

Prostatın Kansere Yolculuğunda Atipik Küçük Asiner Proliferasyonların Önemi Nedir?

Emine KIYIM ALTINTAŞ¹, Fatma ÖZ ATALAY¹, Berna AYTAÇ¹,
Hakan VURUŞKAN², Nermin ÜNAL¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Transrektal ultrasonografik prostat iğne biyopsilerinde tanıda güçlük yaratan lezyonlardan biri de "atipik küçük asiner proliferasyon" (ASAP) olarak tanımlanan odaklardır. Tanı alanındaki gelişmeler nedeniyle patoloğlar bu lezyonla daha sık karşılaşmaktadır. Çalışmamızda Şubat 2005 – Haziran 2012 tarihleri arasında prostat iğne biyopsileri ve transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) materyallerinin histopatolojik incelemesinde ASAP tanısı verilmiş 23 hasta incelenmiştir. Bu tanının daha sonra yapılan tekrar biyopsileri ve prostatektomi materyallerinin histopatolojik inceleme sonuçlarıyla korelasyonu araştırılmıştır. Buna göre ASAP tanısı aldıktan sonra tekrar biyopsileri ve TUR-P işlemi yapılan 23 hastadan 9'unda (%39) adenokarsinom saptanmıştır. Bu hastalarda ASAP tanısı verilen prostat kadranları ile tekrar biyopsilerdeki adenokarsinom kadranları arasında farklılıklar olduğu dikkat çekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Sonuç olarak çalışmamız, prostat iğne biyopsilerinde ASAP tanısı alan hastaların takibinin önemli orandaki kanser riski nedeniyle mutlaka tüm kadranları içeren tekrar biyopsileriyle yapılması gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: ASAP. Prostat iğne biyopsisi. Prostat lezyonları.

What is the Significance of Atypical Small Acinar Proliferations in the Way of Prostate Cancer?

ABSTRACT

Atypical small acinar proliferation (ASAP) is one of the lesions which cause difficulties in the diagnosis of transrectal ultrasonographic prostate needle biopsies. The pathologist come across with these lesions more frequently due to the developments in the diagnosis area. In this study, 23 patients, who have been diagnosed with ASAP by prostate needle biopsy and by the histopathologic examination of transurethral prostate resection (TUR-P) materials, between February 2005 and June 2012, were analyzed. The correlation of this diagnosis with the histopathological examination results of repeated biopsy and prostatectomy materials was investigated. Accordingly, adenocarcinoma was diagnosed in 9 patients out of 23 patients, who had repeated biopsy and TUR-P after being diagnosed as ASAP. It was a striking discovery that, in these patients, there were differences between the prostate quadrants of that diagnosed as ASAP and the adenocarcinoma quadrants which were diagnosed with repeated biopsy. In conclusion, our study revealed that the patients who are diagnosed as ASAP by prostate needle biopsy, should be followed with repeated biopsy of all quadrants due to the significant risk of cancer.

Key Words: ASAP. Prostate needle biopsy. Prostate lesions.

Prostat kanseri erkeklerde en sık saptanan kanser türüdür^{1,2}. Çoğu gelişmiş ülkede en yaygın görülen nonkutanöz malignitedir^{3,4}. Kanserden ölümler sıralamasında, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır^{2,5-7}. Dünya çapında gittikçe artan sayıda prostat kanseri tanısı konulduğundan bu hastalık ve hastalığın önlenmesiyle ilgili bilgiler daha önemli hale gelmiştir.

Prostat iğne biyopsisi, düşük morbidite oranı ile kanserin derecesi ve yaygınlığı hakkında spesifik bilgiler sağladığından erken prostat kanserinin tanısında tercih edilen bir metottur. Bununla birlikte prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %4-6'sında benign ve malign ayrımı kesin olarak yapılamaz⁸. Prostat iğne biyopsilerinde tanıda güçlük yaratan bu lezyonlar günümüzde 'atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP)' olarak raporlanmaktadır. Tanı alanındaki ilerlemeler prostat biyopsilerinde büyük oranlarda artışa neden olduğundan patoloğlar 'tanısı karsinom olmayan, fakat şüpheli olan küçük glandüler yapılar' sorunu ile daha sık karşı karşıya kalmaktadır⁹⁻¹¹.

Biyopside ASAP saptanan olgulardaki yüksek kanser riski nedeniyle bu hastalara 3 ay içerisinde tekrar

Geliş Tarihi: 23.11.2012
Kabul Tarihi: 15.04.2013

Dr. Emine KIYIM ALTINTAŞ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 224 295 36 80
e-posta: eminekiyim@yahoo.com.tr

biyopsi önerilmektedir. Biz bu retrospektif çalışmamızda, başlangıç biyopsilerinde ASAP tanısı almış hastaların tekrar biyopsilerindeki prostat kanseri saptanma oranını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza kanser şüphesi nedeniyle 2005-2012 yılları arasında transrektal ultrasonografi eşliğinde 10 kadran prostat iğne biyopsisi ve TUR-P yapılmış olan, bölümümüzde ASAP tanısı almış 23 hasta dahil edildi. Bu hastaların tamamına en az bir kez biyopsi tekrarı yapılmıştı (3 hastaya tekrar TUR-P, 20 hastaya tekrar prostat iğne biyopsisi). Hastaların başlangıç PSA değerleri not edilerek, tanı aldıkları prostat lokalizasyonları (1 nolu: sağ periferik zon baz, 2 nolu: sağ periferik zon baz-orta, 3 nolu: sağ periferik zon orta-apeks, 4 nolu: sağ periferik zon apeks, 5 nolu: sağ periferik zon far lateral, 6 nolu: sol periferik zon baz, 7 nolu: sol periferik zon baz-orta, 8 nolu: sol periferik zon orta-apeks, 9 nolu: sol periferik zon apeks, 10 nolu: sol periferik zon far lateral) tekrar biyopsilerdeki tanıları ve rezeksiyon materyali olanların sonuçları değerlendirildi.

Bulgular

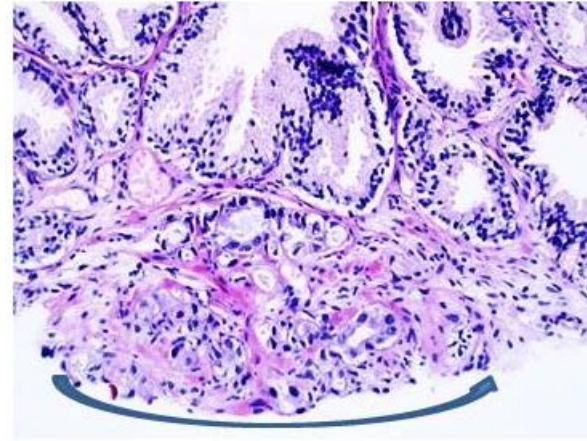
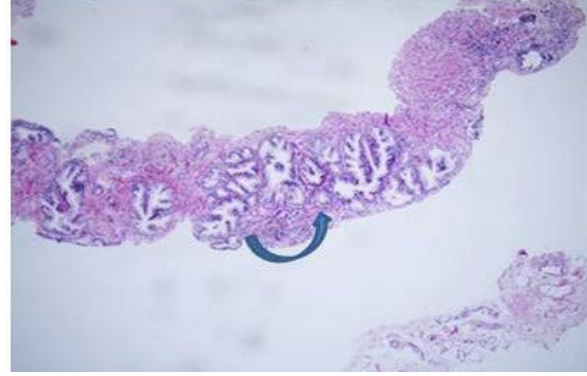
Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın yaş ortalaması 68 bulundu. Hastaların PSA değerleri 0.34 ile 15.7ng/ml arasında olup medyan PSA değeri 6.8 idi. 19 hastanın (%82) PSA değeri 4ng/ml'nin üzerindedi.

İlk prostat iğne biyopsisinde ASAP tanısı alan 20 hastanın lezyon lokalizasyonu tablo I'de gösterilmiştir. Buna göre 20 hastadan 12'sinin (%60) lezyonu sağ tarafta, 7'sinin (%35) lezyonu ise sol tarafta idi (Şekil 1A, 1B). Sadece 1 hastada (%5) birbirine komşu iki farklı zonda (3 ve 8 nolu) ASAP izlendi. En sık ASAP tanısı alan lokalizasyon sağ pelvik zon far lateral (5 nolu) olarak saptandı. 3 hastaya TUR-P yapılmış olduğundan ASAP lezyonlarının kesin lokalizasyonları belirtilemedi.

ASAP tanısı ilk olarak prostat iğne biyopsisinde saptanan 20 hastaya tekrar prostat iğne biyopsisi, TUR-P materyalinde saptanan 3 hastaya ise tekrar TUR-P işlemi uygulandı. Tekrar biyopsilerdeki lezyonların dağılımı tablo II'de gösterilmiştir. Buna göre ikinci prostat iğne biyopsilerinde 20 hastanın 8'i benign, 3'ü ASAP, 9'u adenokarsinom (Şekil 2), tekrar TUR-P işlemi yapılan 3 hasta ise benign tanısı aldı. Yani takipli 23 hastanın %48'ine benign, %13'üne ASAP, %39'una adenokarsinom tanısı verildi. Tekrarlanan ikinci prostat iğne biyopsisinde ASAP tanısı alan 3 ve benign tanısı alan 8 hastada takibe PSA ölçümleriyle devam edildi. Adenokarsinom tanısı alan 9 hastanın 1'i hastanemizdeki takipten çıkmış, diğer 8'ine ise radikal prostatektomi yapılmıştı.

Tablo I- ASAP tanısı alan 23 hastanın tekrarlanan biyopsi/TUR-P materyallerindeki tanıları.

Tanı	Hasta sayısı (%)
Benign	11 (48)
ASAP	3 (13)
Adenokarsinoma	9 (39)



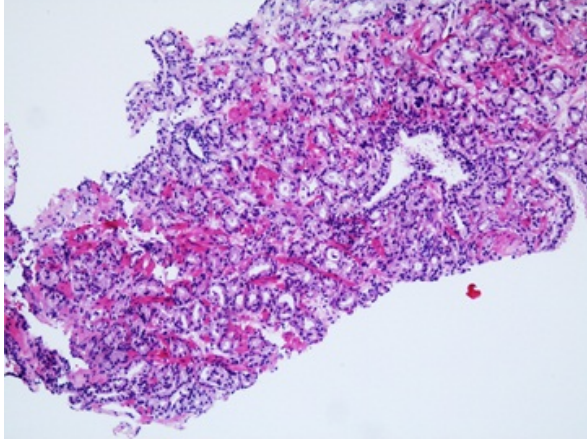
Şekil 1:

İlk prostat biyopsisinde 8 nolu zonda saptanan ASAP odağı (A: 40xHE, B: 200xHE);

Tablo II- İkinci kez doku örneği alındığında adenokarsinom saptanan 9 olgunun ASAP ve tümör lokalizasyonlarının karşılaştırılması.

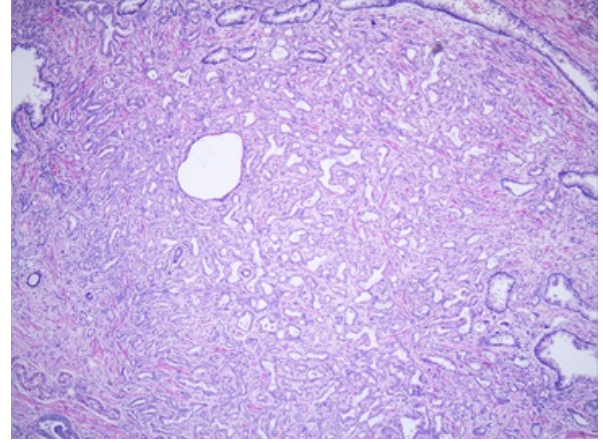
Hasta no	1.biyopsideki ASAP lokalizasyonu (lob)	2.biyopsideki adenokarsinom lokalizasyonu (lob)	Prostatektomideki adenokarsinom lokalizasyonu (lob)
1	3, 8 (sağ+sol)	2, 3, 8 (sağ+sol)	Sağ+sol
2	6 (sol)	9 (sol)	Sağ+sol
3	1 (sağ)	9,10 (sol)	Sol
4	5 (sağ)	2, 3, 5 (sağ)	Sağ arka
5	5 (sağ)	5 (sağ)	Sağ ön-arka
6	8 (sol)	7, 8, 10 (sol)	Sağ+sol
7	2 (sağ)	1-7,10 (sağ+sol)	Sağ+sol
8	5 (sağ)	4 (sağ)	*takipten çıktı
9	7 (sol)	6, 10 (sol)	Sağ+sol

Prostat Kanserinde Küçük Asiner Proliferasyonlar



Şekil 2:

İkinci prostat biyopsisinde 8 nolu zonda saptanan adenokarsinom odağı (100xHE);



Şekil 3:

Prostatektomide her iki lobda da izlenen adenokarsinom alanı (40xHE).

İlk biyopside ASAP, tekrar biyopside ve prostatektomi materyalinde adenokarsinom lokalizasyonları tablo III'de gösterilmiştir. 3 hastanın biyopsisinde ASAP ve adenokarsinom sol lobda tespit edilmesine rağmen, prostatektomide tümör her iki lobda da izlendi (Şekil 3). 2 hastanın ilk iki biyopsisinde olduğu gibi (ASAP ve adenokarsinom) prostatektomide de tümör sağ lobda tespit edildi. 1 hastanın hem biyopsilerinde (ASAP ve adenokarsinom) hem de prostatektomisinde tümör her iki lobda mevcuttu. 1 hastanın biyopsisinde ise ASAP sağ lobda iken beklenenin aksine ikinci biyopsi ve prostatektomide adenokarsinom sol loba lokalize idi.

Tablo III- İkinci kez doku örneği alındığında adenokarsinom saptanan 9 olgunun ASAP ve tümör lokalizasyonlarının karşılaştırılması.

Hasta no	1.biyopsideki ASAP lokalizasyonu (lob)	2.biyopsideki adenokarsinom lokalizasyonu (lob)	Prostatektomideki adenokarsinom lokalizasyonu (lob)
1	3, 8 (sağ+sol)	2, 3, 8 (sağ+sol)	Sağ+sol
2	6 (sol)	9 (sol)	Sağ+sol
3	1 (sağ)	9,10 (sol)	Sol
4	5 (sağ)	2, 3, 5 (sağ)	Sağ arka
5	5 (sağ)	5 (sağ)	Sağ ön-arka
6	8 (sol)	7, 8, 10 (sol)	Sağ+sol
7	2 (sağ)	1-7,10 (sağ+sol)	Sağ+sol
8	5 (sağ)	4 (sağ)	*takipten çıktı
9	7 (sol)	6, 10 (sol)	Sağ+sol

Gleason skoru; 5 hastada 3+3, 3 hastada 4+3 tespit edildi. 8 hastanın tamamında tümör dışı prostat dokusunda BPH mevcuttu. 7 hastada prostatik intraepitelial neoplazi (PIN) odakları izlendi. 4 hastada perinöral invazyon, 1 hastada lenfovasküler invazyon tespit edildi. Hastaların evreleri; 2'sinin pT2a, 1'inin pT2b, 3'ünün pT3c, 1'inin pT3a, 1'inin pT3b idi.

Tartışma

Prostat adenokarsinomu erkeklerde en sık görülen kanser olup tipik olarak 50 yaş üzeri erkeklerin hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda prostat kanserli hastaların yaklaşık %75'inde PSA'nın 4ng/ml'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu da PSA değeri tek başına kullanıldığında tümörlerin yaklaşık %20-30 oranında atlanabileceğini göstermektedir¹². Bizim çalışma grubumuzda da biyopsi sonucunda kanser tanısı alan hastaların %82' sinde PSA değeri 4ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Bu da hastalarımız sadece PSA değerleriyle takip edilmiş olsalardı %18 oranında kanser olgusunun erken tanı ile saptanamayacağını ortaya koymuştur. Prostat iğne biyopsileri ise erken prostat kanseri tanısında oldukça güvenilir bir yöntemdir. Kesin histopatolojik özellikler bulunduğu tanı kanser olarak yazılır, ancak tanı için yeterli özellikler yoksa 'atipik, kanser için şüpheli' şeklinde raporlanabilir^{6,13}. ABD'de 332 kuruluşun katıldığı ve 15.753 biyopsinin incelendiği bir çalışmada kesin tanı verilemeyen olgu oranı %7 olarak tespit edilmiştir¹⁴.

ASAP terimi ise ilk olarak 1995 yılında Bostwick ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. ASAP, atipik epitel hücrelerinin oluşturduğu küçük asiner yapılardan meydana gelen fokal odaklar tanımlaması ile aslında patoloğun tanı için yeterli veriye sahip olmadığı ve kanser açısından kararsız kaldığı bir durumu tarif etmektedir⁵. Iczkowski ve arkadaşlarının 33 olgu ile yaptığı çalışmada ASAP izlenen olgularda yaş 45 ile 72 arasında olup ortalama yaş 61.6 olarak ifade edilmektedir¹⁰. Chevillie ve arkadaşlarının 48 olgu ile yaptığı çalışmada ise kanser şüphesi olan atipik odaklar içeren olgularda hastaların yaşları 55 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 69 olarak belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da ASAP tanısı alan hastaların 54-87 yaşları arasında olduğunu görüldü. Ortalama yaş literatür bilgileri ile uyumlu olarak 68 olarak saptandı.

Çeşitli çalışmalarda ASAP tanısı sonrası lezyon ve çevresindeki kadranlara daha detaylı olmak üzere prostat çok kadranlı iğne biyopsi uygulanmış ve bu biyopsilerde adenokarsinom görülme oranının %40-60 arasında değiştiği saptanmıştır. Avrupa Üroloji Derneği Prostat Kanseri Kılavuzunda da bu oranlar korunarak yer almaktadır^{10,16-18}. Bizim çalışmamızda da bu oran literatürdeki çalışmalara yakın bir değerde %39 olarak bulunmuştur.

ASAP tanısı alan hastaların klinikopatolojik korelasyon doğrultusunda tekrar biyopsileriyle takip edilmeleri bir gerekliliktir. Ancak tekrar biyopsilerinde adenokarsinom görülme oranı bu kadar yüksek olduğu halde biyopsisi tekrarlanan hasta sayısının %47-63 gibi düşük oranlarda kalmasının nedenleri açık değildir^{10,18,19}. Bizim hastanemizde de Şubat 2005-Haziran 2012 tarihleri arasında 40 ASAP vakası tespit edilmiş ve 23'üne tekrar biyopsi yapılmıştır. Sonuç olarak ASAP tanısı olan hastaların %57.5'i tekrar biyopsileriyle takip edilmiştir.

Tekrar biyopsilerde, ilk biyopsideki ASAP saptanan bölgenin dışındaki odaklarda da prostat kanseri tespit edilebilir²⁰. Bu oranı Epstein ve arkadaşları %39 olarak belirtmişlerdir²¹. Bizim çalışmamızda hastaların ASAP ve adenokarsinom saptanan iğne biyopsileri karşılaştırıldığında; 1 hastada ASAP ve adenokarsinom aynı lokalizasyonda, 4 hastada ASAP tanısı verilen odağa ilaveten aynı lobda fakat farklı odaklarda adenokarsinom saptandı. 3 hastada ASAP ve adenokarsinom farklı odaklarda olmasına rağmen aynı loba lokalize idi. 1 hastada ise ASAP ve adenokarsinom farklı odak ve farklı lobdaydı. ASAP izlenen alandan farklı lokalizasyonda adenokarsinom görülme oranı %44 olarak bulundu.

Prostatektomi yapılan 8 hastanın histopatolojik sonuçları ilk ve tekrarlayan iğne biyopsileriyle karşılaştırıldığında 5 hastanın (%62.5) sonuçları korelasyon göstermekteydi. 3 hastanın (%37.5) iğne biyopsilerinde lezyonları sol lobda tespit edildiği halde prostatektomide tümör her iki lobda mevcuttu. Bu durum ASAP tanısı sonrası uygulanan tekrar biyopsilerinin prostatın tüm kadranlarını içermesi gerektiği sonucunu doğrulamaktadır.

Sonuç

Üniversitemiz hastanesinde ASAP tanısı sonucu tekrar prostat biyopsisi ile takip edilen hastaların % 39'unda prostat adenokarsinomu saptanmıştır. Literatürle uyumlu olan bu sonuç prostat iğne biyopsisinde ASAP tanısı alan hastaların mutlaka ikinci bir biyopsi ile takip edilmesi gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Ayrıca bu hastalarda ASAP saptanan odaktan farklı bir lokalizasyonda tümör saptanabileceği akılda tutularak sadece lezyonlu kadran ve çevresi değil tüm kadranlar örneklenmelidir.

Kaynaklar

1. Epstein J.I., Tumors of the prostate, Chapter 3 in Pathology and genetics of tumor of the urinary system and male genital organs, Ed: Eble J.N., Souter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A., IARC Pres Lyon, 2004:159-215 World Health Organization Classification of Tumors.
2. Epstein J.I.: The Lower Urinary Tract and Male Genital System, Chapter: 21 in Robbins and Cotran Pathologic disease, Edited by Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., 7th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005:1023-58.
3. Young R.H., Sringley J.R., Amin M.B., Ulbright T.M., Cubilla A.L., Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra and penis. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C, 2000; 1-344.
4. Moline V., Herve J.M., Lugafne P.M., Baglin A.C.: p63 and p504 S Coctail is usefull in ambiguous lesions of the prostate (Letter). Histopathology 2004; 44:403-4.
5. Damjanov I., Linder J., Male Reproductive System, Chapter 67, in Anderson's Pathology, Ed: Damjanov I, 10th ed, Vol: II, Mosby-Year Book Inc, Missouri, 1996:1782-2197.
6. Epstein J.I.: The prostate and seminal vesicles, Chapter 45, in Sternberg's Diagnostic Pathology, 4th ed, Vol III, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004:2083-132.
7. Bostwick D.G., Surgical pathology of the prostate, Chapter 32, in Modern Surgical Pathology, Ed: Widner N., Cote R.J., Suster S., Weiss L.M., Elsevier Science, Philadelphia, 1st ed, 2003:1149-96.
8. Rosai J., Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Chapter 18, Male Reproductive System, 9th ed, Elsevier inc, 2004:1361-1411.
9. Helpap B., Köllermann J., Oehler U.: Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. J. Pathol 2001; 193:350-3.
10. Iczkowski K.A., MacLanham G.T., Bostwick D.G.: Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies. Am J Surg Pathol 1997; 21(12):1489-95.
11. Yıldız E., Göze F.: Prostatın iğne biyopsilerinde atipik küçük asiner proliferasyonu (ASAP) ve minimal volüm adenokarsinomunda ayırıcı tanı kriterleri. Türk Neoplazi Dergisi. 2001; 9(3-4):46-53.
12. Arcangeli C.G., Osernstein D.K., Keetch D.W. et al. Prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer, the United States experience. Urol Clin North Am 1997; 24:299-306.
13. Allen E.A., Kahane H., Epstein J.I.: Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnosis on initial prostate needle biopsy. Urology 1998; 52:803-7.
14. Novis DA, Zarbo R, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. Arch Pathol Lab Med 1999; 123:687-92.
15. Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. Urol Oncol 2004; 22:7-10.
16. Cheville J.C., Reznicek M.J., Bostwick D.G.: The focus of 'Atypical glands, suspicious for malignancy' in prostatic needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol 1997; 108:633-40.
17. Sanderson S.O., Sebo T.J., Murphy L.M., Nevman R., Slezak J., Cheville J.C.: An analysis of the p 63/methylacyl coenzym A racemase immunohistochemical cocktail stain in prostate needle biopsy specimens and tissue microarrays. Am J Clin Pathol 2004; 121:220-5.
18. Epstein J.I.: How should atypical prostate needle biopsies be reported? Controversies regarding the term 'ASAP' Human Pathology 1999; 30:1401-2.

Prostat Kanserinde Küçük Asiner Proliferasyonlar

19. Epstein J.I.:Atypical small acinar proliferation of the prostate gland.Am J Surg Pathol 1998;22(11):1430-3.
20. Girasole CR,Cookson MS,Putzi MJ,et al.Significance of atypical and suspicious small acinar proliferation and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy:implications for cancer detection and biopsy strategy.J Urol 2006;175(3 Pt 1):929-33
21. Epstein J.I.:Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy .Mod Pathol 2004;17:307-31

