

PROSTAT İĞNE BİYOPSİLERİNDE PERİNÖRAL İNVAZYON, MÜSİNÖZ FİBROPLAZİ VE GLOMERÜLASYONUN TANISAL ÖNEMİ VE GÖRÜLME SIKLIĞI

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE AND INCIDENCE OF PERINEURAL INVASION, MUCINOUS FIBROPLASIA AND GLOMERULATION IN PROSTATE NEEDLE BIOPSY

TUNA E.B.*, ÖZKAL S.*, YÖRÜKOĞLU K.*, MUNGAN M.U.***, CANDA E.***, KIRKALI Z.**

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, prostat iğne biyopsilerinde, glomerülasyon, müsinöz fibroplazi ve perinöral invazyonun tanısal önemi ile sıklığını saptamak, derece ve evre ile olan ilişkilerini belirlemektir.

1993-1999 yılları arasında yapılan 135 sekstant iğne biyopsi materyali yeniden değerlendirilerek kanser tanısı alan 83 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Bu olgularda perinöral invazyon, müsinöz fibroplazi ve glomerülasyon görülme sıklığı belirlenmiş ve klinik evre ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

Kanserli 83 iğne biyopsi materyalinin 13'ünde (%15.6) perinöral invazyon, 3'ünde (%3.6) müsinöz fibroplazi ve 6'sında (%7.2) glomerülasyon bulguları izlendi. Olguların %10'u Gleason skoru=4, %74'ü Gleason skoru=5-7 ve %16'sı Gleason skoru=8-10'dur. Klinik evreye göre olguların %15.3'ü cT1, %46.1'i cT2, %30.7'si cT3 ve %7.6'sı cT4'dür. Ortalama yaş 63.3 (65-74), ortalama izlem süresi 17.5 ay (6 gün-38 ay) dır. İstatistiksel olarak, perinöral invazyon, müsinöz fibroplazi ve glomerülasyon bulguları ile Gleason derecesi ve klinik evre arasında korelasyon saptanmamıştır.

Bu bulgular olgularımızın büyük kısmının yüksek derece ve ileri evrede olması sonucu olabilir. Glomerüler patern ve müsinöz fibroplazi ekstraprostatik yayılım ve yüksek dereceli kanserlerle ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat, perinöral invazyon, müsinöz fibroplazi, glomerülasyon

ABSTRACT

This study aimed to assess the diagnostic significance and incidence of perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations and to assess the association between Gleason score, clinical stage, and these morphological features on prostate needle biopsy.

Slides from 135-sextant needle biopsy specimen that were performed between 1993 and 1999 were reevaluated. The study included 83 sextant needle biopsy specimens diagnosed as prostatic adenocarcinoma. Statistical analysis was performed to test the correlation between the morphological features and Gleason score and clinical stage.

Thirteen (15.6%) of 83 needle biopsy specimens with cancer showed perineural invasion, 3 cases (3.6%) showed mucinous fibroplasia and 6 cases (7.2%) showed glomerulations features. Ten percent of the cases were Gleason score=4, 74% Gleason score=5-7, and 16% Gleason score=8-10. The distribution of the cases according to the clinical stage was cT1 (15.3%), cT2 (46.1%), cT3 (30.7%) and cT4 (7.6%). The mean age was 63.3 years (range 65 to 74). The mean follow-up was 17.5 months (range from 6 day to 38 month). There was no statistically correlation between Gleason score and clinical stage with perineural invasion, musinous fibroplasia and glomerulation features.

These finding may be the result of the majority of the cases being high grade and advanced stage. The glomerular pattern and musinous fibroplasia may be associated with higher-grade cancer and extraprostatic extension.

Key Words: Prostate, perineural invasion, mucinous fibroplasias, glomerulation

GİRİŞ

Prostat adenokarsinom (PK) tanısında karşılaşılan güçlükler, incelenen materyalin transüretal (TUR) ya da iğne biyopsisi olmasına göre değişir¹. Prostat iğne biyopsilerinde, kanserin tanısı, yapısal ve sitolojik özelliklerin birlikteliğine göre yapılır². İğne biyopsilerinde atrofik bezler

ve veziküla seminalis, yanlışlıkla kanser tanısı (overdiagnosis) alabileceği gibi kısıtlı miktardaki tümör varlığı da kanser tanısının atlanmasına (underdiagnosis) neden olabilmektedir. Atrofik bezler ve v. seminalise ek olarak Cowper bezi, ksantomlar, verumontanumun mukozal gland hiperplazisi, prostatik üretranın nefrojenik adeno-

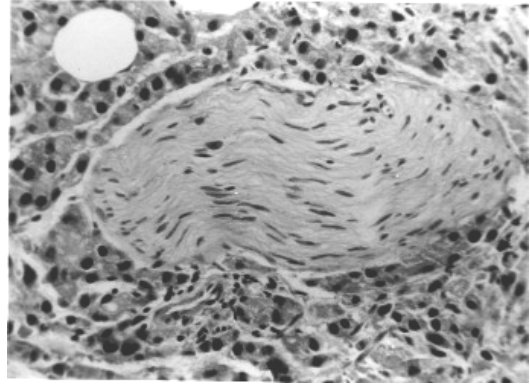
mu ve mezonefrik hiperplazi gibi çeşitli lezyonlar, iğne biyopsilerinde yanlışlıkla karsinom tanısı alabilir. Bunların kanserden ayırımında sitolojik ve yapısal özellikler yanı sıra çeşitli immünohistokimyasal boyamalar yardımcı olmaktadır. İğne biyopsilerinde kanser tanısı, infiltrasyon gösteren neoplastik glandların yapısal anormallikleri ve bu neoplastik epitelin sitolojik özelliklerine göre yapılır. Küçük glandlardaki nükleol belirginliği güven verici olsa da kanser tanısı için gerekli ve yeterli değildir. Ayırt edici diğer özellikler arasında, neoplastik glandların amfofilik sitoplazmalı olması, intraluminal sekresyonlar, kristalloidler ile mitoz yer alır. Tanı kriteri olarak bu özelliklerden sadece birine bağlı kalmaktan çok, sınırlı kanser tanısında, birden fazla bulgu kullanılmalıdır. İğne biyopsilerinde H&E boyalı kesitlerde kanser tanısında yardımcı kriterlere son zamanlarda üç özellik eklenmiştir. Bunlar glomerülasyon, müsinöz fibroplazi (MF) ve perinöral invazyon (PNİ)'dir¹.

Bu çalışmanın amacı, kanser tanısı vermede kritik önemi olan bu üç histopatolojik özelliği değerlendirmek, sıklığını ve bunların Gleason skoru ve klinik evre ile ilişkilerini saptamaktır.

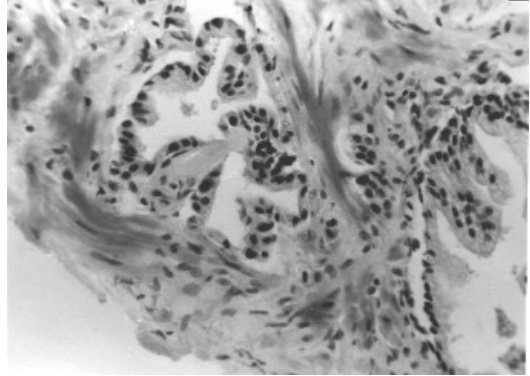
GEREÇ ve YÖNTEM

1993-1999 yılları arasında çeşitli nedenlerle iğne biyopsisi uygulanmış 135 olguya ait formalin fikse, parafine gömülü H&E boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak tekrar gözden geçirilmiştir. Tüm olgularda transrektal ultrasonografi eşliğinde 8 kadran biyopsi uygulanmış, her kadran biyopsisi ayrı bloklanmış ve her bloktan minimum 15 kesit alınmıştır. Bunların 83'ünde kanser tanısı doğrulanmış ve çalışma kapsamına alınmıştır. Bu olguların yaş aralığı 65-77'dir (Ortalama yaş=63.3 dür). Her bir olguya ait tüm kesitler 2 patolog tarafından ayrı ayrı (KY ve BT) yeniden gözden geçirilmiştir. Bu olgular PNİ, MF ve glomerülasyon açısından değerlendirilmiştir. PNİ, MF ve glomerülasyon (Resim 1-3) olan olgular iki gözlemci tarafından birlikte tekrar değerlendirilmiş ve uygun olmayan olgular negatif olarak değerlendirilmiştir. Glomerülasyon bulgusu gösteren olgulara ayrıca yüksek molekül ağırlıklı keratin uygulanarak bazal hücre içermedikleri gösterilmiştir. Ayrıca; PNİ, MF ve glomerülasyon bulguları gösteren olguların Gleason derece ve klinik evre ile olan ilişkileri araştırılmıştır. İstatistiksel işlemler, Scientific Package

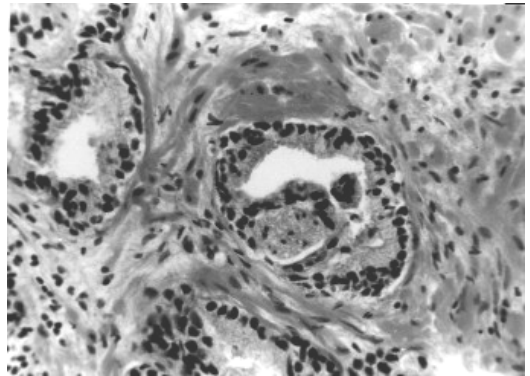
for Social Sciences (SPSS) programı ile IBM uyumlu bilgisayarla yapılmıştır. Gleason derecesi ve evre ile PNİ, MF ve glomerülasyon bulguları independent samples testi ile değerlendirilmiş ve 0.05'e eşit ve küçük olasılık katsayıları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0.05$).



Resim 1. Perinöral invazyon bulgusu gösteren malign bezler (200xH&E).



Resim 2. Malign bir bezde gözlenen müsinöz fibroplazi bulgusu (100xH&E).



Resim 3. Glomerülasyon bulgusu gösteren malign bezler (100xH&E).

SONUÇLAR

Çalışma kapsamına alınan 83 prostat iğne biyopsi materyalinin, 13'ünde PNİ (%15.6), 3'ünde MF (%3.6) ve 6'sında (%7.2) glomerülasyon bulgusu saptanmıştır. Kanser tanısı alan 83 olgunun Gleason skorlarına göre dağılımları şöyledir: Olguların %10'u GD = 4, %74'ü GD = 5-7 ve %16'sı GD = 8-10 olarak bulunmuştur. PNİ gösteren 13 olgunun, 2'si GD = 4, 8'i GD = 5-7 ve 3'ü ise GD = 8-10'dur. MF bulgusu gösteren 3 olgunun GD = 5-7 ve glomerülasyon gösteren 6 olgunun 1'i GD = 4, 3'ü GD = 5-7 ve 2'si GD = 8-10'dur. Bu olguların klinik evrelere göre dağılımı ise şöyledir; olguların %15.3'ü evre I, %46.1'i evre II, %30.7'si evre III ve %7.6'sı evre IV olarak saptanmıştır. Olguların ortalama izlem süresi 6 gün-38 ay arasında olup, 3 olgu ex olmuş (2'si evre II, 1'i evre IV), 4 olgu takip dışı kalmıştır. Diğer olguların ise izlemleri devam etmektedir. PNİ, MF ve glomerülasyon gösteren olguların evre ve derece ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$)

TARTIŞMA

PNİ, prostat kanserinin birkaç tanısız özelliklerinden biridir. Fakat PNİ'nin, benign glandların perinöral uzanımından ayırt edilmesi gerekir. Perinöral indentasyonda periferik sinir benign glandlar tarafından çevrelenmeyip itici bir özellik göstermektedir. PNİ'de ise, neoplastik glandların periferik siniri çevrelemesi gerekmektedir. Fakat son zamanlarda sınırlı kanser olgularında seyrek olarak, PNİ bulgusu gösteren benign özellikler taşıyan glandlar tanımlanmıştır³. Papiller çıkıntılar ve benign sitolojiye rağmen glandların siniri çevrelemesi nedeniyle bu tür olgular kanser tanısı almıştır.

Yapılan bir çalışmada, kısıtlı tümör olgusu olan 1480 iğne biyopsi materyalinde PNİ sıklığı ($n = 9$: %0.6) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda PNİ bulgusu gösteren 13 olgunun (%15.6), nükleer büyüme, hiperkromazi, amfofilik sitoplazma ve nükleol belirginliği gibi ek sitolojik özellikleri göz önüne alınarak kanser tanısı desteklenmiştir. Bizim sonuçlarımızdaki bu oranın yüksek olması, olgularımızın ileri evre ve yüksek dereceli tümör olguları olmasına bağlı olabilir. Nükleol belirginliği PK'nin tanısında güvenilir bir bulgudur. PNİ bulgusu olsa da, sınırlı kanser olgularında ve nükleol belirginliğinin olmadığı durumlarda ke-

sin malign tanısının verilmesinden kaçınılır. Eğer PNİ yok ise, bu odaklar kanser olarak tanımlanamaz. Bu bezlerde HMWK ile bazal hücrelerin yokluğunun gösterilmesi ve histolojik görünüm, kanser tanısını desteklemede yardımcı olur. İğne biyopsilerinde PNİ'nin ekstraprostatik yayılımın bağımsız göstergesi olup olmadığı tartışmalıdır. Son çalışmalarda iğne biyopsilerindeki PNİ'nin, lenf düğümü metastazının bağımsız bir ön belirleyicisi olduğu gösterilmiştir⁴. Fakat sınırlı kanser olgularında aynı uygulamanın yapıp yapılmayacağı bilinmemektedir.

Diğer bir histolojik patern olan glomerülasyon sadece karsinom ile birlikte görülmektedir. Bu patern kribriform hiperplaziye benzerlik gösterir. Kribriform biçimler glandın sadece bir kenarına tutunmuş olup glomerüle benzerlik gösterir. Pacelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iğne biyopsilerinin %3'ünün glomerülasyon gösterdiği ve bu paternin her bir kanserin sadece %5-10'unu oluşturduğu saptanmıştır⁵. Son çalışmalar bu bulgunun seyrek olduğunu ve biyopsilerde kanser tanısını vermede kritik bir özellik olduğunu göstermektedir (M1). Yazarlar, aynı çalışmada glomerülasyon bulgusuna rastlamadıklarını fakat çalıştıkları sadece 9 radikal prostatektomi materyalinde, glomerüler paternin yüksek dereceli tümörler ve ekstraprostatik yayılım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir². Bu çalışmada, 83 kanser olgusunun 6'sında saptadığımız glomerülasyon bulgusu (%7.2) oldukça yüksek bir orandır. Olgularımızda yüksek bir oranda saptadığımız glomerülasyon bulgusu, istatistiksel olarak, evre ve derece ile ilişkili bulunmamıştır. Sonuçlarımızın istatistiksel olarak anlamsız oluşu, olgularımızın çoğunun ileri evre ve yüksek dereceli tümör olguları olup düşük derece ve erken evre olguları içermiyor olmasına bağlı olabilir. İleri evre ve yüksek dereceli tümör olgularımızda, saptamış olduğumuz böylesi yüksek bir oran, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, glomerüler paternin, yüksek dereceli tümörler ve ekstraprostatik yayılım ile ilişkili olduğunu bildiren literatürle koreledir.

Müsinöz fibroplazi, kollajenöz mikronodül olarak da adlandırılmaktadır. MF, PK'lerinde oluşan müsin sekresyonu ile ilişkili olan stromal değişikliğin seyrek görülen bir paternidir. Kimi araştırmacılar, histoloji ve etyolojiyi daha iyi ta-

nımladığı için MF terimini tercih etmektedir. MF, fibroblastların içeri doğru büyümesiyle oluşan ince, gevşek fibröz doku ve müsinöz sekresyonun fokal nodüler hyalinizasyonu ile karakterlidir. Bir çalışmada 308 iğne biyopsisi olgusuna uygulanan radikal prostatektomi materyallerinde bu parametrelerin sıklığını araştırmışlar ve MF, iğne biyopsilerinde %0.6 oranında saptanırken radikal prostatektomi materyalinde %12.7 olarak saptanmıştır⁶. Aynı seride MF, benign prostat glandında, benign prostat hiperplazisinde ve prostatik intraepitelyal neoplazide saptanmamıştır. Sonuçta, bu paternde benign epitelyal lezyonlarda olmadığı için PNİ gibi, MF'nin de karsinomun definitif tanısını sağlayabileceği saptanmıştır. Fakat bu seride MF bulgusu, prognozun ön belirleyici (prediktif) faktörleri ile ilişkisz olarak bulunmuştur. Bu çalışmada saptamış olduğumuz %3.6'lık bir oran, belki de glomerülasyon bulgusu gibi, MF bulgusunun da, yüksek derece ve ekstraprostatik yayılım ile ilişkili olabilecek bir bulguyu gösteriyor olabilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlarımız, glomerülasyon bulgusu gösteren olgulardaki aynı nedenlerden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak; PNİ iğne biyopsilerinde kimi olgularda, kanser tanısını göstermede gerekli bulgudur. MF ve glomerülasyon da kanserin tanısız bulgusudur fakat bunların kanserin konvansiyonel biçimleri olmadan görülmelerinin oldukça seyrek olduğu bildirilse de, bizdeki oranlarının yüksek olması, bunların kısıtlı tümör olgularında ve erken evre-düşük dereceli tümör olguları için geçerli olduğu, ileri evre ve yüksek dereceli tümörlerde ise görülme sıklıklarının daha yüksek olabileceğini gösterebilir. Evre ve derece ile istatistiksel olarak anlamsız bulunan bu morfolojik özellikler, olgularımızın genelde ileri evre ve

yüksek dereceli tümör olguları olması nedeniyle olabilir. Ayrıca, iğne biyopsilerinde saptadığımız MF ve glomerülasyon tümörün yaygınlığı, evresi ve prognozunda ön belirleyiciler olarak yer alabilir ya da bir yorum yapabilmemizi sağlayabilir. Bu bulguların erken evre ve düşük dereceli tümörleri de içeren daha geniş serilerde araştırılması uygun olacaktır.

Saptamış olduğumuz bu oranlar, literatürde belirtilmiş olan oranlara göre belirgin olarak yüksektir. Bunun nedeni, kanseri erken dönemde saptayamadığımızdan dolayı, kısıtlı kanser olgusunun olmaması ve çalışma kapsamına alınan olguların ileri evre ve yüksek dereceli tümör olguları olmasıyla ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Epstein JI, Wojno KJ:** The Prostate and seminal vesicle; in Sternberg SS (ed): Diagnostic Surgical Pathology vol.2, 1905-1914, 1999
- 2- **Baisten BL, Kahane H, Epstein JI:** Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations. Diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. Am J Surg Pathol. 23(8): 918-924, 1999
- 3- **Epstein JI:** Diagnosing adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy; in Silverberg SG (ed): Prostate Biopsy Interpretation 95-98, 1996
- 4- **Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al:** Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol. 160:1722-1726, 1998
- 5- **Pacelli A, Lopez BA, Egan AJM, et al:** Prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features. Hum Pathol. 28: 543-546, 1998
- 6- **Bostwick DG, Wollan P, Adlakha K:** Collagenous micronodules in prostate cancer: A specific but infrequent diagnostic finding. Arch Pathol Lab Med. 119: 444-447, 1995