

# Prostat iğne biopsilerinde adenokarsinom sitomorfolojik tanı bulguları ve prognostik önemi

## *Cytomorphologic diagnostic criteria of adenocarcinoma in prostate needle biopsies and their prognostic importance*

Aylin Yazgan<sup>1</sup>

Hüseyin Üstün<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Söğütözü - Ankara

<sup>2</sup> Ankara Hastanesi Patoloji Bölümü, Cebeci - Ankara

### Özet

**Giriş ve amaç:** Prostat iğne biopsilerinde adenokarsinom tanı bulguları gözden geçirilerek ve bunların tümör derecesi ile ilişkileri incelenerek, prognostik öneme sahip olan tanı bulguları irdelendi.

**Gereç ve yöntem:** Ellibeş (55) adet adenokarsinoma tanısı almış prostat iğne biopsisi ışık mikroskopunda nükleol belirginliği, nükleer büyüme, mitoz, intraluminal eozinofilik sekresyon ve bazofilik musin varlığı, amfofilik sitoplazma, intraluminal kristaloit, perinöral invazyon açısından değerlendirildi. Tanısal bulguların Gleason derecesi ile ilişkileri incelendi.

**Bulgular:** Nükleer büyüme, nükleol belirginliği ve intraluminal eozinofilik sekresyon sırayla en sık izlenen tanı bulguları oldu. En az görülen tanı bulguları intraluminal kristaloit ve bazofilik musin varlığıdır. Kristaloit oluşumu ile Gleason derecesi arasında ters orantı izlenirken diğer bulgularla Gleason derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Prognoz açısından önemli olan bulguların perinöral invazyon, prostat dışı doku invazyonu ile Gleason derecesi olduğu görüldü.

**Sonuç:** Prostat adenokarsinomu tanısına tüm sitomorfolojik bulguların beraberce değerlendirilmesi ile varılabilir. Evrelendirme, sağaltım planması ve prognoz açısından önemli olan perinöral invazyon, prostat dışı doku invazyon bulgusu ile Gleason derecesinin iğne biopsi raporlarında belirtilmesinin yararlı olacağı gözükmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Prostat adenokarsinomu, ayırıcı tanı, prognoz

### Summary

**Introduction:** Diagnostic criteria of adenocarcinoma in needle biopsies and relation between these and tumour grading has been examined and prognostic importance of diagnostic criteria has been evaluated.

**Materials and methods:** Fifty five (55) adenocarcinoma cases in prostate needle biopsies were examined for prominent nucleoli, nuclear enlargement, mitosis, intraluminal eosinophilic secretion, basophilic mucin, amphophilic cytoplasm, intraluminal crystalloid, perineural invasion by the light microscope. The relation between diagnostic criteria and Gleason grading were studied.

**Results:** The most frequent criteria were as follows: nuclear enlargement, prominent nucleoli and intraluminal eosinophilic secretion. Intraluminal crystalloid and basophilic mucin were seen occasionally. The relation between intraluminal crystalloid and Gleason grading has been defined as inversely proportional. The relation between the other criteria and Gleason grading has no statistical correlation. In our study we evaluated that perineural invasion, extra prostatic invasion and Gleason grading were prognostically important criteria.

**Conclusion:** In order to define prostate adenocarcinoma all of cytomorphologic criteria should be evaluated and interpreted. We suggested that perineural invasion, extraprostatic invasion and Gleason grading should be expressed in the reports of needle biopsies which are important for staging, planning of treatment and prognosis.

**Key words:** Prostate adenocarcinoma, differential diagnosis, prognosis

**E**rkeklerde en sık görülen ve kanserler içerisinde ikinci sıklıktaki ölüm nedeni olan prostat kansinomu önemli bir sağlık sorunudur (1-6). Prostat kanser taramasındaki gelişmeler ve ince biopsi iğnelerinin kullanılmaya başlanması ile patoloğlar tanı güçlükleri yaşana-bilen, çok sayıda, küçük miktarlarda doku içeren prostat iğne biopsileri ile karşı karşıya gelmektedirler (7). Patoloğlar iğne biopsilerinde tanı yanı sıra tedavide yol gösterici prognostik bilgileri de vermek zorundadırlar (8). Bu çalışmada prostat iğne biopsisinde tanısal bulguların gözden geçirilerek değerlendirilmesi ile birlikte tümör derecesi ile ilişkileri incelenmiştir.

### Gereç ve yöntem

118 adet prostat iğne biopsisinden tanısı adenokarsinom olan 55 adet olgunun hematoxilen eozin (H,E) kesitleri ışık mikroskobu ile nükleol belirginliği, nükleer büyüklük, mitoz, intraluminal eozinofilik sekresyon, bazofilik musin, amfofilik sitoplazma, intraluminal kristaloit varlığı, perinöral invazyon tanı bulguları açısından yeniden değerlendirildi. Tanısal bulgularla Gleason derecesi arasındaki ilişki incelendi.

Bütün biopsilerde örneklenen prostat alanları belli olmadığından biopsiler bir bütün olarak değerlendirildi. Olgularda Gleason histolojik derecelendirme sistemine göre birleşik derece saptandı. Gleason derecesi istatistiksel amaçlı olarak gruplandırılmak istendiğinde ve olgu sayıları yeterli olmadığından gruplar Gleason derece 6 ve aşağısı ile 7 ve yukarısı şeklinde ayırım tavsiye edilmektedir (8-10).

Kendi çalışmamızda da olgular düşük ve yüksek derece gruplarına ayrılmıştır. Yine aynı olgular tümörün yapısal dizilimine göre geniş benign bezler içerisinde küçük bezlerin infiltrasyonu ve stromada benign bezlerden uzakta gelişigüzel infiltratif büyüme yapısı şeklinde sınıflanmıştır. Bir ila iki tanısal bulgu taşıyan olgularda yapısal dizilim adenokarsinoma tanısı için en canalcı bulgu olarak kabul edilmiştir.

Sitolojik olarak belirgin nükleol, nükleer büyüme ve lümendeki sekresyonlar yaygınlıklarına göre 0 (yok), 1 (çok az), 2 (seyrek) ve 3 (sık) olarak kaydedilmiştir. Nükleer büyüme komşu benign prostatik epitel nükleusu ile kıyaslanarak göreceli olarak tanımlanmıştır. Örnekte benign bez yok ise nükleer büyüme değerlendirilemez kabul edilmiştir. Mitoz, intraluminal kristaloitler, amfofilik sitoplazma ve perinöral invazyon var (1) ve yok (0) olarak kaydedilmiştir.

Malign bezlerin sitoplazması çevredeki benign bezlerin sitoplazmasından koyu iken amfofilik, soluk-saydam iken amfofilik değil şeklinde değerlendirilmiştir. Benign bezle-

rin sitoplazmaları yoğun eozinofilik yada amfofilik olan örneklerde malign glandların amfofilisi değerlendirilmemiştir. İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS for Windows Release 5.0" yazılım programında tanısal bulguları oluşturan değerlerin tümör Gleason birleşik derece ile ilişkisi ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

### Bulgular

55 adet adenokarsinom olgusunda stromada, benign bezlerden uzakta gelişigüzel infiltratif büyüme tüm adenokarsinom olgularının %58'inde; geniş benign bezler içerisinde küçük bezlerin infiltrasyonu % 42 oranında izlendi. Yapısal dizilim dışında bir ya da iki tanısal bulgu taşıyan olgu oranı % 30.9 idi. Olguların %65.3'u Gleason birleşik derece 6 ve 7 olarak izlendi (Tablo I ve II). Olgu sayısı ve yüzde dağılımına göre tanısal bulgu sıklıkları Tablo III'de izlenmektedir (\*Nükleer genişlemesi değerlendirilebilir olan 33 olgu).

Tablo I. Tanı bulgularının olgularda izlenme sıklıkları.

% Dağılımı	Nükleer Genişleme	Belirgin Nükleol	Intraluminal eozinofilik sekresyon	Bazofilik musin
Yok (0)	0.0	12.7	67.2	83.6
Çok az (1)	10.9	36.3	21.8	14.5
Seyrek (2)	34.5	34.5	9.0	1.8
Difüz (3)	25.4	16.3	1.8	0.0
D.Uygun Değil	29.0	0.0	0.0	0.0

Tablo II. Tanı bulgularının olgularda izlenme sıklıkları.

% Dağılımı	Amfofilik stoplazma	Mitoz	Kristaloit	Perinöral invazyon
Yok (0)	30.9	74.5	78.1	74.5
Var (1)	25.4	25.4	21.8	25.4
D. Uygun değil	40.0	0.0	0.0	0.0

Tablo III. Olgu sayısı ve yüzde dağılımına göre tanısal bulgu sıklıkları (\*Nükleer genişlemesi değerlendirilebilir olan 33 olgu).

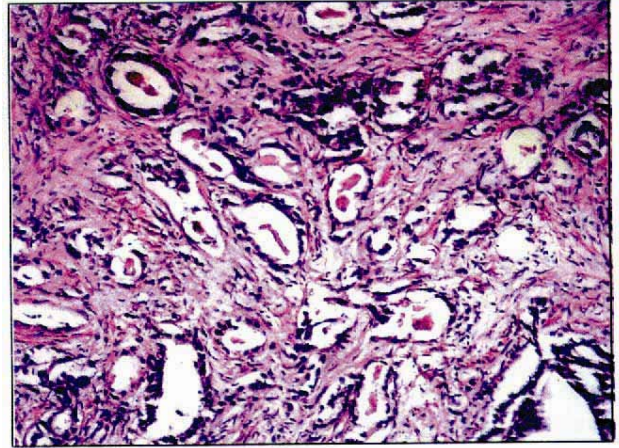
Ölçütler	Olgu Sayısı	% Dağılımı
Nükleer büyüme *	33*	% 100.0
Belirgin nükleol	48	% 87.2
Intraluminal eozinofilik sekresyon	18	% 32.7
Bazofilik musin	9	% 16.3
Amfofilik sitoplazma	14	% 25.4
Mitoz	14	% 25.4
Kristaloit	12	% 21.8

Nükleer büyüme değerlendirilebilen %71 olgunun %100'ünde izlendi. Nükleol belirginliği %87.2 ile en sık görülen ikinci tanısıl bulgu olmuştur. Bu bulguları %32.7 ile intraluminal eozinofilik sekresyon varlığı izlemektedir (Resim 1). Amfofilik sitoplazma, mitoz ve perinöral invazyon (Resim 2) eşit sıklıkta izlenmiştir.

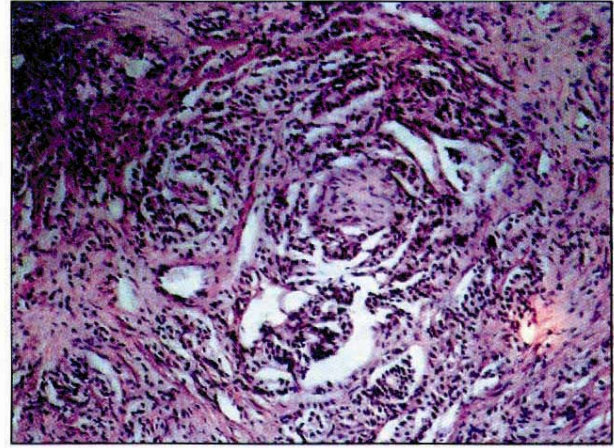
En az görülen tanı bulguları intraluminal kristaloit (Resim 3) ve bazofilik müsin varlığıdır. Olguların %69'unun üç veya daha fazla tanısıl bulgu taşıdığı ve 1 ya da 2 tanı bulgusu varken en sık görülen bulgu nükleol belirginliği olduğu izlendi. Sadece yapısal dizilim gözönüne alınarak tanı konan örnek olmadı. Gleason derecesi ile nükleer büyüme, nükleol belirginliği, mitoz, amfofilik sitoplazma ve intraluminal eozinofilik sekresyon arasındaki ilişki ki-kare testinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İntraluminal kristaloit varlığı ile Gleason derecesi arasında ters orantı olduğu görüldü (Tablo IV).

Tablo IV. Gleason derecesi ile intraluminal kristaloit arasındaki ilişki.

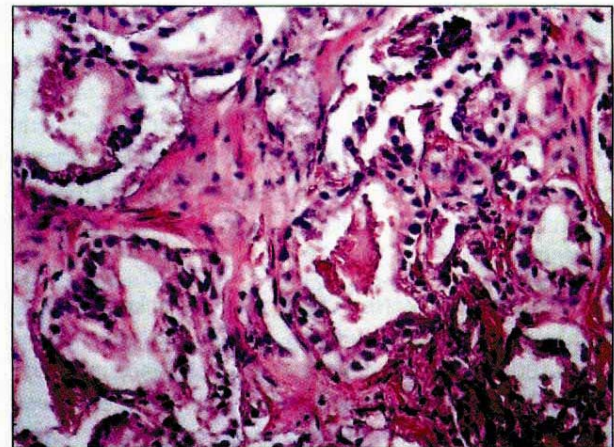
Kristaloit	0	1	Sıra toplam
1(Gleason 4-5-6)	16	9	25
Sıra yüzde	64,0	36,0	48,1
Kolon yüzde	40,0	75,0	
2 (Gleason 7-8-9-10)	24	3	27
Sıra yüzde	88,9	11,1	51,9
Kolon yüzde	60,0	25,0	
Kolon toplamı	40	12	52
	76,9	23,1	100,0



Resim 1. İntraluminal eozinofilik sekresyon.



Resim 2. Perinöral invazyon.



Resim 3. İntraluminal kristaloit varlığı.

## Tartışma

Günümüzde yapılan prostat iğne biopsileri patolojları küçük dokularda az sayıda bezin görünümüne bakarak malign tanısı koyma sorunuyla karşı karşıya bırakmaktadır. Prostat adenokarsinomu sıklıkla stromayı farklı yönlerde gelişigüzel infitre eden bir büyüme dizilimi gösterir (11). Kendi çalışmamızda da olguların %58'inde bu dizilim izlenmiştir. Fibroadipöz dokuda neoplastik bezlerin bulunması ekstraprostatik dokuya invazyonu gösterir ve ileri evreyi gösterdiği için raporda belirtilmesi gerekir (12)

Belirgin nükleol tanıda sıklıkla en önemli bulgu olarak gösterilmektedir (11,13-15). Nükleol belirginliği 1.25-1.50 mikron ya da daha büyük olarak tanımlanmaktadır (16,17). Ayrıca Helpap'a göre birden çok nükleol, tümör derecesi arttıkça nükleol ve birden çok nükleol içeren

nükleus sayısında artma ve atipi arttıkça nükleusda periferite itilme malignite tanısı açısından önemli bulgularıdır (18). Montironi ve ark. morfometrik olarak benign prostatik hiperplaziden PIN'e ve adenokarsinoma doğru gittikçe nükleollü nükleus oranının, birden çok nükleol içeren nükleus oranının ve nükleolün nükleus periferine itilme oranının arttığını göstermişlerdir (19). Prostat karsinomunun histolojik derecesi arttıkça nükleol içeren nükleus sayısında artma bildirilmektedir (7). Belirgin nükleol varlığı kendi çalışmamızda en sık izlenen ikinci bulgu olmuştur. Gleason'a göre düşük grupta % 44.4 iken, Gleason yüksek dereceli grupta % 55.6 olarak daha yüksek izlenmiş ancak sonuç ki-kare testinde istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir. Gruplara düşen olgu sayısının az olmasının anlamlı sonuç alınmasını engellediği düşünülmektedir.

Nükleer büyüme çevredeki benign bezlerin nükleusları ile karşılaştırma yoluyla kolaylıkla uygulanabilen yararlı bir bulgudur. Nükleol belirginliğine göre daha yüksek oranda izlenir (7). Nükleer genişleme çalışmamızda değerlendirilebilen olguların %71'inde %100 oranında izlendi. Nükleer büyüme değerlendirilmesinde komşu benign bezlerle karşılaştırma yapılması nedeniyle biopside benign bez bulunmaması ya da var olan benign bezlerin atrofik olması bu tanısal bulgunun kullanımını kısıtlayan önemli bir faktör oldu. Kendi çalışmamızda %29 olguda nükleer büyüme yukarıda belirtilen nedenlerle değerlendirilemedi. Nükleer büyüme de tümörün histolojik derecesi ile ilişkili bildirilmektedir. Kendi çalışmamızda yaygın olarak nükleer büyüme içeren olguların oranı yüksek dereceli grupta % 57.1 olarak daha yüksek oranda izlenmiştir. Ancak sonuç ki-kare testinde gruplara düşen olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir.

Intraluminal eozinofilik sekresyonlar kendi olgularımızın %32.7'sinde; en sık rastlanan üçüncü bulgu olarak gözlemlendi. Bazofilik musinöz sekresyonlar prostat karsinomunda daha az görülen ancak daha özgül bir bulgudur (7,17). Çalışmamızda bazofilik sekresyon %16.3 oranında izlendi. Bazofilik sekresyonların izlenebilmesinin kullanılan H.E.'nin özelliğine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir.

İlk kez 1991'de McNeal tarafından tanımlanmış olan kollajenöz mikronodül bulgusu prostat adenokarsinomu için %100 spesifik görülmektedir (8). Kollajenöz mikronodüller histogenezi kesin olmayan, asidik müsin ekstrasizasyonu sonucu olduğu düşünülen mikroskobik yapılardır. Kollajenöz mikronodül alanlarının sayısının prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür (20). Çalışmamızda bu

bulgunun izlenmemesinin iğne biopsilerinde çok düşük bir oranda görülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Tümör hücrelerinin sitoplazmaları da tanıda yönlendirici olabilir. Bazı prostat karsinomlarında tümör hücrelerinin sitoplazmalarının çevredeki benign bezlerden daha amfofilik olduğunu Epstein gözlemiştir (7). Bu bulgunun kullanılabilmesi için benign bezlerin sitoplazmasının hafif eozinofilik ya da saydam olması gerekir (8). Çalışmamızdaki sitoplazmik amfifili oranının biraz daha düşük olması, hematoksilen eozin boyama standartlarının farkına bağlanmıştır.

Prostatik intraluminal kristaloitler ilk kez Holmes tarafından 1977 yılında prostat karsinomlarında tanımlanmıştır (21,22). Prostatik intraluminal kristaloitler irregüler, eozinofilik, çubuk, prizma, iğne ya da tabak biçiminde çeşitlilik gösterebilen 7-50 mikron büyüklükte nonproteinöz yapılardır (21,22). Olgularımızın %21.8'inde kristaloit saptadık. Kristaloit içeren olguların oranı Gleason'a göre düşük grupta % 75 iken, Gleason'a göre yüksek grupta % 25 olarak izlendi. Sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Çeşitli iğne biopsi dizilerinde kristaloit oranı %10 ila %23 arasında değişmektedir (7,21). Intraluminal kristaloitler düşük dereceli prostat adenokarsinomlarında daha sık izlenir. Karsinom sınırındaki benign bezlerde de izlenebilir (7,12,23,24). 456 BPH olguluk bir dizide hiperplastik bezlerde %3.6 oranında kristaloit bildirilmiştir (25).

"Biopsilerde adenokarsinom yokken kristaloit varlığı klinik değerlendirme eşliğinde yeni biopsi için endikasyondu" diyen çalışmalar yanında, "benign bezlerde kristaloit varlığının anlamlı bir risk oluşturmadığını" söyleyen çalışmalar da vardır (21,24-26). Benign prostatik bezlerde seyrek izlenen mitoz, karsinom tanısında yardımcı olabilecek bulgulardan biridir. Bu çalışmada olguların %25.4'ünde mitoz saptanmıştır. Mitoz içeren olguların oranı istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir.

Perinöral invazyon iğne biopsilerinde malignitenin patognomonik kanıtıdır (17,27). Perinöral invazyon kapsüler invazyonu özgül olarak belirleyebilmektedir (28). Ekstraprostatik tümör uzanımını işaret ettiği için perinöral invazyon varlığını rapor etmek gerekmektedir (8). Bunun evrelendirme ve sağaltım planlamasında önemi büyüktür. Kapsüler invazyonu öngörmeye sadece yüksek tümör histolojik derecesi benzer şekilde yüksek özgüllük ve duyarlılık ile kapsüler invazyonu belirlemektedir (28). Prostat iğne biopsilerinde hasta sağaltımını planlamada

kullanıldığı için, sınırlı karsinom varlığında bile, Gleason birleşik değerinin rapor edilmesi üzerinde görüş birliğine varılmış bir konudur (8,9,29)

Prostat adenokarsinomu tanısı, tanısal bulguların tümü gözönüne alınarak konmalıdır. Bir olgu değerlendirilirken, tüm bulgular malignite lehine ise, malign bez sayısı

çok az olsa bile, karsinom tanısı verilebilir (7). Artık patoloğlardan beklenen iğne biopsilerinde sadece doğru tanı koymaları değil, prognostik faktörlerin de bildirilmesidir. Bu nedenle biopsi raporlarında prognostik faktörlerin varlığı ve yokluğunun betimlenmesinin hem klinisyen hem de hasta için yararlı olacağı kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Research* 1985; 45: 3663-3667.
2. Gittes RF. Carcinoma of the prostate. *The New Engl J of Med* 1991; 324(4): 236-245.
3. Mohler J, Partin AW, Epstein JI et al. Prediction of prognosis in untreated stage A2 prostatic carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 511-519.
4. Petersen RO. *Urologic Pathology*. 2.baskı. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 575-648.
5. Weidner N, Carrol PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143: 401-409.
6. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate. *Epidemiology and aetiology*. *Brit J of Urology* 1987;59: 493-502.
7. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995; 26: 223-229.
8. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC et al. Assesment of prostate carcinoma in core needle biopsy. *Cancer* 1996; 78 (2): 376-381.
9. Epstein JI. The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer* 1996;78 (2): 350-356.
10. Bostwick DG. Grading of prostatic cancer. *Am J Clin Pathol* 1993; 102(1): 38-56.
11. Molberg KH, Mikhail A, Vuitch F. Crystalloids in metastatic prostatic carcinoma. 1994; *Am J Clin Pathol* 101: 266-268.
12. Kelemen PR, Buschmann RJ, Weisz-Carrington P. Nucleolar prominence as a diagnostic variable in prostatic carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 1017-1020..
13. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer Supplement* 1993; 71(3): 906-936.
14. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. Prostatic Carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Human Pathology* 1992; 23(3): 223-240.
15. Damjanov I, Linder J. *Anderson's Pathology*. 10.baskı. Missouri: Mosby, 1996; 2: 2197-2222.
16. Varma M, Lee MW, Tambol P et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 554-561.
17. Helpap B. Observation on the number, size and localization of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease. *Histopathology* 1988; 13: 203-211.
18. Montironi R, Braccishi A, Matera G, Scarpelli M, Pisani E. Quantation of the prostatic intraepithelial neoplasia: Analysis of the nucleolar size, number and location. *Path. Res. Pract* 1991; 187: 307-314.
19. Bostwick DG, Wollan P, Adlakha K. Collagenous micronodules in prostate cancer: A spesific but infrequent diagnostic finding. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119: 444-447.
20. Benett B D. Prostatic crystalloids. *JAMA* 1988; 260 (15): 2287.
21. Ro JY, Grignon DJ, Tronsoco P, Ayala AG. Intraluminal crystalloids in whole organ sections of prostate. *The Prostate* 1988; 13: 233- 239.
22. Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG et al. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 1986; 57: 2397-2407.
23. Rosario AD, Bui HX, Abdulla M, Ross JS. Sulfur-rich prostatic intraluminal crystalloids: A surgical pathologic and electron probe X ray microanalytic study. *Hum Pathol* 1993; 24: 1159-1167.
24. Hennebery JM, Kahane H, Humphrey PA, Keetch DW, Epstein JI. The significance of intraluminal crystalloids in benign prostate glands on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (6): 725-728.
25. Anton RC, Chakraborty S, Wheeler TM. The significance of intraluminal prostatic crystalloids in benign needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 1997; 22(4): 446-449.
26. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulation: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(8): 918-924.
27. Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(4): 336-341.
28. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17 (3): 307-315.
29. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17(3): 292-306.

## Yazışma adresi

Dr. Aylin YAZGAN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Söğütözü-Ankara

Çiğdem Mah. Gökkuşluğu sitesi No: 10 / 6 06530 – ANKARA

Tel (Ev) : 0 312 286 93 26

(İş) : 0312 291 25 25/ 4533

E-mail : aylinkilicyazgan yahoo.com