



İnsidental Prostat Kanserine Eşlik Eden Histopatolojik Parametreler

Histopathologic Parameters Accompanying by Incidental Prostate Cancer

Dr. Ayşe Nur İhvan¹, Dr. Caner Ediz², Dr. Nermin Koç³

¹Üsküdar Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Üsküdar Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Mesane çıkım obstrüksiyonu ve/veya prostatizm semptomları nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) uygulanan prostat dokusu materyallerinde az da olsa insidental prostat kanseri (İPK) bulunma olasılığı bilinmektedir. Bu materyaller patoloji laboratuvarına genellikle benign prostat hiperplazisi (BPH) ön tanısı ile gönderilmektedir. Bu çalışmada TUR-P sonucu elde edilen BPH ön tanılı materyallerde İPK'ye eşlik eden histopatolojik parametreleri saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Üsküdar Devlet Hastanesi'ne 2006-2015 tarihleri arasında obstrüktif ya da irritatif semptomlar nedeniyle başvuran ve TUR-P uygulanan 1,315 adet olguya ait prostat dokusu değerlendirildi. Otuz bir adet insidental prostat kanseri tanılı olgu çalışmaya alınırken, 149 adet BPH tanılı olgu sistematik örneklem ile kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. İnflamasyon varlığı derecesi, inflamasyonun akut/kronik olması, atrofi, adenozis, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) varlığı, bazal hücre hiperplazisi, stromal nodül, granülom ve musinöz/skuamöz metaplazi varlığı bütün lamlarda değerlendirildi.

Bulgular: İPK tanısı alan hastalarda inflamasyon görülme oranı %41,9 iken, BPH tanısı alan hastalarda %73,2'dir. BPH'de inflamasyon oranı İPK'den anlamlı düzeyde yüksek iken ($p<0,01$), hafif, orta ve ağır inflamasyon dereceleri arasında fark saptanmamıştır. İnsidental prostat kanseri tanısı alan hastaların 9'unda (%29) düşük dereceli PIN, 9'unda (%29) yüksek dereceli PIN görülmektedir. BPH'de görülen 13 adet PIN'in tamamı düşük derecelidir. İPK tanısı alan hastalarda stromal nodül görülme oranı %48,4, BPH tanısı alan hastalardan %12,8 anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).

Sonuç: PIN ve stromal nodül varlığı insidental prostatik adenokarsinoma sıklıkla eşlik etmektedir. BPH ön tanılı TUR-P materyallerinde PIN ve stromal nodül varlığı saptanması kalan materyalin histopatolojik olarak değerlendirilmesi yönünde yol gösterici olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnsidental prostat kanseri, histopatolojik parametreler, stromal nodül

Summary

Objective: It is known that incidental prostate cancer (IPCa) can be seen in a low possibility for patients who were performed transurethral resection of the prostate (TURP) due to bladder outlet obstruction and/or prostatism symptoms. These materials are usually sent to pathology laboratory with the prediagnosis of benign prostatic hyperplasia (BPH). In this study, it was aimed to determine histopathological parameters accompanying IPCa in the prediagnosis of BPH materials that is obtained by TURP.

Materials and Methods: Prostate tissues of 1.315 people who applied for bladder outlet obstruction or prostatism symptoms and in whom TURP was performed in Üsküdar State Hospital between the years 2006-2015 were evaluated. Thirty one patients who were diagnosed with IPCa were included in this study and 149 patients with BPH were included as a control group by systematic sampling. The degree of presence of inflammation, whether the inflammation is acute or chronic, atrophy, adenosis, presence of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), basal cell hyperplasia, stromal nodules, presences of granuloma and mucinous/squamous metaplasia were evaluated in all slides.

Results: The inflammation incidence in patients who were diagnosed with IPCa was 41.9%, while the incidence was 73.2% in patients with BPH. While the inflammation rate was significantly higher in BPH than that in the IPCa ($p<0.01$), no difference was found between the mild, moderate and severe degrees of inflammation. Low grade PIN was seen in 9 (29%) patients with IPCa and high grade PIN was seen in 9 (29%) patients. All 13 patients with PIN in BPH were low grade. Stromal nodule rate in patients diagnosed with IPCa was 48.4%, while the incidence was 12.8% in patients with BPH; the difference was significantly higher ($p<0.01$).

Conclusion: PIN and stromal nodules are often accompanied by IPCa. Detection of PIN and stromal nodules in TURP materials with BPH prediagnosis, should guide the physician for histopathological evaluation of the remaining material.

Keywords: Incidental prostate cancer, histopathological parameters, stromal nodules

Giriş

Mesane çıkım obstrüksiyonu ve/veya prostatizm semptomları nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) operasyonu uygulanan hastalarda çok sık görülmemekle birlikte insidental karsinom saptanma olasılığı mevcuttur (1). İnsidental prostat kanseri (İPK) olguların tanı ve tedavisi açısından önem taşımaktadır. Ancak infravezikal yakınmalar nedeniyle uygulanan TUR-P olgularında 30 grama kadar olan dokular için minimum 6 kaset inceleme tercih edilirken, sonraki her 10 gram için örnekleme bir kaset ilave edilmesi gerektiği bildirilmektedir (2). Günlük laboratuvar yükü düşünülüğünde, pratikte bu her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle tamamı örneklenemeyen olgularda, İPK'ye eşlik edebilme ihtimali olan histopatolojik kriterlerin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Üsküdar Devlet Hastanesi'nde 2006-2015 tarihleri arasında mesane çıkım obstrüksiyonu ve/veya prostatizm semptomları nedeniyle TUR-P uygulanan 1,315 adet olguya ait materyal değerlendirildi. Otuz bir adet İPK tanılı olgu çalışmaya alındı. Yüz kır dokuz adet BPH tanılı olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait bütün lamalar tekrar incelendi. Olguların tamamının total serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi <20 ng/ml idi. Transrektal ultrason (TRUS) biyopsi endikasyonu olan, materyalin tamamı örneklenmeyen ve dosya bilgilerine ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Yapılan preoperatif değerlendirmelerinde PSA dansitesi, PSA hızı ve serbest PSA/total PSA oranı prostat kanserini (PK) öncelikli olarak düşündürmeyen, TRUS eşliğinde prostat biyopsisi öyküsü olup PK saptanmayan hastalara endikasyon dahilinde TUR-P uygulandı. İnflamasyon varlığı derecesi (1+ inflamasyon yama tarzında ve sadece stromadaysa, 2+ hem glandüler hem stromal komponentteyse, 3+ stroma ve glandüler birlikte tutulduysa ve glandüler destrüksiyon veya apse oluşturuyorsa), inflamasyonun akut (sadece nötrofillerden oluşması)/kronik (lenfosit ve/veya plazma hücrelerinden oluşması) olması, atrofi (morfolojik alt tiplerine ayırmadan değerlendirildi), adenozis, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) varlığı (düşük/yüksek dereceli olarak ayrıldı), bazal hücre hiperplazisi, stromal nodül, granülom varlığı, müsinöz/skuamöz metaplazi varlığı bütün lamlarda değerlendirildi.

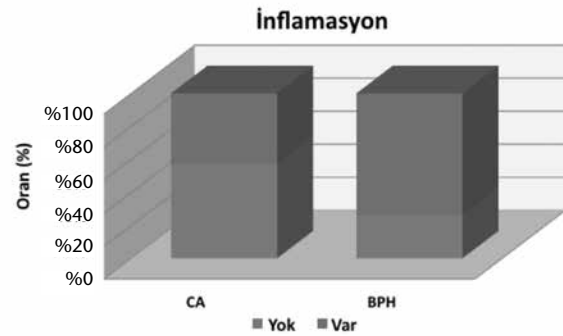
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, Continuity (Yates) düzeltmesi ve Fisher's exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma 2006-2015 tarihlerinde yaşları 47 ile 87 yıl arasında değişmekte olan toplam 180 erkek hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $63,53 \pm 7,31$ yıldır. Hastaların 31'inde (%17,2) İPK, 149'unda (%82,8) BPH görülmektedir. İPK tanısı alan hastalarda inflamasyon görülme oranı %41,9 iken, BPH tanısı alan hastalarda %73,2 dir. BPH'de inflamasyon oranı İPK'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,002$; $p < 0,01$). Her iki hasta grubunda inflamasyon derecelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$) ($p=0,001$; $p < 0,01$) (Tablo 1, Şekil 1). İPK tanısı alan hastaların 9'unda (%29) düşük dereceli PIN, 9'unda (%29) yüksek dereceli PIN görülmektedir. BPH'de görülen 13 adet PIN'in tamamı düşük dereceli olarak kaydedildi (Tablo 2, Şekil 2). İPK, tanısı alan hastalarda stromal nodül görülme oranı (%48,4) BPH tanısı alan hastalardan (%12,8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,001$; $p < 0,01$). Her iki hasta grubu arasında atrofi, adenosis, bazal hücre hiperplazisi, granülom ve müsinöz metaplazi görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tartışma

İnfravezikal obstrüksiyon ya da prostatizm semptomları nedeniyle yapılan TUR-P olgularında giderek azalan oranda da olsa İPK rastlanılmaktadır (1). Olası PK'yi atlamamak amacıyla; elde edilen TUR-P örneklerinde 30 grama kadar en az 6 kaset alınması, sonraki her 10 gram için ise bir kaset ilave edilerek



Şekil 1. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre inflamasyon durumlarının grafiksel değerlendirilmesi

CA: Kanser, BPH: Benign prostat hiperplazisi

Tablo 1. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre inflamasyon durumlarının değerlendirilmesi (n=180)

		CA	BPH	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
İnflamasyon	Var	13 (%41,9)	109 (%73,2)	122 (%67,8)	10,002**
	Yok	18 (%58,1)	40 (%26,8)	58 (%32,2)	
İnflamasyon derecesi (n=58)	Hafif	6 (%46,2)	35 (%32,1)	41 (%33,6)	20,592
	Orta	4 (%30,8)	40 (%36,7)	44 (%36,1)	
	Ağır	3 (%23,1)	34 (%31,2)	37 (%30,3)	

¹ Continuity (Yates) düzeltmesi, ² ki-kare test, ** $p < 0,01$, CA: Kanser, BPH: Benign prostat hiperplazisi

örneklem arttırılması gerektiği önerilmektedir (2). Fakat günlük patoloji pratiğinde laboratuvara getireceği yük nedeniyle TUR-P materyalinin bu şekilde örneklenemediği bilinmektedir. Bu nedenle İPK'ye eşlik eden histopatolojik parametrelerin saptanması önem kazanmaktadır. Bu parametrelerin bilinmesi, materyalin geri kalanını takibe alınması açısından patoloğa yol gösterici olacaktır.

Son yıllarda kronik inflamasyon-PK ilişkisi açısından değişik hipotezler ileri sürülmüştür. Literatür incelendiğinde, bazı çalışmalarda PK olgularında inflamasyonun çok yaygın olduğu bildirilmiştir (3,4). PK'de izlenen inflamasyonun onkogen-tümör baskılayıcı gen dengesini bozarak kansere etken olduğu bilinmektedir (5,6). Otopsi serilerinde ise; kronik inflamasyonun BPH ve kanser olgularında anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bununla birlikte; inflamatuvar infiltrat, PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsilerde, benign

prostat hiperplazilerinde ve radikal prostatektomilerde sıklıkla görülebilmektedir (5,6). Kanserin inflamatuvar mekanizmayı aktive edebilecek yeterli immün mekanizmayı başlatamamış olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle kanserde daha az oranda inflamasyon görülebilir. Biz de çalışmamızda BPH ile inflamasyon birlikteliğini, PK ile inflamasyon birlikteliğinden daha fazla tespit ettik. İnflamasyonun derecesini Nickel ve ark. (7) tarafından geliştirilen histopatolojik sınıflamaya göre değerlendirdik. Her iki grup arasında inflamasyonun derecesi ve şiddetiyle ilişkili anlamlı bir fark saptamadık. İnflamasyonun kompleks ve heterojen natürü nedeniyle moleküler yapısının incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Prostatik intraepitelyal neoplazi - adenokarsinom ilişkisi daha önce yapılan pek çok çalışmada kanıtlanmıştır (8,9,10,11). Biz de literatür bilgileri ile doğru orantılı olarak PIN varlığının İPK'ye BPH'den daha sık eşlik ettiğini saptadık. BPH ön tanısıyla gönderilen TUR-P materyallerinde PIN varlığı patoloğu İPK açısından uyumludur. Yüksek dereceli PIN ve PK için benzer genetik ve moleküler değişiklikler bildirilmiştir (10). Çalışmamızda yüksek dereceli PIN ve düşük dereceli PIN arasında İPK'ye eşlik etme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

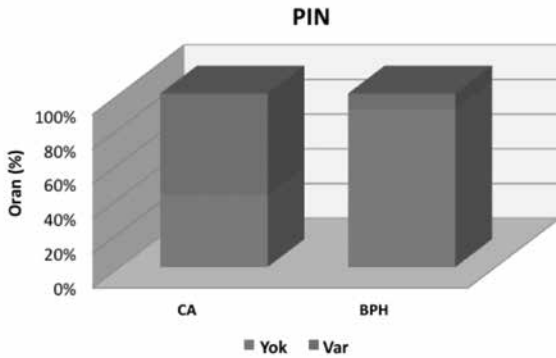
Stromal nodül genellikle mikroskobik boyuttadır, leiomyom ile karışabilir. Çevre prostat dokusundan iyi sınırlarla ayrılır, enkapsüle değildir. Glandüler element içermeyen benign görünümlü iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir (12). Guo ve ark. (13) yaptığı bir çalışmada prostat stromal hücrelerinin kanser gelişiminde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür. Periferik stromal hücrelerin moleküler olarak c-kit-JAK-STAT sinyal yolağını aktive ettiğini, kanser hücrelerinin canlılığını ve migrasyonunu artırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda olguları; stromal nodül varlığına göre en az bir çipte stromal nodül bulunanları pozitif, diğerlerini negatif kabul ederek ayırdık. Biz de literatüre paralel olarak, İPK ile stromal nodül varlığının birlikteliğini istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Stromal hücrelerin kanser gelişimindeki rolünün daha geniş olgu serilerinde moleküler olarak araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Prostatik atrofi adenokarsinomu en sık taklit eden lezyonlardan birisi olmakla birlikte İPK ile birlikteliği saptanmamıştır (14). Biz de literatüre paralel olarak her iki grup arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca, adenozis, bazal hücre hiperplazisi, granülom ve müsinoz metaplazi ile de İPK ilişkisini saptamadık. Adenozis; kanseri, bazal hücre hiperplazisi; yüksek dereceli PIN'i taklit eden lezyonlar olmasına rağmen kanserle birlikteliği araştırılmalıdır diye düşünmekteyiz.

Tablo 2. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre prostatik intraepitelyal neoplazi durumlarının değerlendirilmesi (n=180)

		CA	BPH	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
PIN	Var	18 (%58,1)	13 (%8,7)	31 (%17,2)	0,001**
	Yok	13 (%41,9)	136 (%91,3)	149 (%82,8)	

Continuity (Yates) düzeltmesi, **p<0,01, CA: Kanseri, BPH: Benign prostat hiperplazisi, PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi



Şekil 2. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre prostatik intraepitelyal neoplazi durumlarının grafiksel değerlendirilmesi

CA: Kanseri, BPH: Benign prostat hiperplazisi, PIN: Prostatik intraepitelyal neoplazi

Tablo 3. İnsidental prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi tanısı alan hastalara göre diğer parametrelerin değerlendirilmesi (n=180)

	CA	BPH	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Atrofi	10 (%32,3)	61 (%40,9)	71 (%39,4)	10,485
Adenozis	12 (%38,7)	37 (%24,8)	49 (%27,2)	10,175
Bazal hücre hiperplazisi	3 (%9,67)	28 (%18,8)	31(%28,4)	10,314
Stromal nodül	15 (%48,4)	19 (%12,8)	34 (%18,9)	10,001**
Granülom	5 (%16,1)	12 (%8,1)	17 (%9,4)	20,178
Müsinoz metaplazi	5 (%16,1)	12 (%8,1)	17 (%9,4)	20,178

¹Continuity (Yates) Düzeltmesi, ²Fisher's Exact Test, **p<0,01, CA: Kanseri, BPH: Benign prostat hiperplazisi

Sonuç olarak; PIN ve stromal nodül varlığı insidental prostatik adenokarsinoma daha sık eşlik etmektedir. TUR-P materyallerinde PIN ve stromal nodül varlığı patoloğu uyarıcı ve kalan materyalin tamamını alarak değerlendirme yönünde yol gösterici olmalıdır. Bununla birlikte daha kesin sonuçlar için klinik ve moleküler patolojiyi içeren daha geniş olgu serileriyle mevcut durumun sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmadı, Hasta Onayı: Hasta onayına gerek duyulmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Dizayn: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Veri Toplama veya İşleme: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Analiz veya Yorumlama: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Literatür Arama: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç, Yazan: Ayşe Nur İhvan, Caner Ediz, Nermin Koç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Jones JS, Follis HW, Johnson JR. Probability of finding T1 a and T1b (incidental) prostate cancer during TURP has decreased in the PSA era. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:57-60.
2. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd edition. Chapter 8:2014. p.269
3. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256-269.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236.
5. Delongchamps NB, Roza Gustavo, Chandan V, et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol*. 2008;179:1736-1740.
6. Karakiewicz PI, Benayoun S, Begin LR, et al. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Int J Clin Pract* 2007;61:425-430.
7. Nickel JC, True LD, Krieger JN, et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001;87:797-805.
8. Fowke JH, Motley SS, Barocas DA, et al. The associations between statin use and prostate cancer screening, prostate size, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22:417-426.
9. Chornokur G, Han G, Tanner R, et al. High grade prostate intraepithelial neoplasia (PIN) is a PSA-independent risk factor for prostate cancer. In African American men: results from a pilot study. *Cancer Lett* 2013;331:154-157.
10. Lee MC, Moussa AS, Yu C, et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for subsequent prostate cancer. *J Urol* 2010;184:1958-1962.
11. Sakr WA, Partin AW. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001;57:115-120.
12. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd edition. Chapter 8: 2014.
13. Guo JH, Zhou J, Zhao Y, et al. Normal peripheral prostate stromal cells stimulate prostate cancer development: roles of c-kit signal. *Am J Transl Res* 2015;7:502-512.
14. Billis A. Prostatic atrophy. Clinicopathological significance. *Int Braz J Urol* 2010;36: 401-409.