

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ OLGULARDA TRANSİZYONEL ZONDA İZOLE PROSTAT İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ (PIN) İNSİDANSI VE YAŞ, PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) VE PSA DENSİTESİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

M. Kemal ATİKELER, Rahmi ONUR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 22.10.2000

The Incidence of Isolated Prostate Intraepithelial Hyperplasia (PIN) In Transitional zone of patients With Benign Prostatic Hyperplasia and The Relationship With Age, Prostate Spesific Antigen(PSA) and PSA Density

SUMMARY

Prostate cancer has become the most common cancer type in male patient population in recent years. In cases where the tumor extends beyond the prostatic capsule, it's impossible to obtain a complete cure. Thus, determination of diagnostic methods in the early period of the disease is the main aim of many studies carried out in recent years.

In clinical practice, various biochemical parameters are used to determine the difference between benign and malignant prostate lesions. In addition to these parameters, prostate intraepithelial neoplasia, a precancerous lesion, is evaluated histopathologically in patients with benign prostate hyperplasia (BPH) as a predictor of invasive prostate cancer. Prostate intraepithelial neoplasia is a lesion displaying various degrees of nuclear anaplasia and characterized by cellular proliferations within prostatic ducts and acini without invasion of stroma.

In the present study, the prostate transitional zone tissue samples of patients with BPH that underwent prostatectomy were examined histopathologically for the presence of PIN. Furthermore, the incidence of PIN in transitional zone of patients with BPH was determined and the relationship of PIN with clinical variables such as, age, prostate specific antigen (PSA) and PSA density was evaluated.

Key words: Benign prostate hyperplasia, PIN, PSA, prostate cancer

ÖZET

Prostat kanseri erkek hasta popülasyonunda son yıllarda en sık rastlanılan kanser türüdür. Tümörün prostat kapsülü dışına taşdığı olgularda genellikle tam bir iyileşme imkansızdır. Bu nedenle, prostat kanserine erken dönemde tanı konulması için uygulanabilecek tanı metotlarının belirlenmesi son yıllarda pek çok araştırmanın en önemli konusu olmuştur.

Klinikte, benign ve malign prostat doku ayırımını belirlemede farklı biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Bu parametrelere ek olarak, prekanseröz olma özelliği nedeni ile prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) de, benign prostat hiperplazili hastalarda invazif prostat kanserinin olası prekürsörü olarak araştırılan histopatolojik bir lezyondur. Prostatik intraepitelyal neoplazi stromal invazyon olmaksızın duktus-asiner hücre proliferasyonu ile karakterize ve değişik derecelerde nükleer anaplazi gösteren bir lezyondur.

Bu çalışmada, benign prostat hiperplazisi nedeni ile prostatektomi uygulanan olgularda, histopatolojik olarak incelenen prostat transizyonel zon doku örneklerinde PIN lezyonunun varlığı araştırıldı. Ayrıca, PIN'nin benign prostat hiperplazili hastalarda transizyonel zonda görülme sıklığı belirlenerek yaş, PSA ve PSA dansitesi gibi klinik değişkenlerle olan ilişkisi incelendi.

Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, PIN, PSA, prostat kanseri.

GİRİŞ

Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) stromal invazyon olmaksızın duktus-asiner hücre proliferasyonu ile karakterize ve değişik derecelerde nükleer anaplazi gösteren bir lezyondur. Günümüzde prostatın prekanseröz lezyonları hakkındaki modern görüşler 1986'da Mc Neal ve Bostwick'in önderlik ettiği çalışmalar sonucu ortaya konmuştur. Prostatik intraepitelyal neoplazi, bugün invazif kanserin prekürsörü olduğuna dair bulguların en yoğunlaştığı lezyondur (1). İlk kez 1989 yılında PIN olarak tanımlanan ve düşük grade PIN ve yüksek grade PIN olarak iki derecelendirme üzerinde yaygınlaşan bu lezyonun yapılan çalışmalarla prostat kanseri ile yakın ilişkide olduğu belirtilmiştir (2,3,4,5). Bunu izleyen birçok çalışmada benign prostat hiperplazili PIN'in ilerleyen yaşla birlikte artan sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (6). Pratikte önemli olan ve araştırmacıların dikkatini çeken nokta ise değişik derecelerdeki PIN'in malign ve özellikle benign doku içerisindeki görülme sıklığı ve oranıdır (7,8). Dolayısıyla, PIN'nin benign ve malign prostat lezyonları arasındaki bu tartışmalı ilişkisi güncelliğini korumaktadır.

Prostatik intraepitelyal neoplazinin nükleer anaplazi göstermesi ve özellikle yüksek grade (high grade) PIN'lerde bazal membran bütünlüğünün kısmen bozulması, serum PSA düzeyini etkileyebilir nitelikte değerlendirilmektedir(9).

Bu çalışma, PIN'nin benign prostat hiperplazili hastaların prostat transizyonel zonlarında görülme sıklığını belirlemek ve yaş, PSA, PSA dansitesi gibi klinik değişkenlerle olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Bu nedenle prostatektomi uygulanan benign prostat hiperplazili olgularda PIN araştırıldı..

MATERYAL METOT

Ocak 1997 ile Aralık 1998 tarihleri arasında benign prostat hiperplazisi ön tanısıyla yatan ve prostatektomi materyali histopatolojik incelemesi sonucu benign prostat hiperplazisi(BPH) saptanan veya BPH ile birlikte izole PIN (kansersiz) bulunan 132 hasta çalışmaya alındı. Prostatektomi yapılan tüm hastalar, operasyon öncesi fizik muayene, serum PSA düzeyi, böbrek fonksiyon testleri, idrarın mikroskopik incelenmesi, Uluslararası Prostat

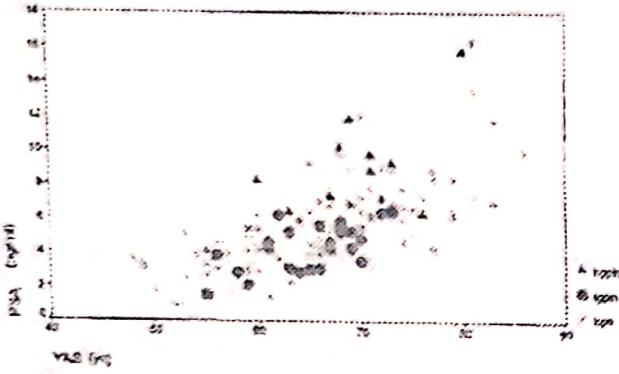
semptom skoru (IPSS), transrektal ve/veya transabdominal ultrasonografi ile değerlendirilerek incelendi. Prostat kanseri olan hastalar çalışma dışında tutularak yalnızca BPH ve BPH'ne eşlik eden izole PIN bulguları değerlendirmeye alındı. Histopatolojik incelemeler için spesimenler hematoksilen-eozin ile boyandı. Bütün spesimenlerden ortalama 9 (5- 16) preparat incelendi.

Benign prostat hiperplazisi ve beraberinde izole PIN bulunan hastalar kaydedilerek BPH'li hastalarda PIN sıklığı araştırıldı. PIN tanısı ve grade ayırımı Bostwick ve arkadaşlarının 1986 yılında önerdiği ve 1989 yılında Uluslararası Prostatik Intraepitelyal Neoplazi Uzlaşma Toplantısı sonucu komitenin belirlediği tanısal kriterlere göre yapıldı (1). Buna göre epitelyal hücre topluluğu ve stratifasyon, diizensiz yerleşimli, nükleusu geniş ve değişik ölçülerde, kromatin normal, bazal hücre tabakası intakt, bazal membran intact ise düşük dereceli (low grade) PIN tanısı konuldu. Hücre topluluğu daha yoğun, stratifikasyon fazla, nükleolar belirginleşme, hücrelerde büyüme ve monomorfizm gibi sitolojik değişiklikler mevcut, tufling, kripriform, flat, mikropapiller paternler bulunuyorsa yüksek dereceli (high grade) PIN tanısı konuldu.

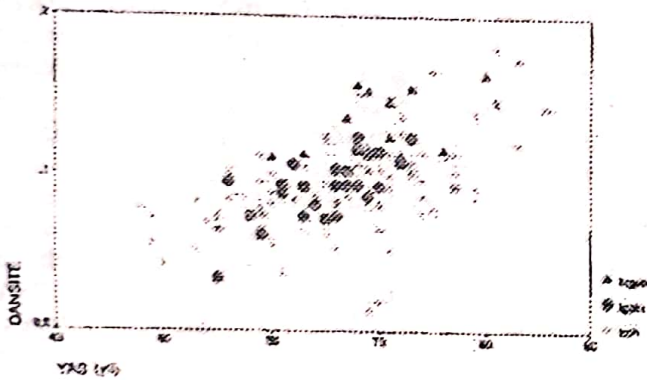
Hastalar PIN bulunan ve bulunmayan gruplara ayrıldı. Ayrıca BPH, düşük dereceli PIN, yüksek dereceli PIN çıkan gruplar, ayrı ayrı daha önce belirlenen yaş, PSA ve PSA dansitesi ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Özellikle yüksek dereceli PIN ve PSA yüksek çıkan hastalar takibe alındı.

BULGULAR

Benign prostat hiperplazisi nedeniyle toplam 132 hastanın 86'sına transüretal, 46'sına transvezikal prostatektomi yapıldı. Prostatektomi sonrası prostat spesimenlerinde yapılan patolojik inceleme sonucu 96(%72.8) hastada BPH, 36(%27.2) hastada ise BPH ile birlikte PIN saptandı. Prostatik intraepitelyal neoplazi saptanan 36 hastanın 25'i düşük dereceli PIN, 11 'i yüksek dereceli PIN olarak saptanmış olup, tüm BPH hastaları içinde görülme oranları düşük dereceli PIN'de %18.9, yüksek dereceli PIN'de %8.3 idi.



Şekil 1. PIN ve BPH gruplarında PSAD ve yaş ilişkisi



Şekil 2. PIN ve BPH gruplarında PSA ve yaş ilişkisi

Düşük dereceli PIN ve yüksek dereceli PIN bulunan grupların ayrı ayrı ve birlikte PIN saptanmayan benign prostat hiperplazili grupla yaş, PSA, PSA dansitesi açısından karşılaştırılması Tablo-1' de belirtilmiştir. BPH ile birlikte izole PIN bulunan grup arasında yaş, PSA, PSA dansitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p < 0.05$).

BPH ile birlikte düşük dereceli PIN ile PIN saptanmayan BPH'li hasta gruplarının yaş, PSA, PSA dansitesi açısından karşılaştırılmasında; her iki grupta yaş açısından istatistiksel olarak farkın anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Prostat spesifik antijen ve PSA dansitesi (PSAD) için gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Düşük dereceli PIN ile yüksek dereceli PIN'li hasta gruplarının istatistiksel karşılaştırılmasında yaş, PSA, PSAD her iki grupta istatistiksel olarak farklılık gösterdi (yaş, PSA, PSAD için sırasıyla $p = 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). Gruplara göre PSA ve PSAD'nin yaş ile ilişkisi şekil-1 ve şekil-2' de gösterilmiştir. Bu sonuçlarla izole düşük dereceli PIN'in hastaların yaş, PSA, PSAD ile anlamlı korelasyon göstermediği fakat yüksek dereceli PIN'li hastaların artan yaşla birlikte PIN lezyonunun bu parametrelerle korelasyon gösterdiği ve PSA, PSAD'deki yükselmelerin anlamlı olduğu belirlendi.

Tablo 1 . PIN (+) ve PIN (-) prostatektomili olgularda yaş, PSA ve PSAD ilişkisi.

	Düşük grade PIN (n = 25)	Yüksek grade PIN (n = 11)	Toplam PIN (n = 36)	PIN (-) BPH (n = 96)
Ortalama yaş (yıl)	65.04 ± 4.78 (55 - 73)	70.00 ± 5.60 (60 - 80)	66.55 ± 5.48 (55 - 80)	66.46 ± 8.64 (48 - 86)
Ortalama PSA (ng/ml)	4.28 ± 1.36 (1.50 - 6.40)	9.14 ± 2.74 (6.30 - 15.70)	5.76 ± 2.93 (1.50 - 15.70)	5.75 ± 2.59 (0.90 - 16.30)
PSAD	0.091 ± 0.21 (0.033 - 0.123)	0.130 ± 0.02 (0.110 - 0.160)	0.104 ± 0.28 (0.033 - 0.160)	0.928 ± 0.31 (0.025 - 0.180)

TARTIŞMA

Prostatta premalign değişikliklerle ilgili olarak tanımlanan PIN'nin sıkça prostat dokularında rastlanması bir çok araştırmacının değişik sinonimlerle tanımladığı lezyonların birleştirilerek ortak bir isim ile sunulmasından sonra ortaya konulmuştur (1,2). Benign prostat hiperplazisi nedeniyle prostatektomi spesimenlerinde inceleme yapan Brawer %31(10), Batislam %30.3 oranında PIN saptamışlardır(11). Mesane tümörü nedeniyle sistoprostatektomi uygulanan ve birlikte BPH bulunan hastalar üzerinde bu oran %87 olarak belirtilmiştir (7). Seri kesitlerle

incelenmiş otopsi prostatlarında PIN %82, ancak benzer yaştaki hastaların benign prostatlarında bu oran %43 olarak saptanmıştır (12).

Çalışmamızda 132 BPH'li hastanın prostatektomi materyalinde 36 (%27,2) olguda izole PIN saptandı. Prostat intraepitelyal neoplazi bulunan grubun 25(%18,9)'i düşük dereceli PIN, 11(%9,3) 'i yüksek dereceli PIN olarak belirlendi. Prostat intraepitelyal neoplazi saptanan 36 hastanın 4'ü transvezikal, 32'si transüretal prostatektomi idi.

Prostat kanseri araştırmak üzere transrektal ultrason eşliğinde iğne biyopsisi kullanılarak yapılan çalışmalarda Bostwick ve arkadaşları %9.5 oranında yüksek dereceli PIN, Önder ve arkadaşları %57.4 oranında BPH ile birlikte PIN bulguları saptamışlardır (13,14). Son yıllarda Sakr ve arkadaşları yayınlamış oldukları bir dizi makalede PIN'nin genç erkeklerde de görülebileceği ve yaşın artmasıyla insidansın arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmalarının güncelleşirilmiş serilerinde zenci erkeklerde yüksek dereceli PIN'nin beyaz erkeklerden yaklaşık on yıl erken geliştiği saptanmıştır(7,15,16). Çalışmamızda benign prostat hiperplazili hastalardaki PIN insidansı literatürdeki benzer çalışmalarla korelasyon gösterdi. Ancak, genç yaşlarda % 10 ile %20 oranında PIN bulunması PIN kavramına yeni bir boyut kazandırmıştır (7,15).

Prostat intraepitelyal neoplazinin bu sıklıkta tespit edilmesinin nedenleri arasında; otopsi çalışmalarında PIN'nin daha sık saptanması ve periferel zon dahil olmak üzere tüm prostat dokusunun detaylı incelenmesinden kaynaklanmaktadır. Diğer çalışmalarda ise özellikle prostat kanseri araştırılmak üzere ileri yaş grubunda yoğunlaşan iğne biyopsileri ile saptanmıştır. Daha sonraki tekrar biyopsilerde özellikle yüksek dereceli PIN bulunan hastalarda %35 ile %100 oranında kanser tespit edilmiştir (17,18,19,20). Bir diğer sebep olarak PIN tanısının konulmasında karşılaşılan zorluklar ve patoloğun PIN kompsundaki tecrübesidir. Patolojik incelemede düşük dereceli PIN'nin histolojik yapısını normal prostat bezinden, yüksek dereceli PIN'i ise prostat kanserinden ayırmak zordur(6,21). Sonuçta hasta popülasyonu, materyalin tipi, biyopsinin alınması ve saklama şekli, histopatolojik detaylı inceleme, patoloğun deneyimi tanısal sonuçları etkileyen başlıca faktörlerdir.

Serum PSA seviyeleri ile PIN dahil prostat hastalıkları arasındaki ilişki tartışmalıdır. Prostat intraepitelyal neoplazi 'li hastaların serum PSA düzeyleri prostatın benign hastalıklarında ve kanserli olguların serum PSA düzeyleri arasında olduğu kabul edilmektedir (10,11,14,18,19,22,23).

Weinstein ve Epstein ilk tanısında kanser ve yüksek dereceli PIN olan hastaların %90'ında serum PSA seviyelerini yüksek bulurken, yalnızca PIN olan hastaların %50'sinde PSA seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle tekrarlanan biyopside PIN'in kanserle birlikte olduğu düşünölen

hastaların ayırıcı tanısında serum PSA düzeyinin anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir (24).

Bu çalışmada izole PIN bulunan ve bulunmayan BPH hastalarında ortalama PSA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermeyip sırası ile 5.76 ng/ml ve 5.75 ng/ml olarak belirlendi. İzole PIN'li hastaların PSAD prostat kanseri için üst sınır kabul edilen 0.15'in altında belirlendi. Ancak yüksek dereceli PIN ile düşük dereceli PIN ve PIN saptanmayan BPH'li hastalar arasındaki farkın anlamlı olması, PIN'nin prostatik karsinom değerlendirilmesinde ek bir parametre olarak kullanılabileceğini gösterebilir.

Çalışmamızda PIN'nin yaşla olan korelasyonu tespit edilemedi, fakat özellikle yüksek dereceli PIN'nin ileri yaşla korelasyon gösteren prostat kanseri ile daha yakın ilişkide olduğu gözlenmektedir. PIN'in prostat kanseri ile olan ilişkisinden dolayı, pratikte sıkça görölmeye başlanan benign prostatektomi izole PIN'li hastalarda izlem stratejisinin önemi artmaktadır. Özellikle yüksek dereceli PIN'nin karsinom için prekürsör bir lezyon olarak değerlendirildiği çalışmaların çoğunlukta olması, yaşla artış göstermesi , serum PSA seviyesindeki yükselmelerin anlamlı olması, inceleme ve izlemin daha detaylı olmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda, ileri yaş erkek popülasyonunda çok sık olarak rastlanılan BPH olgularında transüretal rezeksiyon ya da açık prostatektomi yolu ile elde edilen transizyonel zon prostat doku incelemelerinde izole PIN araştırıldı. Transüretal ya da açık prostatektomi ile genellikle periferel zona ulaşamadığı için bu olgularda prekanseröz bir lezyon araştırması biyopsi kadar etkili olamaz. Bu nedenle, klinikte ürologların genellikle ulaşabildikleri zon olan transizyonel prostatik zon incelendi ve bu doku kesitlerinde izole PIN ve bunun prekanseröz özelliği ile farklı parametrelerle olan ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamızda elde edilen veriler ve detaylı bir literatür incelemesi, izole yüksek dereceli PIN'li hastaların takibe alınarak PSA ile birlikte erken biyopsi ile değerlendirilmesi, izole düşük dereceli PIN'li hastalarda ise geniş aralıklarla PSA takibi yapılması, günümüzde erkek hasta popülasyonunun en sık rastlanan malignitesi olan prostat karsinomunu erken dönemde saptamada ve başarı ile tedavi etmede etkin bir izlem metodu olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Mc Neal JE, Bostwick DO. Intraductal dysplasia : A premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;17 : 64-68.
2. Bostwick DO, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1997; 59: 788-791.
3. Montironi R, Bostwick DO, Borikhoff H. et al. Origins of prostate cancer. *Cancer*; 1996; 362-365.
4. Della Torre M, Haggman M, Brandstedt S. Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma in Total prostatectomy Specimens: Distributuron, volumes and DNA ploidy. *Br J Urol* 1993; 72 : 207-213.
5. Algoba F, Epstein IJ, Aldape H. et al. Assessment of the prostate carcinoma in core needle biopsy-definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996; 376-381.
6. Bostwick DO. Prospective origins of prostate Carcinoma. Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Adenomatous Hyperplasia. *Cancer* 1996;330-334.
7. Wiley E, Sagalowsky AT, Davidson P. The prevalence and characterization of prostatic intraepithelial neoplasia of the prostate in cancer and benign glands. *J Urol* 1995; 153: 1025-1028.
8. Sakr WA, Haas OP, Cassin BF. et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *S. Urol* 1993; 150: 379-384.
9. Ronnett MJ, Carmichael H, Carter HB. et al. Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels ? *J Urol* 1993; 150 : 386-389.
10. Brawer MK, Rennels MA, Naple RB. et al. Significance of serum prostatic specific antigen in men undergoing prostate surgery for benign dis. *Am J Clin Pathol*. In press.
11. Batıslam E, Arık Aİ, Karakoç A. ve arkadaşları. Benign prostat hiperplazisine eşlik eden Prostatik Intraepitelyal Neoplazinin yaş, prostat spesifik antijen , prostat spesifik antijen dansitesi ve prostat volümü ile ilişkisi. *Urol Bült*; 1997 8/1:15-18
12. Silvestri F, Buscani R, Pavletic N. et al. Neoplastic and borderline lesions of the prostate : autopsy study and epidemiological data. *Pathol-Res-Pract* 1995; 191:908-916.
13. Onder AU, Arar O, Çiftçi A. ve arkadaşları. Prostatik Intraepithelial Neoplazi:Klinik ve histopatolojik değerlendirme. *Urol Bült* 1998; 24: 226-231.
14. Bostwick DO, Qiann S, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 1995; 154:1791-1794.
15. Sakr WA, Haas OP, OrignonDS. High grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma between the ages 20-69 : An autopsy of 249 cases. *Modern Pathol* 1963; 68-71.
16. Hass OP, Sakr WA, Heilburn LK. et al. Prevalance of prostatic intraepithelial neoplasia and cancer in black and white men: Update of the Wayne State University Autopsy *J Urol* 1995;153:1013-1017.
17. Davidson D, Bostwick DO, Qiann S. et al . Prostatic Intraepithelial Neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma : Predictive accuracy in needle biopsy. *J Urol* 1995; 154:1295-1298.
18. Raviv G, Janssen T, Zlotta AR. et al. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: Influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996; 156:1050-1054.
19. Keetch DW, Humplhey P, Stahl D. et al. Orphometric analysis and clinical following of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1995; 347-351.
20. Shephard D, Keetch DW, Humlrey PA. et al. Repeat biopsy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J Urol* 1996; 156: 460-463.
21. Bostwick DO, Amin BM, Dundore P. et al. Architectural Patterns of high grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Human Pathol* 1993; 24 : 298-310.
22. Lee F, Pederson ST, Carroll JT. et al. Use of TRUS and prostate specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia *Urology* 1989; 34 : 4-11.
23. Brawer M., Rennels MA, Nagle RB. et al. Serum prostatic specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 92: 760-764.
24. Weinstein MH and Epstein IJ. Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum Pathol* 1993; 24 : 624-627.