



Ayırıcı tanıda prostatın küçük hücreli karsinomu: Olgu sunumu*

Small cell carcinoma of the prostate in differential diagnosis - A case report

Münire DURMAZ¹, Fahriye KILINÇ¹, İbrahim BULDU², Halil KIYICI¹, Bilal ARIK³

¹ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mevlana University, Konya, Turkey

² Department of Urology, Faculty of Medicine, Mevlana University, Konya, Turkey

³ Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mevlana University, Konya, Turkey

* Ayırıcı tanıda prostatın küçük hücreli karsinomu 24. Ulusal Patoloji Kongresinde, (19-23 Kasım 2014, Trabzon) poster olarak sunulmuştur.

ÖZ

Ekstrapulmoner küçük hücreli karsinomlar nadir, agresif seyirli ve sık metastaz yapan malign neoplazilerdir. Bu tümörler başlıca üst solunum yolu, özefagus ve ürogenital sistemde ortaya çıkar. Küçük hücreli prostat karsinomları tüm prostat kanserleri içinde %1'den daha az orandadır. Bunlar, daha önceden prostatik adenokarsinom tanısı almış ve androjen deprivasyon tedavisi uygulanan hastalarda da gelişebilir. Prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyonu yakalamak ve saf küçük hücreli karsinomu kötü diferansiyasyonlu adenokarsinomdan ayırt etmek önemlidir. Bu yazıda, 3 yıl önce prostat adenokarsinomu tanısı almış, androjen deprivasyon tedavisi uygulanmış küçük hücreli prostat karsinomu olgusu, ayırıcı tanı kriterleri, önemli histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri, tedavi ve prognozu açısından literatür bilgileri eşliğinde sunulmaktadır.

Keywords: Ekstrapulmoner, küçük hücreli karsinom, prostat

GİRİŞ

Prostatın küçük hücreli nöroendokrin karsinomu ilk kez 1977'de Wenk ve arkadaşları tarafından tanımlanan nadir tiptir (1). Ekstrapulmoner bölgede ortaya çıkan küçük hücreli karsinom olgularının yaklaşık %10'u prostatta lokalizedir (2). Hastaların ortalama yaşı 65'tir (3,4). En yaygın semptom alt üriner sistem semptomları ve akut üriner retansiyon bulgularıdır. Bazı olgularda ilk bulgu ağrı ve paraneoplastik sendromlar olabilir (4). Prostatik malign nöroendokrin hücreler ektoptik peptitler, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kalsitonin üretmeye eğilimlidir, bunlar sıklıkla serumda tespit edilir (5). Bu

ABSTRACT

Extrapulmonary small cell carcinomas are rare, aggressive malignant neoplasms with frequent metastases. These tumors mainly occur in the upper respiratory tract, esophagus and urogenital system. Small cell carcinomas of the prostate constitute less than 1% percentage of all prostate cancers. They can also develop in patients with previously diagnosed prostatic adenocarcinoma and treated with androgen deprivation therapy. It is important to detect neuroendocrine differentiation and distinguish pure small cell carcinoma from poorly differentiated acinar adenocarcinoma. In this article, a case of prostatic small cell carcinoma that applied to androgen deprivation therapy because of a former diagnosis of prostatic adenocarcinoma three years ago, is presented with associated differential diagnosis, major histopathologic and immunohistochemical features, treatment and the prognosis and literature knowledge.

Anahtar Kelimeler: Extrapulmonary, small cell carcinoma, prostate

tümörler karaciğer dahil viseral organlara, akciğerlere, kemik, santral sinir sistemi, perikard ve bölgesel pelvik lenf nodlarına metastaz potansiyeline sahiptir (3,5). Lokal tümör infiltrasyonu ile rektum ve mesane tutulumu oluşabilir (5). Prognoz kötüdür, literatürde tam remisyon başarılabilen birkaç olgu bildirilmiştir (4). Bu tümörler morfolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer (3). Orijini konusunda çeşitli teoriler vardır; daha önce prostat adenokarsinomu tanısı almış hastalarda adenokarsinom hücrelerinin transformasyonu ya da nöroendokrin hücrelerin antiandrojen tedaviye bağlı proliferasyonu, bazı hastalarda radyoterapi sonrası nöroendokrin diferansiyasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir (6-8).

Yazışma Adresi/Correspondence: Fahriye KILINÇ

Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Telefon/Tel: +90 505 6406455 • E-posta/E-mail: drfahriyek@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2015 • **Kabul Ediliş Tarihi/Accepted:** 10.07.2015

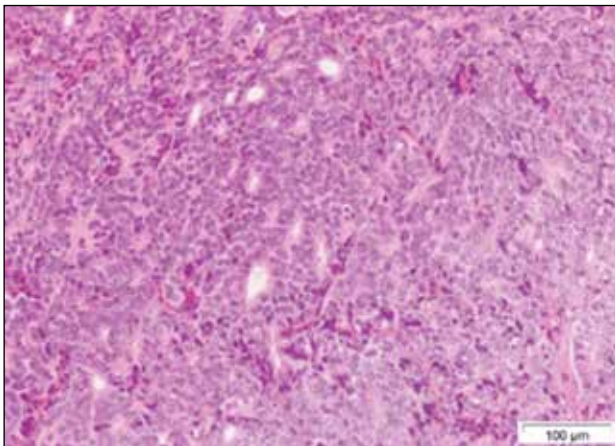
Tanı için en sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçler; nöron spesifik enolaz (NSE), kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1)'dir (5).

OLGU SUNUMU

Altmış yedi yaşındaki erkek hastaya dış merkezde 2011 yılında prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği nedeniyle transrektal prostat iğne biyopsisi yapılarak Gleason skoru 4 + 3 olan prostatik adenokarsinom tanısı konulmuştur. Bu esnada yapılan tüm vücut kemik taramasında yaygın kemik metastazı olması nedeniyle de bilateral orşiektomi ile birlikte günlük 100 mg siproteron asetat (oral) tedavisi ve aylık 4 mg zoledronik asit (IV) tedavisi verilmiştir. Takiplerde artan alt üriner sistem yakınmaları nedeniyle hastaya trans üretral rezeksiyon (TUR) prostatektomi yapılmıştır. Bu operasyonun sonucunda patolojisi Gleason skoru 5 + 3 prostatik adenokarsinom olarak raporlanmıştır (Resim 1).

Hasta mevcut tedavi sürecinde iken yan ağrısı, artmış alt üriner sistem yakınmaları ve hematüri yakınması ile kliniğimize başvurmuştur. Yapılan tetkiklerinde bilateral grade 1-2 üreterohidronefroz ve böbrek fonksiyonlarında bozulma (kreatinin değeri= 1.5 mg/dL) tespit edilmiştir, dış merkezde hastaya bilateral nefrostomi tüpü takılması işlemi ve merkezimizde hematüriyi durdurmak amaçlı prostattan mesaneye uzanım gösteren kitlesel lezyona TUR işlemi yapılmıştır.

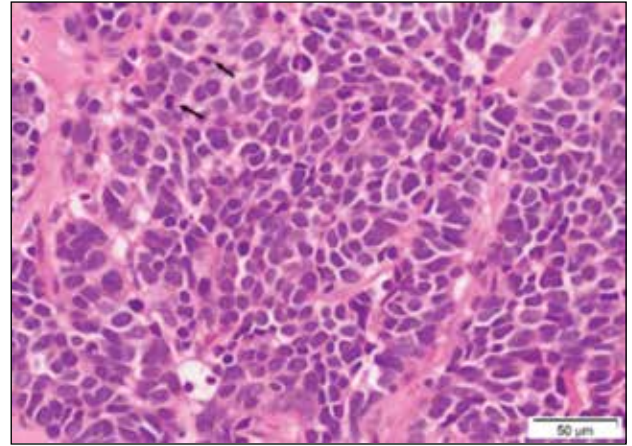
TUR materyalinin histopatolojik incelemesinde; hemotoksilen-eozin kesitlerinde solid, trabeküler, difüz büyüme paterni gösteren neoplastik gelişim izlendi. Neoplazinin monomorfik hiperkromatik, tuz-biber görünümünde kromatine sahip çekirdek içeren, dar sitoplazmalı küçük yuvarlak ya da fusiform hücrelerden oluştuğu görüldü. Yer yer psödorozet formasyonu, geniş berrak ve vakuole sitoplazmalı hücreler, kras artefaktı içeren alanlar ve yaygın nekroz sahaları mevcuttu. Yüksek mitotik aktivite (10 BBA da > 70) saptandı (Resim 2). İmmünohis-



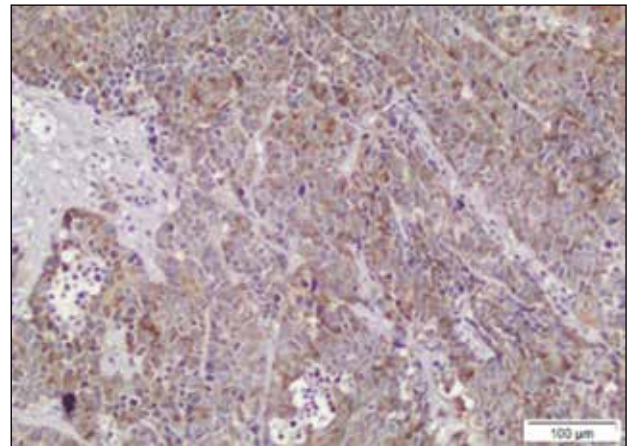
Resim 1. Gleasonpatern 5 adenokarsinom (H&E, 200x).

tokimyasal incelemede tümör hücrelerinde kromogranin (+), TTF-1 (+), NSE (+), sinaptofizin (+), sitokeratin7 (+), sitokeratin20 (-), PSA (-)'ti. Bu bulgularla hastaya küçük hücreli karsinom tanısı kondu (Resim 3,4).

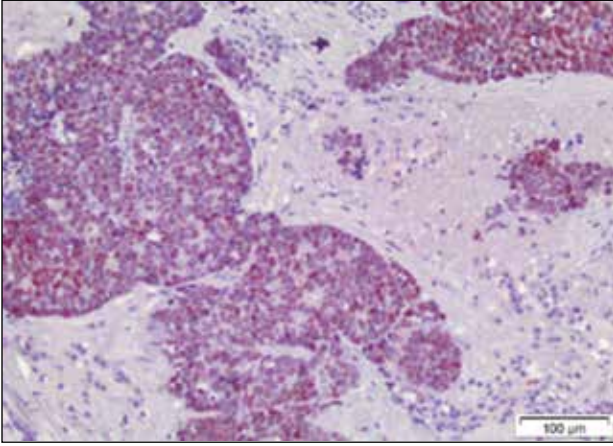
Mevcut androjen deprivasyon tedavisi altında PSA değeri 357 ng/mL ve total testosteron değeri ise 0.3 ng/mL olan hasta kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri tanısıyla sistemik kemoterapi amaçlı olarak dış merkeze sevk edilmiştir. Hastaya dış merkezde mevcut siproteron asetat tedavisine ek olarak bir seans 80 mg dosetaksel (IV) tedavisi uygulanmıştır. Tedavi altında hastanın klinik seyrinde hızlı bir kötüleşme olmuş ve lomber vertebralar ve karaciğerde multipl metastatik lezyonlar ile paraaortik ve iliak bölgede multipl lenfadenopati gelişmiştir. Abdominopelvik bilgisayarlı tomografide prostat tümör nedeniyle heterojen görünümde izlenmiştir, üriner obstrüksiyona bağlı olarak her iki böbrekte pelvikalisiyel sistemde ektazi görülmüştür (Resim 5,6). Hasta küçük hücreli karsinom tanısı konulduktan 9 ay sonra pulmoner emboliye sekonder eks olmuştur.



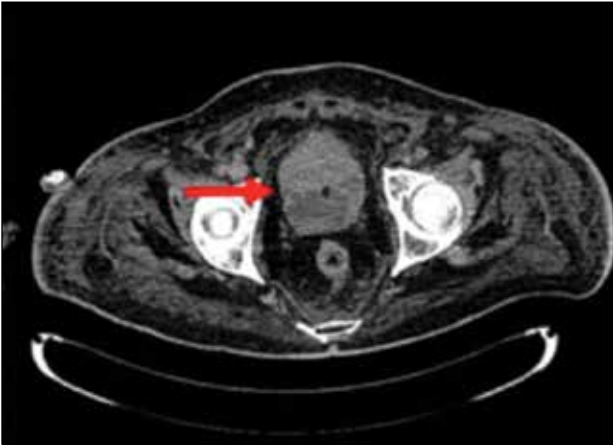
Resim 2. Küçük hücreli karsinom (oklar mitozu göstermektedir) (H&E, 400x).



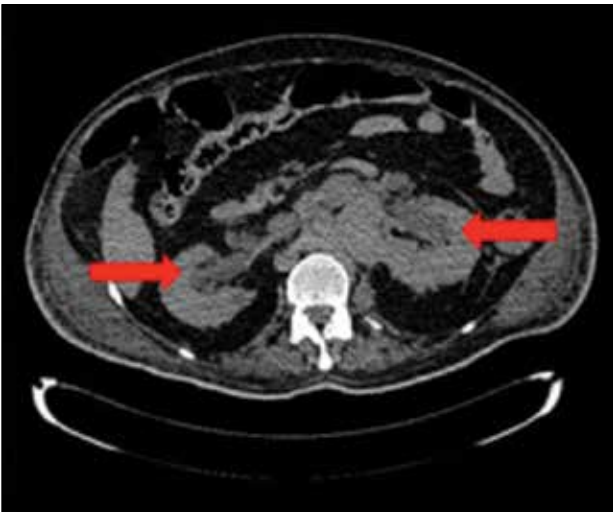
Resim 3. Tümör hücrelerinde kromogranin pozitifliği (200x).



Resim 4. Tümör hücrelerinde TTF-1 pozitifliği (200x).



Resim 5. Bilgisayarlı tomografide prostat glandı heterojen görünümündedir (ok prostat glandını göstermektedir).



Resim 6. Bilgisayarlı tomografide her iki böbrekte pelvikaliyektazi (oklar) izlenmektedir.

TARTIŞMA

Prostat küçük hücreli karsinomlarının bugüne kadar orijini belirlenememiştir (5,6). Bazal progenitor hücrelerle benzerliklerinin olması (p63 ve c-kit pozitifliği) multi potansiyel progenitörlerin transformasyonunu akla getirmektedir. Genetik olarak fare modellerinde yapılan başka çalışmalarda bu tümörlerin orijini olarak normal prostatik nöroendokrin hücrelerin transformasyonu öne sürülmüştür (6). Prostatta bazal ve sekretuar hücrelerin yanı sıra üçüncü hücre tipi olarak nöroendokrin hücreler bulunur, bunlar normal prostatik dokuda bulunan nöronlarla benzer morfolojik ve fonksiyonel özellikleri paylaşır (9). Nöroendokrin hücreler epitelyal bazal ve luminal hücreler arasında dağınık yerleşmiştir. Nöronal hücrelere kıyasla dentritik uzantıları vardır ve kromogranin, sinaptofizin, CD56 gibi çeşitli nöroendokrin belirteçleri eksprese eder. Bu tümörlerin orijininde adenokarsinomun transformasyonu da düşünülmektedir (6). Hastaların çoğunda asiner adenokarsinom nedeniyle hormonal tedavi hikayesi vardır (7,10). Prostatta bulunan nöroendokrin hücrelerin androjen reseptörü bulunmadığı için androjen ablasyon tedavisine cevapta doğal nöroendokrin hücrelerin proliferasyonu ile bu paternin geliştiği düşünülür (7). Bizim olgumuz da orşiektomi ameliyatı olmuş ve antiandrojenik tedavi almıştır. Bazı çalışmalarda radyoterapinin de prostat kanserinde nöroendokrin diferansiyasyonu tetiklediği bildirilmiştir (8).

Hastaların yaklaşık %50'sinde küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom mikst olarak bulunur (8,10). Küçük hücreli karsinom belirginleştikçe serum PSA seviyesi düşer ve tespit edilemeyebilir (10). Brownback ve arkadaşları 5 olgudan oluşan seride 2 olguda PSA yüksekliği tespit etmişlerdir (7). PSA yüksekliği üriner trakt retansiyonuna ve üretral kateter uygulamasına bağlı olabilir (4). Bizim olgumuzda da PSA seviyesi yüksektir. PSA seviyesi prostatın malign olmayan komponentinin artışı ve aktivitesini yansıtmaktadır (5).

Saf küçük hücreli karsinomlar yani hiç adenokarsinom komponenti içermeyen tümörler oldukça nadir görülür (4). Abbas ve arkadaşları prostattan kaynaklanan 130 küçük hücreli karsinom olgusunun %52'sinde saf küçük hücreli karsinom bildirmişlerdir (11). Histolojik bulgular prostat dışında görülen küçük hücreli karsinomlarla aynıdır. Kötü diferansiyasyon asiner adenokarsinom (Gleason 5) dan ayırt etmek önemlidir, çünkü gland oluşturmadan, santral nekroz içeren solid patern görülmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar tanı ve ayırıcı tanı yardımcı olabilir. Küçük hücreli karsinomların çoğu, bizim olgumuzda olduğu gibi prostat belirteçleri ile (PSA, PSAP ve P501S) reaksiyon göstermez, nadir olgularda fokal pozitiflik olabilir, fakat kötü diferansiyasyon adenokarsinomlar difüz

pozitifdir. Konvansiyonel asiner adenokarsinomlarda nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonu görülebilir. TTF-1 küçük hücreli karsinomların yaklaşık yarısında pozitifdir, kötü diferansiye adenokarsinomda negatifdir (2). TTF-1 küçük hücreli akciğer karsinomu için spesifik bir belirteç olmamakla birlikte akciğer dışı küçük hücreli karsinomlardan akciğerin küçük hücreli karsinomunu ayırt etmede yardımcı olabilir. Bir çalışmada akciğer küçük hücreli karsinomlu 28 olgunun 27 (%96)'sinde TTF-1 ekspresyonu tespit edilmiştir (12). Gastrointestinal, uterin serviks, tiroid, pankreas, prostat ve mesanenin dahil olduğu çeşitli organlarda yapılan başka bir çalışmada nöroendokrin tümörlerde TTF-1 ekspresyonu değerlendirilmiş akciğer dışı küçük hücreli karsinomlarda ekspresyon oranı %44 olarak bulunmuştur (13). CD56 küçük hücreli karsinom için en sensitif belirteçtir. Tanı verilirken ışık mikroskopik morfoloji ve immünohistokimyasal profil birlikte değerlendirilmelidir (2).

Küçük hücreli prostat karsinomu için halen belirli bir tedavi yöntemi yoktur. Prostata sınırlı tümörlerde radikal prostatektomi uygulanabilir (4). Hormonal tedavinin rolü tartışmalıdır. Adenokarsinom birlikteliği durumunda hormonal tedavi (orşiektomi, gonadotropin salgılatıcı agonistler veya antiandrojenler) kullanılabilir (5). Saf küçük hücreli karsinomlarda, prostatik nöroendokrin hücreler androjen reseptörü içermediği için hormonal tedavi önerilmez (4,5). Akciğerin küçük hücreli karsinomlarında kullanılan etoposid, sisleptin ve vinkristin kemoterapötik olarak uygulanabilir (7). Bizim olgumuza 1 seans 80 mg dozetaksel intravenöz (IV) tedavisi verilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapi lokal hastalıkta kür sağlayabilir (3). Radyasyon tedavisinin rolü palyatifdir, beyin ve kemik metastazlarının komplikasyonları gibi lokal semptomları kontrol etmede yararlı olabilir (5).

Küçük hücreli prostat karsinomunda ortalama survi 1 yıldan azdır (10). Hastalar sıklıkla tanı sırasında metastatik dönemdedir (7). Saf küçük hücreli karsinom ile mikstglandüler ve küçük hücreli karsinom arasında prognoz açısından fark yoktur (10).

Sonuç olarak prostatın nöroendokrin karsinomları kötü prognozlu agresif tümörlerdir. Daha önce adenokarsinom tanısı almış ve antiandrojen tedavisi uygulanan hastalarda gelişebilir. Prostat kanserinde nöroendokrin diferansiasyonu anlamak ve etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wenk RE, Bhagavan BS, Levy R, Miller D, Weisburger W. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 1977;40(2):773-8.
2. Furtado P, Lima MV, Nogueira C, Franco M, Tavora F. Review of small cell carcinomas of the prostate. *Prostate Cancer* 2011;2011:543272. doi: 10.1155/2011/543272.
3. Demirtaş A, Sahin N, Oztürk F, Akıncal EC, Demirtaş T, Ekmekçiöğlü O, et al. Small cell prostate carcinoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Urol* 2013;2013:387931.
4. Albisinni S, De Nunzio C, Tubaro A. Puresmall cell carcinoma of the prostate: A rare tumor. *Indian J Urol* 2012;28(1):89-91.
5. Capizzello A, Peponi E, Simou N, Ntaskagiannis D, Tasiou I, Kamina S, et al. Puresmall cell carcinoma of the prostate: a case report and literature review. *Case Rep Oncol* 2011;4(1):88-95.
6. Terry S, Beltran H. The many faces of neuro endocrine differentiation in prostate cancer progression. *Front Oncol* 2014;4:60.
7. Brownback KR, Renzulli J, Delellis R, Myers JR. Small-cell prostate carcinoma: A retrospective analysis of five new lyreported cases. *Indian J Urol* 2009;25(2):259-63.
8. Komiya A, Yasuda K, Nozaki T, Fujiuchi Y, Hayashi SI, Fuse H. Small cell carcinoma of the prostate after high-dose-rate brachytherapy for low-risk prostatic adeno carcinoma. *Oncol Lett* 2013;5(1):53-6.
9. Alberti C. Neuro endocrine differentiation in prostate carcinoma: focusing on its pathophy siologic mechanisms and pathological features. *G Chir* 2010;31(11-12):568-74.
10. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *World Health Organization Classification of Tumors, Pathologyand Genetics of Tumors of the Urinary Systemand Male Genital Organs*. Lyon, France, IARC Press, 2004.
11. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;46(5):617-30.
12. Ordóñez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24(9):1217-23.
13. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD, et al. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extra pulmonary small cell carcinomas but not in other extra pulmonary neuro endocrine tumors. *Mod Pathol* 2000;13(3):238-42.

How to cite:

Durmaz M, Kılınc F, Buldu İ, Kıyıcı H, Arık B. Small cell carcinoma of the prostate in differential diagnosis - A case report. *Gaziantep Med J* 2016;22(3):160-163.