

OLGU BİLDİRİMİ

## Küçük Hücreli Prostat Karsinomu

Özkan KANAT\*, Özlem SARAYDAROĞLU\*\*, Türkkan EVRENSEL\*,  
Atilla ÖZKAN\*\*\*, Şahsine TOLUNAY\*\*, Osman MANAVOĞLU\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

### ÖZET

Prostatın küçük hücreli karsinomu (KHK) nadir ve son derece saldırgan bir tümördür. Tüm prostat kanserlerinin %1'den daha azını oluşturur. Sıklıkla nodal veya visseral metastazlarla birlikte ileri evrede prezente olur ve kötü bir prognoza sahiptir. Mevcut verilerden yola çıkılarak prostat KHK için optimal bir tedavi şeklinin belirlenmesi zordur. Biz burada bir prostat KHK olgusunu literatür bilgileri ile birlikte sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat. Küçük hücreli karsinom. Tedavi.

### Small Cell Carcinoma Of The Prostate

#### ABSTRACT

Small cell carcinoma (SCC) of the prostate is a rare and extremely aggressive malignant disease. It constitutes less than 1% of all prostatic neoplasms. Frequently it presents at advanced stage with nodal or visceral metastasis and has a poor prognosis. From the existing data it is difficult to define an optimum treatment strategy for SCC of the prostate. Here, we present a case of SCC of the prostate with a brief review of the literature.

**Key Words:** Prostate. Small cell carcinoma. Treatment.

Prostat küçük hücreli karsinomu (KHK) nadir bir tümör olup, tüm prostat kanserlerinin %1'den daha azını oluşturur<sup>1</sup>. İlk olarak Wenk ve ark tarafından 1977 yılında tanımlanmıştır<sup>2</sup>. Ortalama görülme yaşı 65'tir<sup>1</sup>. Hastalar çoğunlukla prostatizm yakınmaları ile başvurur. Metastazların veya nadiren ektojik ACTH üretimi<sup>2</sup>, uygunsuz ADH salınımı<sup>3</sup>, miyastenik sendrom<sup>4</sup> gibi paraneoplastik sendromların neden olduğu semptomlar başvuru nedeni olabilir. Son derece agresif bir tümördür. Prostat adenokarsinomundan farklı olarak, prostat KHK seyirinde karaciğer, akciğer, lenf nodu veya beyin metastazına daha sık rastlanır.

Olgu sayısının azlığı nedeniyle pulmoner KHK'da sağ kalıma katkısı gösterilmiş tedavi modalitelerinin, özellikle kemoterapinin (KT) bu tümörün tedavisindeki etkinliği tam olarak belirlenememiştir. Bu makalede, prostat KHK nedeniyle takip ve tedavi edilen bir olguyu sunuyoruz. Bulguları ile birlikte tartışmaya sunulmuştur.  
Kabul Tarihi: 10.07.2003

Uzm. Dr. Özkan KANAT

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

16059 Görükle / BURSA  
49 yaşında erkek hasta idrar yaparken zorlanma ve sık idrara çıkma yakınmalarıyla Haziran 2002 tari-

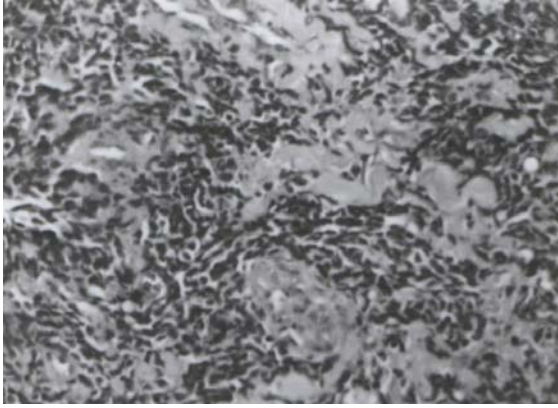
hinde bir üroloğa başvurmuş. Yapılan dijital rektal muayenede prostatın normalden büyük ve lastik kıvamında olduğu tespit edilmiş. Prostat spesifik antijen (PSA) ve serbest PSA düzeyleri normalmiş. Benign prostat hipertrofisi ön tanısıyla suprapubik transvezikal prostatektomi planlanmış. Göbek altı midline insizyon ile pelvise girilmiş. Prostattan kaynaklanan tümöral bir dokunun pubis kemiği dahil olmak üzere çevre dokulara invazyon oluşturduğu ve rezeke edilemez olduğu tespit edilmiş. En büyüğü 1.5x1x1 cm olan dört adet biyopsi alınarak operasyon sonlandırılmış. Biyopsi materyallerinin histopatolojik muayenesi sonucunda prostat KHK tanısı konan hasta, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na refere edilmiş.

İlk yapılan fizik muayenesinde, perküsyonda sol kosta-vertebral açı hassasiyeti mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları normaldi. Üre (64 mg/dl), kreatinin (1.8 mg/dl) ve laktat dehidrogenaz (1026 U/l) yüksekliği dışında biyokimya ve tam kan sayımı normal sınırlarda olan hastanın prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 0.45 ng/ml (0-4) ve serbest-PSA düzeyi 0.05 ng/ml (0-0.45) idi.

Abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) prostattan kaynaklanan, çevre yağ planlarına ve mesaneyeye

invazyon gösteren bir kitle lezyonu, sol internal iliak zincirde en büyüğü 25 mm çapında çok sayıda lenfadenopati ve sol hidroüreteronefroz tespit edildi. Diğer abdominal organlar normal görünümdeydi. Kemik sintigrafisi ve toraks BT'de metastaz saptanmadı.

Hastaya ait hazır parafin bloklar UÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda tekrar değerlendirildi. Hematoxilen-eozin ile boyanan kesitlerde, fibrolipomusküler doku stroması içinde oval, hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu, sitoplazmaları ayırdedilemeyecek kadar dar olan atipik hücrelerin diffüz infiltrasyonu ile oluşan, yer yer nekroz alanları içeren, stroması damardan zengin tümöral doku izlendi (Resim 1). Neomarkers marka monoklonal antikolar kullanılarak yapılan immunohistokimyasal boyamalarda düşük molekül ağırlıklı sitokeratin, NSE, sinaptofizin ve kromogranin ile pozitif, lökosit common antijen ile negatif, boyanma görüldü. Bu bulgularla hastaya prostat KHK "oat cell tip" tanısı kondu.



**Resim 1.**

*Yuvarlak şekilli, hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı diffüz infiltrasyon oluşturmuş epitelyal tümör hücreleri (HEX100)*

Bu tanı üzerine ölçülen serum nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyinin 44.2 ng/ml (0-12.5) olduğu görüldü. TNM sistemine göre T4N1M0 şeklinde evrelendirilen hastaya siklofosamid, doksorubisin ve vinkristinden (CAV) oluşan kombinasyon kemoterapisi başlandı. Üçüncü siklustan sonra tekrarlanan BT'de primer kitlenin boyutlarında tama yakın gerileme olduğu, metastatik lenf nodlarının kaybolduğu ve sol hidroüreteronefrozun tam olarak düzeldiği görüldü. NSE düzeyinin 17.4 ng/ml'ye gerilemiş olduğu tespit edildi. Kemoterapi altı siklusa tamamlandı. Altıncı sikludan sonra klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları normal, NSE düzeyi 12 ng/ml olan hasta tam remisyonda kabul edildi. Daha sonra hastalığın lokal kontrolünü arttırmak amacıyla pelvik alana radyoterapi uygulandı. Radyoterapinin tamamlanmasından bir ay sonra abdominal BT'de karaci-

ğerde çok sayıda metastaz tespit edildi. Takibinin 8. ayında olan hastaya ikinci seçim kemoterapi (sisplatin ve etoposid) planlanmıştır.

## Tartışma

Erken sistemik metastaz yapma eğilimi olan prostat KHK'un prognozu kötüdür. Tanı anında bile hastaların yaklaşık %75'i ileri evrededir. En sık lenf nodu, karaciğer, kemik, akciğer ve beyin metastazına rastlanır. Bunların dışında tümörün agresif özelliğini yansıtan organ metastazları ile de karşılaşılabilir. Örneğin Tetu ve ark.<sup>5</sup> 20 olguluk serilerinde, iki olguda omentum, bir olguda vokal kord, bir olguda temporal kemik ve bir olguda sürrenal bez metastazı tespit etmişlerdir. İki, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranı sırası ile %3.6, %1.8 ve %0.9; ortalama sağ kalım süresi ise 9.8 ay olarak bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Bazı olgularda KHK adenokarsinom ile birlikte olabilir. Bu tümörler Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına<sup>5</sup> göre kombine tip karsinom olarak adlandırılır. Tetu ve ark.<sup>5</sup> 14 (%70), Oesterling ve ark.<sup>3</sup> 27 olguluk seride 9 (%33) olguda kombine tip tümör tespit etmiştir. Her iki çalışma grubu da kombine tip tümörlerin tedaviye verdikleri yanıtın ve prognozun pür KHK'dan farklı olmadığı sonucuna varmıştır.

Pür KHK'lu olgularda PSA veya prostatik asit fosfataz (PAP) düzeylerinde artış beklenmez. Kombine tip tümörlerde ise genellikle PSA ve PAP düzeyleri yükselir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bir parametre olarak kullanılabilir.

Prostat KHK tanısında epitelyal ve nöroendokrin antikolar ile yapılan immunohistokimyasal çalışmalar son derece yararlıdır. Epitelyal membran antijen, sitokeratin ve karsinoembriyogenik antijen antikoları ile sırasıyla olguların %75, %44 ve %45'inde pozitif boyanma tespit edilir.<sup>1</sup> Olguların çoğu iki veya daha fazla nöral marker ile pozitif boyanır. Olguların %72'sinde NSE, %52'sinde kromogranin A ve %26'sında sinaptofizin ile pozitif boyanma tespit edilir.<sup>1</sup>

Olgu sayısının az olması nedeniyle ekstrapulmoner KHK'larda optimal tedavi şekli belirlenememiştir. Klinisyenler şu an için pulmoner KHK'daki deneyimleri ile hareket ederler. Pulmoner KHK'un esas tedavisi KT'dir. Sınırlı hastalıkta KT'nin RT ile kombine edilmesi lokal kontrolü artırır. Ekstrapulmoner KHK'lar genelde pulmoner KHK'a göre daha az kemosensitiftir. Bununla birlikte KT ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>6-8</sup> Lokal hastalıkta KT ve radyoterapi (RT) ile kür sağlanabilir.<sup>9</sup>

Olgumuzda KT ile primer tümörün boyutları tama yakın gerilemiş ve metastatik lenf nodları kaybolmuştur. Literatürde benzer şekilde KT'ye iyi yanıt veren olgu örnekleri mevcuttur. Amato ve ark.<sup>10</sup>, lenf

## Küçük Hücreli Prostat Karsinomu

nodu (16 hastada), karaciğer (9 hastada), akciğer (7 hastada), kemik iliği (6 hastada), beyin (2 hastada) veya cilt altı (1 hastada) metastazları olan toplam 21 hastayı CAV veya doksorubusin, etoposid ve sisplatin ile tedavi etmiştir. İki olguda (%10) tam yanıt ve 11 olguda (%52) kısmi yanıt olmak üzere toplam %62 yanıt oranı elde edilmiştir. Tam yanıt elde edilen iki olguda, bizim olgumuz gibi büyük bir primer tümör yanında rejional lenf nodu metastazı mevcuttur. Olguların ortalama sağ kalım süresi 9.4 ay (1-25 ay) olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar erken KT uygulamasının sağ kalımı arttırabileceği sonucuna varmıştır.

Hindson ve ark.<sup>8</sup> yaygın kemik ve visseral metastazları olan bir olguda CAV ile tam yanıt elde etmiş ve hasta dört ay süreyle remisyonda kalmıştır. Sözen ve ark.<sup>11</sup> 77 yaşında, karaciğer metastazlı bir olguda sisplatin ve etoposid ile tam yanıt elde etmiş, ancak olgu KT'nin başlanmasından bir yıl sonra kranial metastaz nedeniyle ölmüştür.

Olgumuzun klinik seyri prostat KHK'un, pulmoner KHK kadar kemoterapiye duyarlı ve en az onun kadar saldırgan bir tümör olduğunu düşündürmüştür. Hastalar uzak metastazlar nedeniyle kaybedilmektedir. Bu nedenle tedavide KT'nin ön planda tutulması, erken evrede bile tedaviye KT ile başlanması daha uygun olabilir. Cerrahi ve/veya radyoterapi gibi lokal tedavilerin sağ kalıma etkisi tartışmalıdır. Prostat KHK hücrelerinde androjen reseptörü bulunmadığı<sup>12</sup> ve hormonoterapinin yararlı olmadığı gösterilmiştir<sup>3,13</sup>. Kombine tip tümörlerde de hormonoterapi başarısızdır. Tetu ve ark.<sup>5</sup> 12 olguda östrojen veya orşiektomi uygulamasına karşın olguların tamamında erken progresyon tespit etmişlerdir. Pulmoner KHK tedavisinde de kullanılan sisplatin ve etoposid veya CAV kombinasyonları kemoterapide en sık kullanılan rejimleridir. KT ile tam remisyona elde edilebilen olgularda bile kısa sürede nüks görülmesi ciddi bir problemdir. Paklitaksel, gemsitabin, topotekan veya irinotekan gibi yeni ilaçların kemoterapide kullanımı mevcut sonuçları iyileştirebilir.

## Kaynaklar

1. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway M. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;46:617-30.
2. Wenk RE, Bhagavan BS, Levy R, Miller D, Weisburger W. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 1977;40:773-8.
3. Oesterling JE, Hauzeur CG, Farrow GM. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: A clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol* 1992;147:804-7.
4. Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Logothetis CJ, von Eschenbach AC. Small cell carcinoma of prostate associated with myastenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Urology* 1989;33:148-52.
5. Tetu B, Ro JY, Ayala A, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordonez NG. Small cell carcinoma of the prostate part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803-9.
6. Senekjian EK, Weiser PA, Talerma A, Herbst AL. Vinblastine, cisplatin, cyclophosphamide, bleomycin, doxorubicin, and etoposide in the treatment of small cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 1989;64:1183-7.
7. Orhan B, Yalcin S, Evrensel T, Yerci O, Manavoglu O. Successful treatment of cranial metastases of extrapulmonary small cell carcinoma with chemotherapy alone. *Med Oncol* 1998;15:66-9.
8. Hindson DA, Knight LL, Ocker JM. Small cell carcinoma of the prostate. *Urology* 1985;26:182-4.
9. Çoşkun HŞ, Er Ö, Altınbaş M, Karahacıoğlu E, Eser B. Ekstrapulmoner küçük hücreli kanser: Tedavi ve prognoz. *Türk Onkoloji Dergisi* 2001;16:191-3.
10. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, Ro JY, Sella A, Dexeus FH. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* 1992;147:935-7.
11. Sözen S, Üner A, Alkibay T. Small cell carcinoma of the prostate: report of two cases. *Türk J Cancer* 2000;30:131-4.
12. Van Haaften-Day C, Raghavan D, Russel P, et al. Xenografted small cell undifferentiated cancer of prostate: possible common origin with prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1987;11:271-9.
13. Moore SR, Reinberg Y, Zhang G. Small cell carcinoma of prostate: effectiveness of hormonal versus chemotherapy. *Urology* 1992;39:411-6.