

PROSTATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ I: Klinikopatolojik Özellikler Prostatic intraepithelial neoplasia I: clinicopathologic features

Olgun Kontaş¹, Aykut Onursever², H Ali Kahya³, Yüksel Okumuş⁴, Mustafa Kösem⁵

Özet: Binyirmidört prostat biyopsi materyali üzerinde yapılan bu çalışmada, nodüler hiperplazisi (NH) olan 950 vakanın %34'ünde hafif, %13'ünde de şiddetli olmak üzere prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) tesbit edildi. Açık prostatektomi (AP) uygulamalarında PIN bulunma sıklığı transüretal rezeksiyonlara (TUR) göre belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Yaş arttıkça PIN sıklığının azaldığı görüldü. Hafif ve şiddetli PIN ile prostat karsinomu (PK) yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu izlendi ($p<0.05$). PIN, PK gelişiminde bir ara kademe olarak kabul edilmekte olup karsinoma göre daha erken yaşlarda görülen bir lezyondur ve dikkatli incelendiğinde sadece NH tanısı verilen vakalarda bile önemli oranlarda bulunabilir. NH nedeniyle opere edilen kişilerde PIN bulunması hastanın PK açısından takibini gerektiren bir durumdur.

Anahtar Kelimeler: Prostatik intraepitelyal neoplazi, Nodüler hiperplazi, Benign prostat hiperplazisi, Prostat karsinomu

Prostat hastalıklarının sıklığı yaşlanmaya paralel bir artış gösterir. Prostatın en sık benign hastalığı nodüler hiperplazi (NH) ile en sık malign hastalığı adenokarsinomların dördüncü ve yedinci onyıllardaki sıklıklarına bakıldığında NH'nin beş, adenokarsinomun ise 100 kat civarında arttığı görülür (1). Prostatın benign ve malign hastalıkları arasında yer alan ve nisbeten yeni tanımlanmış bir lezyon olan prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) son yıllarda giderek

Summary: In this study from 1024 prostatic biopsy specimen, 34% mild and 13% severe prostatic intraepithelial neoplasia were found among 950 nodular hyperplasia cases. The incidence of prostatic intraepithelial neoplasia in the transvesical prostatectomy materials was significantly higher than in transurethral resection materials ($p<0.05$). There was a significant difference between the age averages of prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma ($p<0.05$). The incidence of prostatic intraepithelial neoplasia was reduced with increasing age. Prostatic intraepithelial neoplasia is accepted as an intermediate stage between the nodular hyperplasia and carcinoma in the prostatic carcinogenesis. It may be found in significant number by more careful examination of biopsy material. The finding of prostatic intraepithelial neoplasia in a patient who had nodular hyperplasia is required a close follow up for prostatic carcinoma.

Key Words: Prostatic intraepithelial neoplasia, Nodular hyperplasia, Benign prostatic hyperplasia, Prostatic carcinoma

artan oranda inceleme konusu olmuştur. PIN tek başına klinik semptom vermeyen, ancak başka hastalıklar nedeniyle çıkarılan prostatlarda mikroskopik inceleme ile tanınabilen bir lezyondur. Organ içindeki yerleşimi, histolojik ve immünofenotipik özellikleri prostat karsinomu (PK) ile birçok benzerlik gösteren PIN ile ilgili çok sayıda klinikopatolojik çalışma yapılmaktadır. Büyük bir ilgi odağı olmasına rağmen PIN'e klâsik genel patoloji kitaplarında henüz yeterince yer verilmemiştir. Bu durum PIN üzerindeki araştırmaların devam ettirilmesininin gerekli olduğuna dair bir işaret olarak kabul edilebilir.

Bu çalışmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda üç yıl boyunca değerlendirilip tanı konulan prostat biyopsilerindeki PIN sıklığını ortaya koymak istedik.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ/
Patoloji. Yrd.Doç.Dr.¹.
Ereğli Devlet Hastanesi ZONGULDAK
Patoloji. Uzm.Dr.².
Amasya Devlet Hastanesi AMASYA
Patoloji. Uzm. Dr.³.
Bursa Devlet Hastanesi BURSA
Patoloji. Uzm. Dr.⁴.
Giresun Devlet Hastanesi GİRESUN
Patoloji. Uzm.Dr.⁵.

Geliş tarihi: 30 Ocak 1996

MATERYAL VE METOD

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na Ocak 1988 ile Aralık 1992 arasında gelen 1024 prostat biyopsisi üzerinde gerçekleştirildi. Biyopsiler açık prostataktomi (AP), transüretal rezeksiyon (TUR) veya iğne biyopsisi (İB) sonucu elde edilmişti. Biyopsi materyallerinden makroskopik örnekleme yapılırken PIN'e yönelik özel bir gayret sarfedilmemişti. Olağandışı bir makroskopik özellik ya da klinik olarak malign ön tanı olmadıkça dokuların her 20 gramı için bir blok hazırlanmıştı. Bu şekilde hazırlanan toplam 2520 parafin bloğun hematoksilin eozin ile boyanmış kesitleri yeniden incelendi. Vakalara verilen tanıları NH, PK ve prostat biyopsisi (PB) şeklinde gruplandı. PK'larının Gleason derecesi belirlendi (2) ve Dünya Sağlık Teşkilatı'na göre tiplendirilmesi yapıldı (3).

NH tanısı verilen vakalardaki PIN odakları araştırıldı. Tüm vakalar incelenerek PIN bulunan sahalara işaretlendi. Bezler içerisinde epitel hücrelerinin normalden kalabalık olması ve düzensiz yerleşimi, çekirdek şekillerindeki düzensizlik, çekirdek-sitoplazma oranının çekirdek lehine değişmesi gibi kriterlerin varlığı halinde hafif (Resim 1); ilâve olarak bez içerisinde köprüleşmelerin olması, çekirdeğin daha büyük ve daha yoğun kromatinli olması ve sık olarak büyük nükleolusların görülmesi halinde şiddetli PIN tanısı konuldu (Resim 2). PIN bulunan tüm preparatlar ikinci kez incelendi. PIN'in şiddeti konusunda dokudaki genel ortalama dikkate alındı ve iki araştırmacı (O.K. ve A.O.) tarafından uzlaşılan son değer sonuç olarak kabul edildi.

NH, PIN ve PK vakalarının yaşlarını karşılaştırmada Tukey'in HSD testi ve varyans analizi, diğer istatistik değerlendirmelerde ise Ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

İncelenen materyalin çoğunluğu AP ile elde edilmişti. Altyüzdoksan vakaya AP (%67.4), 306 vakaya (%29.9) TUR uygulanırken, 28 hastaya (%2.7) İB yapılmıştı.

Biyopsilerin rutin incelemesinde 1024 vakanın 950'sine (%92.8) NH, 56'sına (%5.5)PK tanısı verilmiş olduğu, kalan 18 vakada (%1.7) ise spesifik tanıya gidilemediği veya materyal yetersiz olduğu için prostat biyopsisi (PB) tanısı verildiği görüldü.

Nodüler hiperplazi vakalarının 450'sinde (%47.4) PIN tesbit edildi. Bunların 327'si hafif, 123'ü ise şiddetli olarak değerlendirildi. PIN vakalarının dörtte üçe yakın kısmı (%72.7) hafif şiddetteydi (Tablo 1).

Verilen tanıların biyopsi şekillerine göre dağılımları incelendi. Tüm tanıları ile bunların biyopsilerinin alınış şekillerinin dağılımı topluca tablo 2'de görülmektedir. TUR ve AP uygulanan vakalardaki PIN oranları karşılaştırıldığında AP lehine istatistiksel değer taşıyan fark olduğu bulundu ($p<0.05$).

Çalışmada 1024 vakaya ait 2520 parafin blok incelendi. Vakaların %80'i iki ya da üç blokla incelenmişti. PIN tanısı verilen 450 vakaya ait 1181 bloğun %62'sinde PIN odağı bulundu. Bu oran hafif PIN'ler için %59.8, şiddetli PIN'ler için ise %67.4 idi (Tablo 3). Hafif ve şiddetli PIN vakaları incelenen materyaldeki yaygınlık açısından birbirinden farklı değildi ($p>0.05$).

Prostat karsinomlarının tümü klasik adenokarsinomdu. Dünya Sağlık Teşkilatı sınıflamasına göre bunların 23'ü (%41.1) küçük asiner, 7'si (%12.5) büyük asiner, 10'u (%17.9) kribriiform ve 16'sı da (%28.5) solid-trabeküler tip olarak değerlendirildi.

Gleason dereceleme sistemine göre derece I'de iki, derece II'de 10, derece III'te 16, derece IV'te 20, derece V'te 8 vaka bulundu.

Tanıların yaş ortalaması ve yaş dağılımları tablo 4'te görülmektedir. Gruplar arasındaki yaş ortalamaları karşılaştırıldığında yaş grupları arasında istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$). Daha ileri incelemede bu farkın NH ile hafif PIN; hafif ve şiddetli PIN ile PK arasında olduğu anlaşıldı ($p<0.05$).

PIN vakalarının kendi içindeki yaş dağılımı onar yıllık dilimler halinde incelendiğinde en yüksek görülme oranının 40-49 yaş diliminde olduğu ve giderek sayısal bir azalma gösterdiği izlendi. Ancak yaş grupları arasındaki sayısal farkın istatistikî değerinin olmadığı bulundu ($p>0.05$). Hastaların yaş dağılımı tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 1. PIN sıklığı ve dağılımı

Tanı	Sayı	Toplam PIN'e oranı (%)	NH'ye oranı (%)
Hafif PIN	327	72.7	34.4
Şiddetli PIN	123	27.3	12.9
TOPLAM	450	100.00	47.3

Tablo 2. Tanıların biyopsi alınma şekillerine göre dağılımı

Tanı/Biyopsi Şekli	AP	TUR	IB	Toplam
NH*	283	217	0	500
NH ve PIN*	385	65	0	450
PK	22	24	10	56
PB	0	0	18	18
Toplam	690	306	28	1024

* $\chi^2=95.021$, S.D.=1, $p<0.05$

Tablo 3. İncelenen kesitlerde PIN'in yaygınlığı

Tanı	İncelenen kesit	PIN bulunan kesit	Oran (%)
Hafif PIN	844	505	59.8
Şiddetli PIN	337	227	67.3
Toplam	1181	732	62.0

$\chi^2=1.455$, $p>0.05$

Tablo 4. Tanıların yaş ortalaması ve dağılımları

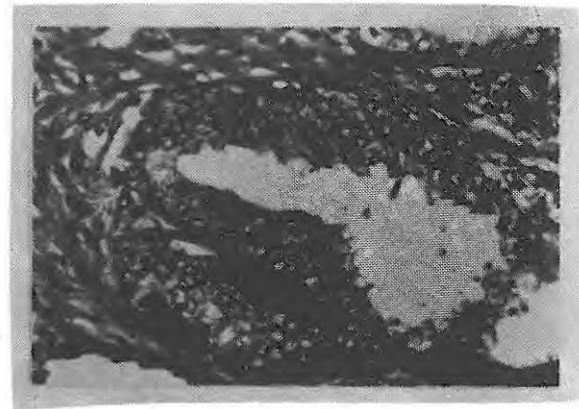
Lezyon	n	$X \pm S_x$	Dağılım
NH	500	64.3 \pm 0.7	23-90
Hafif PIN	327	62.5 \pm 0.5	43-86
Şiddetli PIN	123	62.8 \pm 0.8	41-88
PK	56	66.6 \pm 1.0	44-80
Toplam	1006		

F=3.90, $p<0.05$

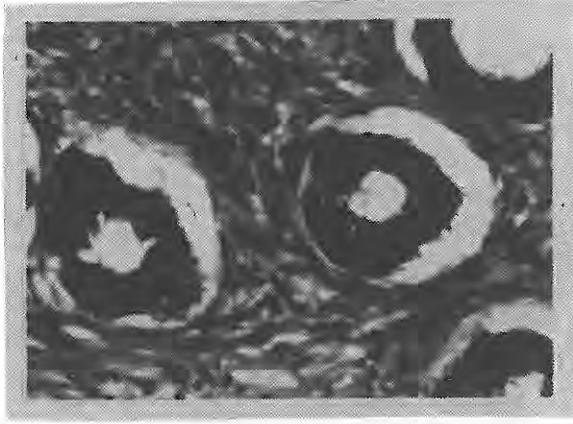
Tablo 5. NH ve PIN vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	Yalnız NH	NH ve PIN	Toplam
40-49	14	29	43
50-59	122	122	244
60-69	217	201	418
70-79	124	84	208
80+	23	14	37
Toplam	500	450	950

$\chi^2=13.037$, $p<0.05$



Resim 1. Nükleer büyüme ve kalabalıklaşma, sitoplazmik salgı miktarında azalma gösteren bir hafif PIN odağının görünümü (H-E, x400).



Resim 2. Bir şiddetli PIN odağında nükleusun hücrenin büyük kısmını oluşturduğu, sitoplazmada hemen hiç salgı bulunmadığı ve çekirdeklerde belirgin çekirdekçiklerin varlığı izlenmektedir (H-E, x400).

TARTIŞMA

Prostattaki premalign değişikliklerin tanımlanması oldukça eskidir. Prostatta bu değişiklikleri ilk kez Oerteil kaydetmiştir (Oerteil H. Involutionary changes in prostate and female breast in relation to cancer development. *Can Med Assoc J* 1926; 16:237-241). Bu lezyonların literatürde atipik epitelyal hiperplazi, atipik glandüler hiperplazi, atipik hiperplazi, dukt-asiner displazi, intraduktal displazi, büyük asiner atipik hiperplazi ve intraglandüler hiperplazi gibi oldukça geniş bir çeşitlilikle isimlendirildiği görülmektedir (4). Bu isim karmaşası 1989 yılında başka organların premalign lezyonlarına benzer şekilde prostatik intraepitelyal neoplazi ismi üzerinde anlaşılması üzerine sona ermiştir (5).

PIN uzunca bir süre hafif, orta ve şiddetli şeklinde üçe ayrılmış (6), ancak daha sonra klinik ve patolojik açıdan daha faydalı ve kolay uygulanır olması düşüncesiyle hafif ve şiddetli PIN olarak iki grupta toplanması konusunda anlaşılmiştir (5,7).

İncelediğimiz materyalin yaklaşık üçte ikisi AP, üçte biri de TUR operasyonlarından elde edilmiştir.

İB uygulaması sınırlı sayıda idi ve bunlar genellikle klinik incelemede karsinom düşünülen hastalara yapılmıştı. Biyopsi alma şekli ile konulan tanıları karşılaştırılınca NH tanısının TUR ile, PIN tanısının ise AP ile daha çok konulabildiği görüldü. PK tanısı oranının İB'lerinde daha fazla olduğu görüldü, ancak bu durumun İB'nin klinik olarak karsinom düşünülen hastalara uygulanmasından kaynaklandığı düşünüldü. TUR ve AP ise daha çok NH düşünülen hastalara yapılan bir operasyon şekli olup bu biyopsi materyallerinde PIN veya PK bulunması bir anlamda sürpriz bir bulgu olmaktadır. Bu gözlemimizin temelinde PK'nun organın periferinden, NH'nin ise periüretal dokudan gelişmeye başladığı şeklinde klâsik bir bilgi de bulunmaktadır (8). PK'larının ileri dönemler dışında TUR materyalinde tesbit edilebilme ihtimali düşük iken aksine NH'ler TUR ile erken dönemde teşhis ve tedavi edilebilecek lezyonlardır. Eğer AP uygulanır ve PIN açısından dikkatli bir patolojik inceleme yapılırsa incelenecek doku miktarı daha çok olduğundan tanıda hata riski çok düşer. Uygulanacak metod konusu şüphesiz cerrahın tercihi ve hastanın durumuna bağlı ise de TUR uygulamasında erişilemeyen bölgelerin kaldığının hatırd tutulması yerinde olur.

Az doku alınabilmesi ve karsinom düşünülen hastalarda lezyon üzerine rastlanılamaması sebebiyle İB materyallerinin %64.3'ünde sadece PB tanısı verildiği görüldü. Bu açıdan bakıldığında PB tanısı bile klinisyene bazı fikirler verebilir. PB tanısı alındığında hafifçe şüpheli bir lezyonda hastanın takibi, şüphenin güçlü olduğu durumlarda ise biyopsinin tekrarı gerekir. Ancak PB tanısının da bir değer taşıması için patoloğ düşündüklerini ve gördüklerini raporunda belirtmeli ve özellikle doku miktarının tanı için yeterli olup olmadığını bildirmelidir. Serimizdeki NH ve PK oranları başka kaynaklarda bildirilenlerden çok farklı değildir (6,9,10). Burada AP ve TUR materyalinde hiç normal prostat dokusu tanısının olmayışı sorgulanabilir. Ancak genellikle üriner obstrüksiyona bağlı klinik şikâyeti olan bir hastada yaş faktörü de göz önüne alındığında tüm prostat dokularında patoloji bulunması şartı olmasa gerekir.

NH ile PK arasında yer alan PIN başka organlardaki benzerleri gibi sıklıkla invazif karsinoma eşlik eden bir lezyondur (6,9-11). Fakat bizim çalışmamızda PK tanısı konulan vakalara daha çok İB ve TUR uygulanmış olması ve hiç radikal prostatektomi materyalinin bulunmaması sonucu incelenen dokuların büyük çoğunluğunun tümör niteliğinde olması nedeniyle çevre doku değişiklikleri yeterince gözlenemediğinden, PK'ları PIN araştırmasının dışında bırakıldı ve hiç bir elemeye tabi tutulmayan NH'lerdeki PIN sıklığı araştırıldı.

Serimizde NH tanısı konulan vakalardaki PIN sıklığını topluca %47.4 gibi oldukça yüksek oranda bulduk. Ancak bunların sadece %27.3'ü şiddetli, kalan kısmı ise hafif PIN'di. Literatürde PIN sıklığı genel olarak %20-72, hafif vakalar için %17-22, şiddetli vakalar için de %26-64 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir (6,9,12,13). Oranlardaki bu geniş dağılım hastaların yaşlarına, uygulanan doku örnekleme yöntemine, PIN şiddeti konusunda genel ortalamanın veya en şiddetli sahanın kabul edilmesine ve nihayet tanı kriterlerinin uygulanmasındaki farklılıklara bağlı olabilir.

Vakaların %62'sinde birden fazla blokta lezyon bulunması PIN'in aynı anda birçok odakta birden başladığını göstermektedir. Bu da PIN'in PK'na benzer şekilde multifokal başladığına işaret etmektedir(6,14).

Serimizde hafif ve şiddetli PIN'i olan hastaların yaşları arasında bir fark görmedik. Ancak PIN'i olan hastaların yaşları PK olan hastaların yaşlarına göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Bu da PIN'in PK'nun öncüsü olduğu fikrini

destekler bir bulgu olup buna benzer başka sonuçlar da bildirilmiştir(9).

PIN tanısı oranları 40-49 yaş aralığından itibaren onar yıllık yaş dilimlerine göre incelendiğinde her dilimde bir öncekine göre düzenli bir azalma olduğu izlendi. Ancak bu azalma da istatistiksel olarak değerli değildi.

Şiddetli PIN'in önemi PK ile yakın ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Prostat biyopsilerinde PIN tesbiti varsa, bu bir PK'nun ortaya çıkarılması için ayrıntılı araştırma yapılmasının gerekli olduğuna ait bir uyarıcıdır. İlk tanısı şiddetli PIN olan vakaların takibinde daha sonra %57 oranda PK'nun ortaya çıktığı bildirilmiştir (15,16). Bir prostat biyopsisinde PIN bulunduğu zaman incelenebilecek tüm doku takibe alınmalı ve şüpheli alanlar seri kesitlerle tekrar incelenmelidir.

Her şeye rağmen malign lezyon bulunamayan hastalar ise sık aralıklarla izlenerek PK gelişme riski açısından kontrol altında tutulmalıdır. Bu durumun hasta yaşı ne kadar genç ise o kadar önemli olduğunu belirten çalışmalar vardır (6).

Sonuç olarak, PIN premalign bir prostat lezyonudur. Genellikle PK'ndan önceki yaşlarda ortaya çıkmakta ve bez içerisinde multifokal bir dağılım göstermektedir. PIN varlığını ortaya koymak için AP'ler TUR uygulamalarına göre daha üstün bir methoddur. PIN tanısı ne kadar erken yaşta ortaya çıkmışsa klinisyenin hastayı o kadar dikkatli takibi gerekir. Hafif şiddetteki PIN'ler gözardı edilebilirse de şiddetli nükleer değişikliklerin görüldüğü PIN'lerde karsinom varlığı veya gelişmekte olduğu ihtimali gözardı edilemez bir durumdur.

KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins' Pathologic Basis of Disease (5th edition)*. Saunders, Philadelphia 1994, pp 1023-1031.
2. Gleason DF. *The Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group. Histologic Grading and Clinical Staging of Prostatic Carcinoma*. In: Tannenbaum M (ed), *Urologic Pathology. The Prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia 1977, pp 171-198.
3. Mostofi FK. *International Histological Classification of Tumours No. 22. Histological Typing of Prostate Tumours*. World Health Organization, Geneva 1980, pp 15-16.
4. Porter JR, Brawer MK. *Prostatic intraepithelial neoplasia and prostat specific antigen*. *World J Urol* 1993; 11:196-200.
5. Drago JR, Mostofi FK, Lee F. *Intraductory remarks and workshop summary*. *Urology* 1989; 6: 2-3.
6. McNeal JE, Bostwick DG. *Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate*. *Hum Pathol* 1986; 17:64-71.
7. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Dauls CJ. *A pathologist's view of prostatic carcinoma*. *Cancer* 1993; 71:906-932.
8. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology (7th ed)*. CV Mosby, St Louis 1989, pp 923-943.
9. Kovi J, Mostofi FK, Heshmat MY, et al. *Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate*. *Cancer* 1988; 61:555-561.
10. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. *The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients*. *J Urol* 1993; 150:379-385.
11. Pagano F, Zattoni F, Vinaello F, et al. *Is there a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer?* *Eur Urol* 1991; 20:31-35.
12. Oyasu R, Bahnson RR, Nowels K, et al. *Cytologic atypia in the prostate gland: Frequency, distribution and possible relevance to carcinoma*. *J Urol* 1986; 135:959-962.
13. Troncoso P, Ro J. *Prostate Gland*. In: Liviosi VA (ed), *Major Problems in Pathology*. Saunders, Philadelphia 1993, Vol 28, pp 363-383.
14. McNeal JE. *Significance of duct-acinar dysplasia in prostatic carcinogenesis*. *Prostate* 1988; 13:91-102.
15. Brawer MK, Nagle RB, Bigler SA et al. *Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy*. *Urology* 1991; 38: 103-107.
16. Weinstein MH, Epstein JI. *Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy*. *Hum Pathol* 1993; 24: 624-629.