR

- 1 Di Sant'Agnesse P.A., Cockett A.T.K.: The prostatic endocrine-paracrine (Neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review and future directions in basic research. *J.Urol.* 1994, 152: 1927-1931
- 2 Aprikian A.G., Cardo C.C., Fair W.R., Reuter V.E.: Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 1993, 71(12): 3952-3965
- 3 Abbas F., Civantos F., Benedetto P., Soloway M.S.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995, 46(5): 617-630
- 4 Di Sant'Agnesse P.A.: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 1992, 70(1): 254-265
- 5 Noordzu M.A., Van Der Kwast I.H., Van Steenbrugge G.J., Hop W.J.C., Schroder F.H.: The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: Results of a long- term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. *Int.J.Cancer* 1995, 62: 252-258
- 6 Oesterling J.E., Hauzeur C.G., Farrow G.M.: Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J.Urol.* 1992, 147: 804-807
- 7 Tetu B., Ro J.Y., Ayala A.G., Johnson D.E., Logothetis C.J., Ordonez N.G.: Small cell carcinoma of the prostate part I. A clinicopathologic study of 20

- cases. *Cancer* 1987, 59: 1803-1809
- 8 Ro J.Y., Tetu B., Ayala A.G., Ordonez N.G.: Small cell carcinoma of the prostate II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987, 59: 977-982
 - 9 Cohen M.K., Arber D.A., Coffield K.S., Keegan G.T., McClintock J., Speights Jr. V.O.: Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. *Cancer* 1994, 74(4): 1899-1903
 - 10 Kimura N., Hoshi S., Takahashi M., Takeha S., Shizawa S., Nagura H.: Plasma chromogranin A in prostatic carcinoma and neuroendocrine tumors. *J.Urol.* 1997. 157: 565-568
 - 11 Gleason D.F.: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Human pathology.* 1992, 23(3): 273-279
 - 12 Krijnen J.L., Janssen P.J., Ruizeveld de Winter J.A., van Krimpen H., Schroder FH., van der Kwast I.H.: Do neuroendocrine cells in human prostate cancer express Androgen receptor? *Histochemistry* 1993 Nov;100(5):393-398
 - 13 Bonkhoff H., Stein U., Remberger K., : Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Virchows Archiv A*, 1993, 423: 291
 - 14 Abrahamsson P.A., Falkmer S., Falt K., Grimelius L. : The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing Chromogranin A as an "endocrine marker". *Pathol Res Pract* 1989 Sep;185(3):373-380
 - 15 Bono A.V., Pozzi E. : Endocrine-paracrine cells in prostatic carcinoma and

- Clinical course of the disease. *Eur Urol* 1985;11(3):195-198
- 16 Cohen R.J., Gleason G., Haffejee Z.: Neuro-endocrine cells—a new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol* 1991 Sep;68(3):258-262
 - 17 Cohen R.J., Gleason G., Haffejee Z., Afrika D.: Prostatic carcinoma: histological and immunohistological factors affecting prognosis. *Br J Urol* 1990 Oct;66(4):405-410
 - 18 Schmid K.W., Helpap B., Totsch M., Kirchmair R., Dockhorn-Dworniczak B., Bocker W., Fischer-Colbrie R.: Immunohistochemical localization of chromogranins A and B and secretogranin II in normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Histopathology* 1994 Mar;24(3):233-239
 - 19 Deftos L.J., Abrahamsson P.A.: Granins and prostate cancer. *Urology* 1998 May;51(5A Suppl):141-145
 - 20 Aprikian A.G., Cordon-Cardo C., Fair WR, Zhang ZF, Bazinet M, Hamdy SM, Reuter VE: Neuroendocrine differentiation in metastatic prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1994 Apr;151(4):914-919
 - 21 Cohen M.K., Arber D.A., Coffield K.S., Keegan G.I., McClintock J., Speights V.O. Jr: Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. *Cancer* 1994 Oct 1;74(7):1899-1903
 - 22 Casella R., Bubendorf L., Sauter G., Moch H., Mihatsch M.J., Gasser T.C.: Focal neuroendocrine differentiation lacks prognostic significance in prostate core needle biopsies. *J Urol* 1998 Aug;160(2):406-410
 - 23 Miyoshi Y., Inoue Y., Matsuzaki J., Fukuda M., Satomi Y., Akahane H., Saito S.: A case of poorly differentiated adenocarcinoma of prostate with neuroendocrine differentiation. *Hinyokika Kyo* 1998 Feb;44(2):113-116
 - 24 Garg M.K., Iekyi-Mensah S., Bolton S., Velasco J., Pontes E., Wood D.P. Jr,

- Porter A.T., Forman J.D.: Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998 Jun;51(6):998-1002
- 25 Greene G.F., Pisters L.L., Scott S.M., Von Eschenbach A.C.: Predictive value of prostate specific antigen nadir after salvage cryotherapy. *J Urol* 1998 Jul;160(1):86-90
- 26 Lee W.R., Hanlon A.L., Hanks G.E.: Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996 Aug;156(2 Pt 1):450-453
- 27 Miller J.I., Ahmann F.R., Drach G.W., Emerson SS, Bottaccini MR: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):956-961
- 28 Kadmon D., Thompson T.C., Lynch G.R., Scardino P.I.: Elevated plasma chromogranin A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol.*, 1991, 146: 358
- 29 Cussenot O., Villette J.M., Valeri A., Cariou G., Desgrandchamps F., Cortesse A., Meria P., Teillac P., Fiet J., Le Duc A.: Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1340-1343
- 30 Tarle M., Frkovic-Grazio S., Kraljic I., Kovacic K.: A more objective staging of advanced prostate cancer--routine recognition of malignant endocrine structures: the assessment of serum TPS, PSA, and NSE values. *Prostate* 1994;24(3):143-148

AXIPRO - SITES
ALPINE LABORATORY