

# BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ, PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ VE ADENOKARSİNOMLARDA PSA ANALİZİ<sup>(x)</sup>

Gonca Gülten ATAÇ, Kutsal YÖRÜKOĞLU, Fatih KUYUCUOĞLU, Oya GÖRE

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

*Prostat spesifik antijen (PSA), benign ve malign prostat epitel hücreleri tarafından üretilen organ spesifik bir antijendir. Bu çalışmada 13 cerrahi materyalde premalign ve malign prostat dokularında PSA immünoaktivitesi değerlendirildi. PSA ile prostat hiperplazisi (BPH), prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve prostat adenokarsinomu arasındaki bağlantılar üzerinde duruldu. Sonuçlarımız, PIN'nin preneoplastik bir hastalık olduğunu ve Gleason skorlamasının tümör diferansiyasyonunu yansıttığını düşündürdü.*

**Anahtar sözcükler:** Prostat spesifik antijen, benign prostat hiperplazisi, prostatik intraepitelyal neoplazi, prostat adenokarsinomu

## SUMMARY

*Prostate specific antigen (PSA) is an organ specific antigen which is produced by both benign and malignant prostatic epithelial cells. Immunoreactivity of PSA in normal, premalignant and malignant prostate tissue was evaluated in 13 surgical specimens. This article focuses on the relationship between PSA and the pathologic entities of prostatic hyperplasia (BPH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostatic adenocarcinoma. Our results suggest that PIN is a preneoplastic disease and that the tumor differentiation is reflected by the Gleason score.*

**Key words:** Prostate specific antigen, benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, prostatic adenocarcinoma

Prostat spesifik antijeni (PSA) 1979'da Wang ve arkadaşlarınca tanımlanan, benign ve malign prostatik epitel hücrelerince üretilen ve seminal sıvıya salınan, 36.000 Dalton molekül ağırlığında organ spesifik bir proteazdır. Fizyolojik fonksiyonu seminal koagulumun eritilmesidir (1,2). Son yıllarda benign ve malign prostat dokusundaki PSA immünoaktivitesi dikkatle incelenmektedir. Bu çalışmada da normal ve malign prostat dokusu ile günümüzde ma-

lign potansiyele sahip olduğu kabul edilen prostatik intraepitelyal neoplazilerde (PIN) immunohistokimyasal PSA boyanma şiddeti ve dağılımı incelenerek, PSA immünoaktivitesinin prognostik değeri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

13 olguya ait radikal prostatektomi materyaline ait hematoksilen eozin ile boyalı kesitlerde normal alanlar yanısıra, belirtilen kriterlere göre (3,4) değerlendirilerek PIN (Derece I, II, III) ve farklı Gleason paterni

(x). XI. Ulusal Patoloji Kongresi, 5-9 Ekim 1994 Kuşadası'nda poster olarak sunulmuştur.

gösteren karsinom alanları içerenler seçildi. Bu kesitlere alkalin fosfataz-antialkalin fosfataz yöntemi ile PSA uygulandı.

Sonuçta boyanma şiddeti, değişik morfolojik özellikteki alanlarda hücrelerde, +,++,+++ olarak ve boyanma yaygınlığı (%) olarak değerlendirildi. Her olguda izlenen birden fazla morfolojik patern, ayrı ayrı değerlendirmeye alındı.

### BULGULAR

13 olguya ait prostatektomi materyalinde 10 normal prostat alanı (%33), 9 PIN alanı (%30) ve 11 adenokarsinom alanı (%36)

olmak üzere toplam 30 alan değerlendirilmiş, normal prostat bezlerinde %50-100 oranında PSA pozitifliği görülmüştür. Glandüler hücreler (3+) yoğunluğunda boyanma gösterirken, kübik ve yassı glandüler hücreler daha az yoğunlukta ve yaygınlıkta boyanmışlardır. PIN ve karsinom alanlarında ise derece ve Gleason skorlarına göre saptanan boyanma şiddeti ve yüzdesi Tablo I'de gösterilmiştir. Ayrıca nöroendokrin karsinomi özelliğindeki üç olguya ait seçilen preparatlarda düşük oranlarda boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı saptanmıştır (Şekil 1,2,3).

Tablo I. BPH, PIN ve adenokarsinomlarda PSA ile boyanma şiddeti ve yüzdeleri

Histopatolojik Tanı	Alan Sayısı	Boyanma Şiddeti	Boyanma Yüzdesi
Normal	10	++/+++	%50-100
PIN I	4	+/+/+++	%100
PIN II	1	++	%100
PINIII	4	0/+	%0-100 (x)
Adenokarsinom			
Gleason I	1	++/+++	%100
Gleason II	1	++/+++	%100
Gleason III	1	+/++	%95
Gleason IV	2	+/++	%70-80
Gleason V	3	+/++	%70-95
Nöroendokrin Differansiasyon Gösteren Karsinom	3	0/+	%0-95 (xx)

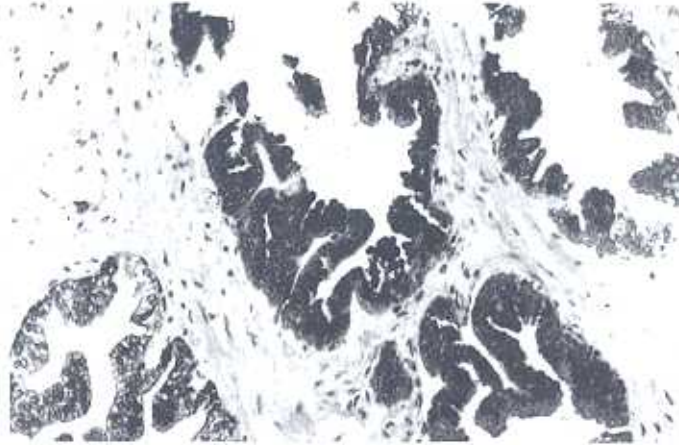
x: 4 olgunun üçünde %100 hücrede + boyanma görülürken, bir olguda ise hiç boyanma olmamıştır.

xx: 3 olgunun birinde %95 hücrede, birinde %70 hücrede + boyanma görülürken birinde ise hiç boyanma olmamıştır.

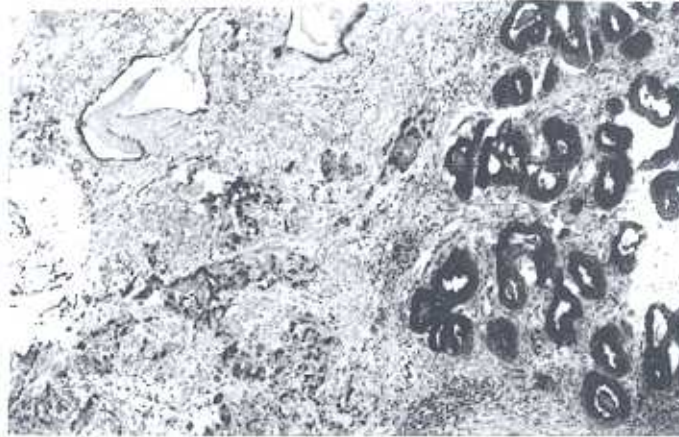




Şekil 1. Benign prostat hiperplazisi alanlarında PSA boyanma paterni



Şekil 2. Prostatik intraepitelial neoplazi alanlarında PSA boyanma paterni



Şekil 3. Normal ve Gleason 4 paterninde adenokarsinom alanlarında PSA boyanma paterni

## TARTIŞMA

PSA'nın izolasyonunu takiben prostat ve prostat dışı dokuların PSA yönünden immunohistokimyasal analizi yapılmıştır (1).

Genel olarak normal prostat dokusunda prostatik asiner ve duktal epitelde PSA ile uniform bir boyanma görülür ve boyanma sitoplazmanın apikal kısmına doğru yoğunlaşma gösterir. Intraluminal sekresyonlar ve corpora amyacea'ların yüzeyi de PSA ile pozitif boyanır. Transizyonel epitel, stromal hücreler ve bazal hücreler ise PSA ile immunoreaktivite göstermezler (5). Prostat dışındaki hiçbir organ ya da dokuda PSA'ine karşı reaktivitenin olmadığını bildiren yayımlar olduğu gibi son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da nonprostatik dokularda da çapraz boyanma reaksiyonu bildirilmiştir (2,6). Normal prostat dokusunda PSA ve prostatik asid fosfataz immunoreaktivitesi, prostat kanserlerine oranla daha yoğun ve homojendir (7,8).

İleri yaşlarda artan sıklıkta görülen benign prostat hiperplazisi (BPH)'inde PSA düzeylerinde artış görülmektedir.

Klinik olarak BPH'lı hastaların serumlarında PSA düzeyleri ölçülerek PSA ve epitelial ağırlık arasında çok iyi bir bağlantı bulunmuştur (2). Ancak aynı korelasyon, PSA ve prostat boyutu arasında söz konusu değildir. Immunohistokimyasal tetkikler ve insitu hibridizasyon çalışmaları, hücresel düzeyde benign hücrelerde malign prostat hücrelerinden daha büyük oranlarda PSA varlığını

göstermiştir. Ancak prostat kanseri, BPH ve normal prostatın her 1 gram dokuda benzer miktarda PSA içerdiği ortaya konmuştur ve bu da prostat kanserindeki epitelial hücre yoğunluğundaki artışa bağlanmıştır (1).

Prostat kanserli hastalardaki PSA'nın normal prostat dokusundakiyle immunolojik olarak aynı, biyokimyasal olarak da benzer olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu da bu antijenin prostat kanserinin saptanmasındaki potansiyel önemini ortaya koymuştur. Prostat karsinomları, kökeni bilinmeyen yaygın karsinomatozis olgularının yalnızca %2'sinden sorumluysa da, özellikle erkeklerde kemik iliği ve lenf nodu metastazı yapan adenokarsinomların ayırıcı tanısında sıklıkla düşünülmelidir. Aynı şekilde prostat ve komşu dokularını tutan tümörlerin histolojik sınıflandırılması sık karşılaşılan bir problemdir (6).

Yapılan bir çalışmada PSA için yanlış pozitif sonuç saptanamazken, bazı serilerde mesane adenokarsinomlarında ve urakus tümörlerinde de prostatik markırlara karşı reaktivite olduğu bildirilmiştir (2). En çok çapraz reaktivite ise mesane, periüretal bezler ve kolon gibi kloakadan köken alan organ tümörlerinde görülmektedir (5).

Normalde PSA sekresyonu yapan prostatik asinüslerin döşeyici epiteli, kapiller damarlardan ve lenfatiklerden sağlam bir bazal hücre tabakası ve bazal membran ile ayrılmıştır. Oldukça az miktarda PSA, sistemik dolaşıma karışabilir. Serum PSA'sında artış ancak normal prostatik



yapının bozulmasıyla söz konusu olabilir. Ayrıca prostat kansinomlarında stromaya infiltrasyon gösteren ve kör sonlanan gland yapıları oluşturan malign hücrelerin salgıladığı PSA'ni de tamamen dolaşıma karıştırmaktadır (1).

PIN normal olarak iki tabakalı prostatik epitelin anaplazisi ve proliferasyonu ile karakterlidir. Displazide prostatik duktus ve asinuslarını döşeyen epitelde invaziv kanserdekine benzer nükleer anormallikler görülmektedir. Bazal tabakanın yıkımı invaziv karsinoma komşu asinuslarda oldukça sık görülmektedir. Bu bulgular prostat kanserinde erken invazyonun bazal tabaka yıkımı ile karakterli olduğunu düşündürmekte ve invazyon çoğunlukla yüksek gradeli PIN'lerle birliktelik göstermektedir. Bu gözlemlerde PIN'nin karsinoma prekürsör bir lezyon olduğunu düşündürmektedir (9). Ayrıca PSA düzeyleri ilk ölçümde 4, ong/ml'den yüksek bulunan PIN'li kişilerde tekrarlayan biyopsilerde invaziv karsinom bulunuşu, PIN ve yüksek PSA konsantrasyonlarına sahip erkeklere mutlaka tekrar biyopsi yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur (1).

Mc Neal ve arkadaşları (10) PIN'lerde PSA için displazi derecesinin artmasıyla orantılı boyanmada azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu da PIN ve prostat adenokarsinomlarının bazı formları arasındaki bağlantıyı düşündürmektedir (5,10). Ayrıca lektinlerle de displazi alanlarında azalmış bağlanma gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda incelenen 9 farklı PIN alanında da literatürdekine benzer sonuçlar elde edilmiştir. PIN I alanlarında %100 hücrede +/+ /+++ şeklinde boyanma şiddeti saptanırken, PINIII alanlarında %0-100 hücrede düşük şiddette (0/+) boyanma gözlenmiştir.

Ellis ve arkadaşlarının (1) çalışmalarında derece I ve III arası tümörlerde derece IV tümörlerden daha çok tümör hücresinde ve daha diffüz olarak PSA boyanması gösterilmiştir. Yine bu çalışmada Grade I ve Grade II-III tümörler arasında PSA ve PAP arasında boyanma yoğunluğunda ve yaygınlığında belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Ancak genelleştirmek gerekirse, ortalama olarak PSA, PAP'dan daha yoğun ve yaygın boyanmaktadır (12).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki sonuçlara paralel olarak Gleason skoru yükseldikçe boyanma yüzdesinde ve şiddetinde belirgin azalma saptanmıştır (Tablo I). Bu immunoreaktivite kaybı nöroendokrin differansiasyon gösteren karsinom alanlarında da belirgin olmuştur.

Sonuç olarak, bulgularımız PIN'in preneoplastik kapasiteye sahip olduğunu ve Gleason skorlamasının tümör differansiasyonunu yansıttığı görüşünü destekler niteliktedir. Ancak PSA immunoreaktivitesinin prognostik değerini belirleyebilmek için görüntü analizine dayalı kantitatif çalışmalar ile diğer patolojik prognostik faktörlerin (evre, derece, cerrahi sınır, lenf düğümü metastazı gibi) karşılaştırması gerekmektedir -

tedir.

## KAYNAKLAR

1. Ellis WJ, Brawer MK. PSA in Benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. *Urologic Clinics of North America*. 1993; 20 (4): 621-625.
2. Pontes JE. Biological Markers in Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 1983; 130: 1037-1044.
3. Brawer MK. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: A Premalignant Lesion. *Hum Pathol* 1992; 23: 242-248.
4. Murphy WM. *Urological pathology*. Philadelphia. W.B. Sanders Company, 1989; 170-174.
5. Epstein JI. PSA and PAP as Immunohistochemical Markers in Prostate Cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1993; 20 (4): 757-770.
6. Nadji M, Tabei SZ, Castro A. Prostatic Specific Antigen. An Immunohistologic Marker for Prostatic Neoplasms. *Cancer*. 1981; 48: 1229-1232.
7. Sheuchuck MM, Romas NA, Ying P, et al. Acid Phosphatase Localization in Prostatic Carcinoma. *Cancer*. 1983; 52: 1642-1646.
8. Jobbis AC, Vries GPD, Anhoit RRH, et al. Demonstration of the Prostatic Origin of Metastases. *Cancer*. 1978; 41: 1788-1793.
9. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Early Invasion in Prostate Cancer. *Cancer*. 1987; 59: 788-794.
10. Mc Neal JE, Alroy J, Leav I, Redwine EA, et al. Immunohistochemical Evidence for Impaired Cell Differentiation in the Premalignant phase of Prostate Carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 23-32.
11. Mc Neal JE, Leav I, et al. Differential Lectin Staining of Central and Peripheral Zones of the Prostate and Alterations in Dysplasia. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 41-48.
12. Ellis DW, Leffers S, Davies JS. Multiple Immunoperoxidase Markers in Benign, Hyperplasia and Adenocarcinoma of the Prostate. *Am J Clin Pathol* 81: 279-84.