Nadir Bir Tümör: Prostat Nöroendokrin Karsinomu Olgu Sunumu

A Rare Tumor: Prostate Neuroendocrine Carcinoma Case Report

Dr. Eşref Oğuz Güven, Dr. Numan Yıkılmaz, Dr. Erdem Öztürk, Dr. Erman Damar, Dr. Halil Başar

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Nöroendokrin prostat kanseri çok nadir rastlanan ancak mortalitesi fazla olan bir hastalıktır. Küçük hücreli akciğer kanserinin en yaygın gözlenen ekstrapulmoner tiplerinin başında gelmektedir. Bu olguda, 50 yaşında bir erkek hastada, prostat spesifik antijen değeri düşük iken benign prostat hiperplazisi ile uyumlu bulguları olan, ancak 6 ay gibi kısa sürede kemik ve karaciğer metastazı gelişecek kadar ileri evreye ilerleyen bir olgu sunarak, nöroendokrin prostat karsinomlarının ne kadar agresif bir seyir gösterdiğini belirtmek istedik. Kesin tanısı, patolojik spesimenin spesifik boyalarla incelenmesi sonucu ortaya konulabilmekte, klinik olarak tanıyı öngörmek çoğu kez imkansız gibi görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, prostat kanseri, sağkalım

Abstract

Neuroendocrine prostate cancer is very rare disease with high mortality. It is one of the most commonly observed extrapulmonary small cell lung cancer types. In this case report we wanted to indicate how aggressive can neuroendocrine carcinoma of the prostate be by presenting a 50-year-old male patient whose liver and bone metastasis progressed in a short period like 6 months although his prostate specific antigen levels were low and he had benign prostatic hyperplasia related symptoms. The definitive diagnosis can be made as a result of pathologic specimen examination by specific dyes. To predict the diagnosis clinically is often thought to be impossible.

Keywords: Neuroendocrine tumor, prostate cancer, survival

Giriş

Prostat kanseri dünyada erkeklerde en sık görülen dördüncü kanser olup, buna bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra en sık ikinci kanser tipidir. Malign prostat neoplazmalarının yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır (1). Nöroendokrin hücreler prostat dokusunda bol olarak bulunur ve prostatın nöroendokrin değişim gösteren tümörleri, kimi araştırmacılar tarafından prostat adenokarsinomunun alt tipi olarak değerlendirilmektedir (2).

Nöroendokrin prostat kanseri ilk kez 1977'de prostat küçük hücreli karsinomunun bir çeşidi olarak tanımlanmış olsa da halen biyolojik davranışları tam aydınlatılamamış bir konudur (2). Küçük hücreli karsinomların %11'i ekstrapulmoner olarak, bunun %3'ü ise prostatta saptanmaktadır. Tüm prostat karsinomlarının ise %1'inden daha azında görülmektedir.

Küçük hücreli prostat kanseri, klasik adenokanserden klinik ve histolojik olarak farklı özelliklere sahiptir. Literatürde olgu sayısının az olması nedeniyle ortalama sağkalım süresi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Hormonoterapiye dirençlidir ve günümüzde küçük hücreli akciğer kanserine benzer tedavi rejimleri ile tedavi edilmektedir. Platin temelli kemoterapi ile başlangıçta iyi bir cevap alınmasına rağmen, tedavi efektif olmamaktadır. Hastalığın prognozu oldukça kötü olup tanı anında ilerlemiş

hastalık evresindedir. Ortalama yaşam süresi tanıdan itibaren 2 yıldan kısadır (2).

Bu olguda, başlangıçta düşük prostat spesifik antijen (PSA) değerine sahip ve üriner obstrüksiyon yakınmaları dışında semptomu olmayan bir hastada kısa sürede prostat nöroendokrin karsinomu gelişimini sunduk.

Olgu Sunumu

Elli yaşında erkek hasta, son 1 yıldır olan sık idrara çıkma, rezidü idrar hissi, noktüri (3,4) şikayetleri nedeniyle 6 ay önce dış merkezde değerlendirilmiş. T-PSA: 3 ng/mL olan hastaya transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılmış ve patoloji sonucu benign prostat hiperplazi ile uyumlu olarak gelmiş. Postop dönemde bir yakınması olmayan hasta son 1 ay içerisinde yeniden idrar yapma sıkıntısı gelişmesi üzerine merkezimize başvurmuş.

Hastanın yapılan tetkiklerinde T-PSA: 20 ng/mL. Rektal muayenede Grade 3, sert nodül mevcut. İdrar yapma zorluğu dışında herhangi bir semptomu mevcut değil. Hastaya transrektal ultrason eşliğinde yapılan 12 kadrant transrektal prostat iğne biyopsi sonucu, prostat nöroendokrin tümörü Gleason 4+5 ile uyumlu gelmiş. Yapılan tüm vücut kemik sintigrafide yaygın kemik metastazları, torako-abdomen tomografide ise karaciğer

metastazı saptanmış. İnfravezikal obstrüksiyon nedeniyle hastaya palyatif amaçlı TUR-P ve kastrasyon amaçlı olarak da bilateral skrotal orşiektomi yapıldı. Hastanın takiplerinde kastrasyona rağmen cerrahi sonrası 2. ayda PSA seviyeleri yükselmeye devam etmiştir. Medikal onkoloji tarafından değerlendirilen hastaya kemoterapi planı sırasında hasta hastalık dışı nedene bağlı olarak ex olmuştur.

Tartışma

Nöroendokrin farklılaşma gösteren prostat kanserleri 2 yılda %35 sağkalım oranı ile, 2 yılda %97 sağkalım oranı olan nöroendokrin farklılaşma göstermeyen klasik prostat kanserlerine göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Prostatın küçük hücreli karsinomu, prostatın nöroendokrin değişim gösteren tümörlerinden olup akciğerin küçük hücreli karsinomuyla benzerlik gösterir.

Küçük hücreli prostat kanserinin orijini halen netlik kazanmamıştır. Bazı otörler, klasik tip prostat adenokarsinomunun dediferansiyasyonu sonucu oluşan bir hastalık progresyonu olduğunu ve böylece agresif seyrederek hastaların çoğunun terminal evreye ilerlediğini savunmaktadır (1). Karşıt teori ise, nöroendokrin komponentin normal prostat hücreleri veya pluripotent epitelyal hücrelerin malign transformasyonundan köken aldığını savunmaktadır (2).

Histolojik olarak prostatın nöroendokrin diferansiyasyonu 4 şekilde görülebilmektedir: 1) Küçük hücreli karsinom ve karsinoid tümör, 2) Küçük hücreli karsinom veya karsinoid tümörle kombine halde adenokarsinom, 3) Fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, 4) Doku analizi veya serolojik incelemelerle hormon içeriği gösterilen adenokarsinomlar.

Küçük hücreli karsinomlar bütün prostatik malignitelerin %5'inden azını oluştururlar. Prostat adenokarsinomlarında görülen nöroendokrin farklılaşmanın en sık tipi fokal nöroendokrin farklılaşma şeklinde olanıdır.

İmmünohistokimyasal incelemelerde, olguların %92'sinin CD-56 ile pozitif boyandığını, %85'inde ise sinaptofizin pozitif saptandığı gösterilmiştir. Bu özellikleri ile az diferansiyasyonlu adenokarsinomdan ayırt edilmesi kolaylaşmaktadır (4). Wang ve Epstein (4) hormonal tedaviye dirençli olan 14 prostat karsinomu olgusunda PSA ve nöron spesifik enolaz (NSE) tespit edilmezken, 10 olguda yüksek serum kromogranin A değerlerini saptamışlardır. Yüksek kromogranin A seviyesinin erken tespiti daha agresif bir tedaviye değişimin bir göstergesi olabilir (4).

Ro ve ark.'nın (5) çalışmasında, prostatın küçük hücreli karsinomlarında hücrelerin NSE pozitif iken hem PSA hem de prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) negatif olabileceği gösterilirken; Ghali ve Garcia'nın (6) Cushing benzeri bir klinik tablo içeren hastada yaptıkları incelemede, hem PSA hem de PSAP pozitif olarak saptanmıştır. Diaz ve ark. (7) da çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmıştır.

Biri ve ark.'nın (8) prostat kanserinde protoonkogen bcl-2 tanımlanmasının ve nöroendokrin farklılaşmanın (NED) rolünü araştırdıkları çalışmada; bcl-2 tanımlanması ile Gleason skoru ve progresyon bazında kötü prognoz ile çok yakın ilişki saptanmış ve NED gösteren hücrelerin bulunmasının ise yalnızca hastalığın progresyonu ile ilişkili olabileceği kanaatine varılmış.

Klinik seyir olarak, genellikle primer bölgede hızla büyüyen kitle, büyük retroperitoneal kitle, özellikle akciğer ve karaciğer

olmak üzere hızlı iç organ tutulumu, klasik adenokarsinomda görülen osteoplastik kemik metastazından farklı olarak, osteolitik kemik metastazı ve sık beyin tutulumu görülebilmektedir. Tipik olarak, önemli derecede progresyona rağmen PSA üretimi durur ya da daha sıklıkla görülen ölçülemeyecek seviyenin altındaki değerler şeklinde tespit edilir. Literatürde bildirilen olguların çoğu 60 yaşın üzerindedir. Literatürde hormonal tedavi uygulanan prostat karsinomlarında nöroendokrin diferansiyasyon alanlarının etkilenmeden kaldığı veya tedavi sonrası bu alanların daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir. Beltran ve ark., (9) nöroendokrin hücrelerin hormonal tedaviye direnç gelişmesinden sorumlu olduğunu bildirmiştir. Bu durum nöroendokrin diferansiyasyon gösteren prostat karsinomlarında terapötik yaklaşımın farklı olması gerektiğini düşündürmektedir. Saf primer prostat nöroendokrin karsinomunda esas tedavi yaklaşımı radikal prostatektomidir. Diğer tedavi modaliteleri metastaz varlığında önerilir. Tedavide radyoterapi oldukça etkilidir. Büyük hacimli tümörde, beyin metastazı olan; ağrı, potansiyel patolojik kırık, mesane çıkım obstrüksiyonu gibi hayat kalitesi üzerinde olumlu etkisi olacak kritik bölgelerde lokal tümör kontrolü için düşünülmelidir.

Literatürde sınırlı sayıda olgu olduğundan, ileri evre hastaların prognozu hakkında veriler yetersizdir. Tedaviye cevap; başvuru esnasında hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olsa da, başlangıçta tedaviye belirgin yanıt karşılık, çoğunda prognoz kötüdür ve hastaların büyük çoğunluğu bir yıl içinde kaybedilmektedir. Stein ve ark.'nın (10) 30 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, sadece 1 hastada kemoradyoterapi sonrası 54 aylık bir remisyon sağlanmıştır. Olguların çoğunda ortalama sağkalım 13 aydır. Tanı anında hiponatremi, non-genitoüriner ekstrapulmoner küçük hücreli kanser varlığı, yüksek serum laktat dehidrogenaz değerleri, düşük serum albumini ve ileri yaş kötü prognoz ile ilişkilidir.

Prostat nöroendokrin karsinomu çok nadir olarak rastlanan, tanı konulduktan sonra ortalama sağkalım 1 yıldan az olan agresif bir kanserdir. Halen gelişim mekanizması, hangi prostat kanser çeşidinin alt tipi olduğu, tedavi modaliteleri hakkında aydınlatılmayı bekleyen sorular bulunmaktadır. Çok düşük PSA seviyelerinde dahi gelişebileceği ve tarama yöntemleriyle önceden saptayabileceğimiz başka bir moleküler belirteç henüz mevcut olmadığından, çoğu olgu atlanmakta ve karşımıza ileri evrede gelmektedir. Bu alanda yapılan moleküler çalışmaların ilerlemesi ve daha çok sayıda olgu takip ederek, klinik tecrübelerimizin artması gerekmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Eşref Oğuz Güven, Konsept: Numan Yıkılmaz, Dizayn: Numan Yıkılmaz, Veri Toplama veya İşleme: Erman Damar, Analiz veya Yorumlama: Halil Başar, Literatür Arama: Erdem Öztürk, Yazan: Numan Yıkılmaz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999;39:135-148.
2. López Cubillana P, Martínez Barba E, Prieto A, et al. Oat-cell carcinoma of the prostate. Diagnosis, prognosis and therapeutic implications. *Urol Int* 2001;67:209-212.
3. Burchardt T, Burchardt M, Chen MW, et al. Transdifferentiation of prostate cancer cells to a neuroendocrine cell phenotype in vitro and in vivo. *J Urol* 1999;162:1800-1805.
4. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Path* 2008;32:65-71.
5. Ro JY, Têtu B, Ayala AG, Ordóñez NG. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977-982.
6. Ghali VS, Garcia RL. Prostatic adenocarcinoma with carcinoidal features producing adrenocorticotrophic syndrome. Immunohistochemical study and review of the literature. *Cancer* 1984;54:1043-1048.
7. Diaz M, Abdul M, Hoosein N. Modulation of neuroendocrine differentiation in prostate cancer by interleukin-1 and -2. *Prostate Suppl* 1998;8:32-36.
8. Biri H, Küpeli B, Sınık Z, et al. The Value of Proto-Oncogene Bcl-2 and Neuroendocrine Differentiation in Human Prostate Cancer. *Türkiye Klinikleri J Med Res* 1999;17:41-46.
9. Beltran H, Mosquera JM, Rubin MA. Neuroendocrine prostate cancer. In: Tewari A, ed. *Prostate cancer: A comprehensive perspective*. 2nd ed. New York, USA: Springer; 2013. p. 277-282.
10. Stein ME, Bernstein Z, Abacioglu U, et al. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications--a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. *Am J Med Sci* 2008;336:478-488.