

**Şirin KÜÇÜK**
Nusret AKPOLATFırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE**Morfolojik Olarak Prostatın Adenoid Bazal Hücreli Karsinomu ile Karışan Prostatik Asiner Adenokarsinom Olgusu**

Prostatın asiner adenokarsinom (AAK)'u, prostatik malignitelerin büyük bir kısmını oluşturan, benign ve malign birçok lezyonla karışabilen bir tümördür. Prostatın adenoid bazal hücreli karsinom (ABHK)'unu taklit eden morfolojisi nedeniyle prostatik AAK olgusu ayırıcı tanı kriterleri ve karışan morfolojik özelliklerini dikkate alarak literatür bilgileri ışığında tartışmayı amaçladık. Olgumuz üriner obstrüksiyon bulgularıyla kliniğe başvuran 74 yaşında erkek hasta. Total Prostat Spesifik Antijen (PSA) değeri 9,32 ng/ml, serbest PSA değeri 5,07 ng/ml bulundu. Hastaya yapılan prostat iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesinde AAK tanısı verildi. Ancak daha sonra yapılan prostat transüretral rezeksiyon materyalinin incelemesinde ise ABHK ile uyumlu alanların bulunması nedeniyle tanı ve ayırıcı tanı problemleri yaşandı. Yapılan immünohistokimyasal incelemeler sonucunda olguya, kribriform AAK tanısı verildi. Tanı konulduktan 9 ay sonra rutin kontrole gelen hastada kemik ağrıları olması nedeni ile kemik sintigrafisi yapıldı ve her iki dizde metastazi düşündürülen dejeneratif değişiklikler saptandı. Prostatın AAK'ı prostatın en sık görülen ve en kolay tanı konulan tümörü olmasına rağmen histopatolojik olarak diferansiyasyon derecesi azaldıkça ciddi tanı problemlerine yol açmaktadır. Bazı durumlarda, doğru tanı koyabilmek için morfolojik bulgular tek başına yeterli olmayıp mutlaka tanının immünohistokimyasal veriler ile desteklenmesi ve doğrulanması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Prostat, asiner adenokarsinom, adenoid bazal hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom.

A Case of Prostatic Acinar Adenocarcinoma Morphologically Confused with Adenoid Basal Cell Carcinoma of the Prostate

Acinar adenocarcinoma (AAC) of the prostate is a tumor, which comprises a large part of prostatic malignancies and which can be confused with many lesions, benign and malignant. We aimed to discuss a prostatic AAC case, due to its morphology mimicking the adenoid basal cell carcinoma (ABCC) of the prostate, in the light of literature data, with particular emphasis on differential diagnosis criteria and confusing morphological characteristics.

Our case is a 74-year-old male patient who presented at the clinic with signs of urinary obstruction. The patient's total PSA value was 9.32 ng/ml and free PSA value was 5.07 ng/ml. He was diagnosed as AAC upon histopathologic examination of his prostatic tru-cut needle biopsy. However, the following examination of the prostate trans-urethral resection material indicated areas consistent with ABCC. Then immunohistochemical analysis, the case was diagnosed as cribriform AAC. In routine control 9 month after diagnosis the patient had bone pains. Therefore bone scintigraphy was performed. The result of bone scintigraphy was degenerative changes on both knees, suggesting metastasis.

Although AAC of the prostate is the most common and the most easily diagnosed tumor of the prostate, it poses serious diagnostic problems when it is poorly differentiation. In some cases, morphological signs may not be sufficient in themselves for correct diagnosis, which should necessarily be supported and confirmed by immunohistochemical data.

Key Words: Prostate, acinar adenocarcinoma, adenoid basal cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma.

Geliş Tarihi : 20.12.2009
Kabul Tarihi : 19.03.2010**Giriş**

Prostatın asiner adenokarsinom (AAK)'u, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından atrofik, psödohiperplastik, köpüksü, kolloid, taşlı yüzük, onkositik ve lenfoepilyoma benzeri olmak üzere yedi histolojik alt tipe ayrılır. Bu histolojik alt tipler, yalnız başına bulunabildiği gibi klasik AAK'a eşlik de edebilir (1-3).

Adenoid bazal hücreli karsinom (ABHK) ilk olarak 1859 yılında Billroth tarafından tükrük bezlerinde tanımlanmıştır. Yine Billroth tarafından kribriform, glandüler ve bazaloid paterne sahip tümörün müsinöz materyal içerdiği belirtilerek silindroma adı verilmiştir. Daha sonraları adenoid kistik karsinoma, basiloma, adenokistik bazaloid karsinom, adenoepilyoma ve ABHK gibi isimler kullanılmıştır (1-4).

ABHK major ve minör tükrük bezlerini sıklıkla tutar. Buna karşın prostatta ender görülür ve literatürde bu güne kadar 68 olgu bildirilmiştir (4-12). Bu tümörlerin ekstraprostatik yayılımı sık olmakla beraber uzak organ metastazları sık rastlanan bir bulgu değildir (4, 5-7).

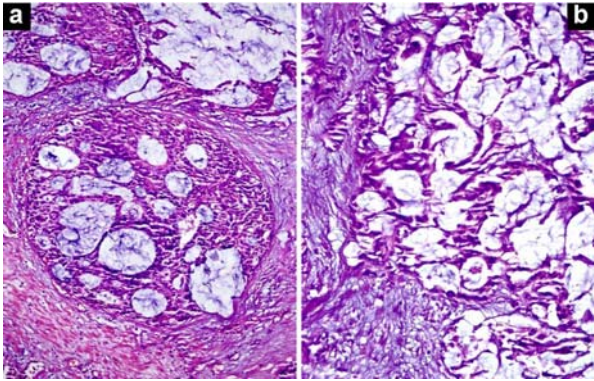
Yazışma Adresi
Correspondence**Şirin KÜÇÜK**
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

sirinozer79@mynet.com

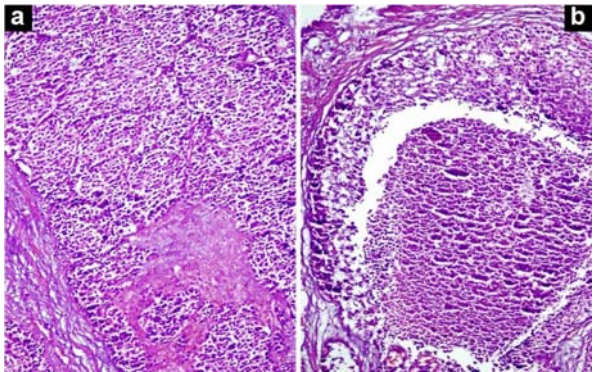
Olgu Sunumu

Olgumuz 74 yaşında erkek hasta üriner obstrüksiyon bulgularıyla özel bir sağlık merkezine başvurdu. Total PSA 9,32 ng/ml, serbest PSA 5,07 ng/ml olarak ölçülen hastaya sistoskopi yapıldı. İdrar çıkışı olmaması üzerine Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji kliniğine sevk edildi. Prostat tru-cut iğne biyopsisinin histopatolojik incelemesinde prostat adenokarsinomu (Gleason skor, 5+5=10) tanısı verilen olguya transüretal rezeksiyon (TUR) uygulandı.

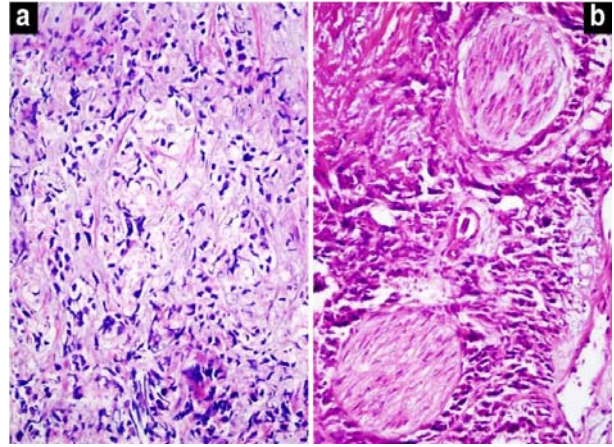
TUR materyalinin histopatolojik incelemesinde, az sayıda normal prostat bezi arasında farklı şekil ve boyutlarda, çoğunlukla içi müsin dolu adenoid kistik ve kribriform glandüler yapılar ile ortası nekrotik solid tümöral odaklar görüldü (Şekil 1). Bu baskın tümör paternlerinin yanı sıra ürotelal karsinom ve karsinoid tümörü andıran alanlar da mevcuttu ve farklı diferansiyasyon özelliklerinden dolayı farklı tümör paternleri göstermekteydi (Şekil 2). Bazı alanlarda tümör hücreleri dar sitoplazmalı, küçük, yuvarlak, uniform, hiperkromatik nükleuslu iken, kötü diferansiyasyon alanlarda nükleus/sitoplazma oranı artmış daha geniş sitoplazmalı, veziküle nükleuslu, nükleol belirginliği gösteren hücrelerden oluşuyordu. Tümörün çok sayıda perinöral invazyon yaptığı ve tümöre karşı lenfoplazmositer konak yanıtı oluştuğu görüldü (Şekil 3).



Şekil 1. Adenoid kistik karsinom paterni (a, b): , (a: H&E , x 200, b: H&E, x 400)

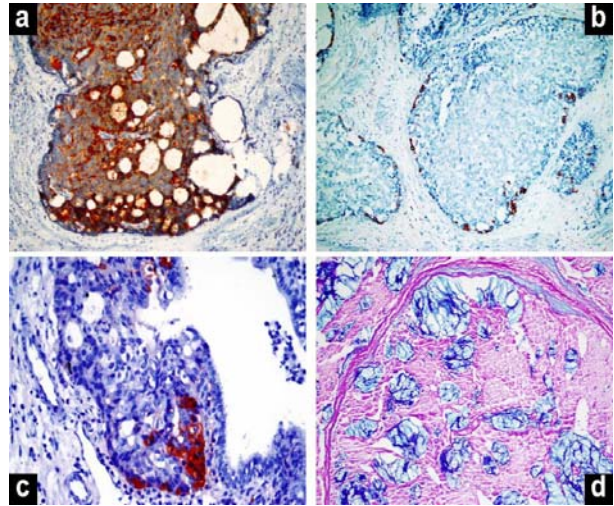


Şekil 2. Ürotelyal karsinom düşündürülen solid tümör paterni (a), ve komedonekroz alanları (b), (H&E , a: x 200, b: x 200)



Şekil 3. Kötü diferansiyasyon alanları (a), ve perinöral invazyon (b), (H&E, a: x 400, b: x 400).

İlk yapılan immünohistokimyasal boyamalarda PSA nonspesifik, AMACR pozitif, HMWCK(34Be12) ve CK7 fokal pozitif ve P63 ile CK20 negatif idi (Tablo 1) (Şekil 4). Morfolojik olarak yaygın perinöral invazyon, lümeni asidik müsin ile dolu adenoid kistik glandülerin varlığı ve klasik AAK alanlarının bulunmaması nedeni ile olgu ABHK lehine yorumlandı. Ancak tekrarlanan immün profilin AAK desteklemesi sonucunda morfolojik 001tanı yeniden gözden geçirildi. Sonuçta AAK'un kribriform paternlerinin de benzer morfolojiyi gösterebileceği ve başta PSA pozitifliği olmak üzere, immün bulguların ayırıcı tanıda belirleyici olduğu görüldü (Tablo 1).



Şekil 4. Neoplastik alanlarda PSA pozitifliği (a), CK7 solid tümöral alanlarda negatif iken periferik alanlarda fokal pozitiflik göstermekte (b), tümör hücrelerinde fokal sitoplazmik kromogranin pozitifliği (c), lümenal müsin pozitifliği (d) (İmmünperoksidad, a: , x 200, b: , x 200, c: , x 400, ve d: PASAB pH= 2,5, x 200)

Tablo 1. AAK, ABHK ve sunulan olgunun immünohistokimyasal özellikleri (9,10,15-17).

IHK Profili	AAK	ABHK	MevcutOlgu
PSA	+	-	+
AMACR	+	+/-	+
P63	-	+	-
HMWCK(34βE12)	-	+	F +
CK7	-	+	F +*
CK20	-	-	-
PAP	+/-	-/+	?

*: Luminal hücrelerde pozitif, F +: Fokal pozitif

Tablo 2. İki tümöre ait klinik ve patolojik özellikler (1-5, 9, 13).

	AAK	ABHK	Mevcut Olgu
Semptom	Üriner obstrüksiyon, Pelvik ağrı Rektal kanama	Üriner obstrüksiyon, Rektal ağrı, Defekasyon sırasında ağrı Konstipasyon	Üriner obstrüksiyon
Yaş Aralığı (ort.)	50 yaş üstü (65 yaş)	28-76 (57 yaş)	74 yaş
Serum PSA Değeri	Yüksek	Normal	9,32 ng/ml
Tümör Paterni	asiner yapılar, solid adalar, kordonlar, komedonekroz alanları ve izole tek hücreler	Glandüler, trabeküler, kribriform, küçük ve büyük solid yuvalar, adenoid kistik patern ile bazal hücre hiperplazisi benzeri alanlar	Adenoid kistik Kribriform Solid Komedonekroz

ABHK ise yavaş gelişen, nüks eden ve çevre organlara sık invazyon yapan ancak sistemik yayılımı yavaş olan bir prostat kanseridir. Bu tümör oldukça nadir olup prostatta % 0.01 sıklıkta görülür (4). Adenoid kistik karsinom genellikle tükrük bezlerinde görülmele beraber; daha az sıklıkla meme, uterin serviks, cowper bezi, lakrimal bez, dış kulak yolu, özefagus ve deride de görülür (4). Bu tümör sıklıkla 28 ile 76 yaşları arasında ortaya çıkar ve yaş ortalaması 57'dir (5) (Tablo 2).

İğne biyopsilerinde, prostat kanseri sıklıkla posterior ve posterolateral zonda yerleşir. Daha az sıklıkta ise transizyonel zonda görülür. Oysa ki TUR materyallerinde saptanan kanserlerin çoğu transizyonel zondadır (1-3).

Prostat kanseri asemptomatik iken bile rektal muayene ile saptanabilir. Özellikle transizyonel zon yerleşimli olanlar büyük boyutlara ulaştığında üriner obstrüksiyon ile bulgu verir. Bunun yanında pelvik ağrı ve rektal kanama da bulgulara eşlik edebilir. Prostat kanserlerinden biri olan ABHK'da da hastalar kliniğe üriner obstrüksiyon bulgularıyla başvururken (8), beraberinde rektal ağrı, defekasyon sırasında ağrı ve konstipasyon da görülebilir. Klinik olarak klasik adenokarsinomdan ayırmak güçtür. Her iki tümörün klinik ayrımı mümkün olmamakla beraber; ABHK, AAK'a göre yaklaşık 8-10 yıl daha erken ortaya çıkar (Tablo 2).

Prostatın AAK'unda en sık metastaz, pelvik kemiğe ve sipinal korda olur. Lenf nodu tutulumu ise sıklıkla pelvik bölgede daha az sıklıkla sol supraklaviküler ve sol

Tanı konduktan 9 ay sonra rutin kontrole gelen hastada kemik ağrıları olması nedeni ile kemik sintigrafisi yapıldı ve her iki dizde metastazı düşündürülen dejeneratif değişiklikler saptandı.

Tartışma

Prostatın AAK'u, prostatik malignitelerin %95'ini oluşturan, dünyada altıncı sırada, erkeklerde ise en sık görülen tümördür. Histolojik olarak prostatik AAK yedi alt tipe ayrılır. Bunlar atrofik, psödohiperplastik, köpüksü, kolloid, taşlı yüzük, onkositik ve lenfoepitelyomadır. 50 yaşından sonra görülme sıklığı artar ve ortalama görülme yaşı 65'tir (1-3) (Tablo 2).

aksiler bölgede görülür. Asit ve plevral effüzyon da nadir görülen bulgulardandır (1-3).

Transrektal USG prostatik lezyonları saptamada yararlı bir yöntemdir ancak prostat kansinomundaki faydası kısıtlıdır. Prostat kansinomunda sıklıkla hipoeoik bir görünüm izlenmekle birlikte %25-30 oranında izohipoekoik bir görünüm saptanır. Tanıda kullanılan diğer görüntüleme yöntemleri BT ve MR'dır. Bu yöntemler özellikle klinik evrelemede kullanılır (1-3).

PSA ve prostatik asit fosfataz (PAP), prostatik duktus ve asinüsleri döşeyen epitelyal hücrelerce üretilir ve prostatik duktal sisteme direk olarak sekrete edilir. Ailesel hikayesi olan yüksek riskli olgular ve tedavi olan olguların tedaviye yanıt ve rekürrensini takip etmede oldukça faydalıdır. Ancak bu belirteçler prostat kansinomuna spesifik olmayıp, prostatik hiperplazi, kronik prostatit ve infarktüs gibi benign olaylarda da yükselebilir (1-3). Bu nedenle serum değerlerinin hafif yükselmesi kanser tanısı için yeterli olmadığı gibi düşük olması da kanser olmadığını göstermez. AAK'dan farklı olarak, ABHK'da serum PSA değerleri normaldir ve yükselmez. Bu durum, ABHK tanı ve ayırıcı tanısında, önemli bir ipucu olarak kullanılabilir (4, 5). Olgumuzda ise serum PSA değerlerinde hafif bir yükseklik (9,32 ng/ml) saptandı.

Makroskopik olarak AAK sitoplazmik lipid içeriğine bağlı olarak griden-beyaza, sarıdan-turuncuya kadar değişen renklere sahiptir. Süngerimsi görünümdeki

benign prostat parankiminden farklı olarak kanser alanları sert, soliddir. Nadiren hemoraji ve nekroz eşlik eder (1-3).

Histopatolojik olarak AAK, küçük, sıkı, sırt sırta vermiş gruplar oluşturan asiner yapılar, solid adalar, kordonlar, komedonekroz alanları ve izole tek hücreler şeklinde görülür (Tablo 1). Tümör hücreleri amfofilik sitoplazmalı, keskin luminal sınırlı, nükleol belirginliği gösteren, iri hiperkromatik nükleuslu atipik karakterde hücrelerdir. İntraluminal müsin sekresyonu, pembe amorf sekret ve kristaloid materyal bulunuşu karsinom lehine bulgulardır. Müsinöz fibroplazi, perinöral invazyon ve glomerülasyon varlığı ise kesin karsinom tanısı koydurur. Tümör paterni, histolojik grade'e bağlı olarak değişkenlik gösterir. Prostatın adenokanserlerinin derecelendirmesinde Gleason gradeleme sistemi kullanılmaktadır. Grade 1 ve 2 prostat kanseri adenozis ile karışırken, grade 5 adenokarsinomların ise ayırıcı tanısını her zaman kolay olmayabilir. Tümör differansiyasyonu azaldıkça primer tümörleri kendi içinde tiplendirmek ve sekonder tümörlerden ayırt etmek zorlaşmaktadır (1-3, 13).

ABHK, mikroskobik olarak, nodüler bir büyüme paternine sahiptir ve prostat dokusuna invazyon yapar. Glandüler, trabeküler, kribriform, küçük ve büyük solid yuvalar, adenoid kistik patern ile "bazal hücre hiperplazisi benzeri" gibi farklı paternler oluşturabilir (4, 13) (Tablo 1).

Baskın paterne göre, ABHK'un iki farklı varyantı tanımlanmıştır (4). Birincisi *bazaloid varyant*. Tümör adaları ve kordonları etrafında palizadik dizilim gösterir ve bazaloid hücrelerden oluşur. Bu varyant morfolojik olarak deride bulunan bazal hücreli karsinoma benzer. Küçük veya orta boyutlu, düzensiz şekilli yuvalanma gösteren ve eozinofilik hücrelerle döşeli santral tübüllerden oluşur. İkincisi ise *adenoid kistik varyant*: Bu varyantta; infiltratif tümör hücrelerinden oluşan yuvalar ve adenoid kistik patern ile karakterizedir. Morfolojik olarak tükrük bezindeki adenoid kistik karsinoma benzer ve perinöral invazyon sık yapar. Tümörü oluşturan hücreler dar sitoplazmalı, vakuol içeren hiperkromatik, angule nükleuslu hücrelerdir (4, 9, 10, 13).

Az differansiye prostat AAK'unun ayırıcı tanısında ürotelyal karsinom, ABHK ve nadiren karsinoid tümör yer alır. ABHK, prostatın az differansiye AAK'da olduğu gibi solid adalar, kribriform alanlar ve glandüler yapılar oluşturur. Morfolojik bu benzerlik nedeni ile ayırıcı tanıda immünohistokimiyadan faydalanmak gerekir. ABHK'da

P63, HMW keratin (34βE12), CK7 pozitif iken CK20 ve PSA negatiftir (Tablo 2). Bu immün profil ile az differansiye AAK'dan ABHK'un ayırımı mümkündür. Ayrıca serum PSA değerinin oldukça yüksek olması ise AAK lehinedir. Ancak unutulmamalıdır ki, literatürde ABHK'a eşlik eden AAK olguları da bildirilmiştir. (9, 10, 15-17).

Ayırıcı tanı problemi oluşturabilecek bir diğer tümör de ürotelyal karsinomdur. Ürotelyal karsinomda da az differansiye prostat AAK'a benzer şekilde solid büyüme paterni ve santral nekroz alanları içeren tümör adaları görülebilir. Ayırıcı tanıda immünohistokimya yardımcıdır. Ürotelyal karsinomda CK20, CK7 pozitif iken az differansiye AAK'unda CK7 ve CK20 negatif ve PSA pozitifdir (9, 10, 15-17).

Karsinoid tümör, AAK'dakine benzer şekilde trabeküler, kribriform ve solid büyüme paterni gösterebilir. Ancak karsinoid hücreleri daha uniform şekilli, eozinofilik ve ince granüler sitoplazmalı, ince granüler kromatinli nükleusa sahiptir. Sıklıkla nükleol içermezler. Bu sitolojik özelliklere ek olarak, NSE, kromogranin, LMW-CK, N-CAM pozitifliği karsinoid tümör lehinedir. Bu bulgular karsinoid tümörün, az differansiye AAK'dan ayırt edilmesinde yardımcı olur. Ancak prostat karsinoid olgularının %50'sinden fazlasına klasik AAK alanları eşlik eder. Pür karsinoid tümör olguları ise oldukça azdır (1-3).

Lokalize prostat kanserinde radikal prostatektomi ve radyoterapi başlıca tedavi seçeneğidir. Progresyon riski yüksek hastalara operasyon öncesi neoadjuvan hormon tedavisi ve eksternal radyoterapi uygulanır (1-3). ABHK'da ise primer tedavi cerrahidir bunun yanında adjuvan radyoterapi, sistemik kemoterapi ve endokrin tedavide uygulanabilir (5, 12, 14). Ancak bu tedavilerin etkisi olgu sayısının az olması ve tedavi modalitelerinin hakkında yeterli veri bulunmamasından dolayı tartışmalıdır. Prostatın ABHK'unda uzun süreli ve periyodik kontroller yapılması önerilir (4).

Sonuç olarak AAK, prostatın en sık görülen tümörüdür. Histopatolojik olarak diferansiyasyon derecesi azaldıkça ciddi tanı problemlerine yol açmaktadır. Ayrıca, AAK farklı paternler ile ortaya çıkabilir ve ABHK'u taklit edebilir. Olgumuzda olduğu gibi doğru tanı koyabilmek için tümörün morfolojik yorumu tek başına yeterli değildir. Morfolojik tanı mutlaka immün profil ile doğrulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sestern IA. Tumors of Prostate In : World Health Organisation of Tumors. Tumors of Urinary system and Male Genital Organs. IARC Press: 2004; 159-213.
2. Bostwick DG Neoplasm of prostate. In: Urolojic Surgical Pathology. Bostwick DG, Eble JN (editors). 1 st ed, Canada: Mosby; 1997: 343-404.
3. Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. The Prostate and Seminal vesicles. In: Diagnostic Surgical Pathology. Epstein JI (editor). 4 th ed. 2004; 2083-2124.
4. Ahn SK, Kim K, Choi, İJ, Lee JM. Adenoid Cystic Carcinoma of the Prostate Gland. Yon Med J 1991: 74-78.
5. Minei S, Hachiya T, Ishida H, Okada K. Adenoid cystic carcinoma of the prostate: A case report with immunohistochemical and in situ hybridization staining for prostate-specific antigen. Int J Urol 2001; 8: 41-44.

6. Bengami MD, Quezado M, Pinto P, Linehan WM, Merino M, Adenoid cystic/basal cell carcinoma of the prostate: review and update, *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 637-640.
7. McKenney JK, Amin MB, Srigley JR, *et al.* Basal cell proliferations of the prostate other than usual basal cell hyperplasi: a clinicopathologic study of 23 cases, including four carcinomas, with a proposed classification, *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1289-1298.
8. Montironi R, Alexander E, Bostwick DG. Prostate pathology case study seminar, *Virch Arch* 1997; 430: 83-94.
9. Montironi R, Mazzucchelli R, Stramazzotti D, *et al.* Basal cell hyperplasia and basal cell carcinoma of the prostate: a comprehensive review and discussion of a case with c-erb B-2 expression. *J Clin Pathol* 2005; 58: 290-296.
10. Yang XJ, Mcentee M, Epstein JI. Distinction of Basaloid Carcinoma of the Prostate From Benign Basal Cell Lesions by Using Immunohistochemistry for bcl-2 and Ki-67, *Human Pathol* 1998; 29: 1447-1450.
11. Iczkowski KA, Montironi R. Adenoid cystic/basasl cell carcinoma of the prostate strongly expresses HER-2/neu. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1327-1330.
12. Pedro Silva İE, Osorio Acosta V, Farfan Chavez FA. Cystic adenoid carcinoma of the prostate . Report of two cases, *arch Esp Uro.* 2006; 59: 823-825.
13. Ali TZ, Epstein JI, Basal cell carcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 29 cases, *Am J Surg Path* 2007; 31: 697-705.
14. Schmid H P, Semjoonow A, Eltze E, Wörtler K, Hertle L. Late Recurrence of Adenoid Cystic Carcinoma of the Prostate Scan. *J Uro Nephrol* 2002; 36: 158-159.
15. Iczkowski KA, Ferguson KL, Grier DD, *et al.* Adenoid Cystic/Basal Cell Carcinoma of the Prostate. Clinicopathologic Findings in 19 Cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1523-1529.
16. Mastropasqua MG, Pruneri G, Renne G, De Cobelli O, Viale G. Basaloid cell carcinoma of prostate. Case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2003; 443: 787-791.
17. Ayyathurai R, Civantos F, Soloway MS, Manoharan M. Basal cell carcinoma of the prostate: current concepts. *BJU Int* 2007; 99: 1345-1349.