



Küçük Hücreli Prostat Kanseri: Nadir Görülen Bir Olgu Sunumu

Small Cell Carcinoma of the Prostate: A Rare Case Report

Dr. Giray Ergin¹, Dr. Engin Kaya², Dr. Serdar Yalçın², Dr. Mehmet Salih Devenci³, Dr. İbrahim Yaşar Özgök²

¹Ağrı Asker Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Prostat kanseri dünyada erkek popülasyonda en sık görülen kanserdir. Prostat neoplazilerinin yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır. Küçük hücreli prostat kanserini ise nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir alt tipi olup yaklaşık olarak tüm prostat kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır. Primer olarak tek başına oluşabileceği gibi ileri evrelerdeki prostat adenokarsinomu ile birlikteliği de görülebilmektedir. Prostat adenokarsinomu ile birlikte görülen küçük hücreli tümörlerin en sık tipi fokal nöroendokrin farklılaşma şeklinde olanıdır. Küçük hücreli prostat kanserini tanı anında yüksek oranda metastatiklerdir. Prognozu adenokarsinomların tersine oldukça kötü olarak seyreden bir tümördür. Prostat adenokarsinomlarından farklı olarak bu tümörler androjen reseptörlerine sahip değildirler. Bu da bu tümörlerdeki hormonal tedaviye olan cevapsızlığı açıklamaktadır. Kliniğimize alt üriner sistem semptomları, halsizlik ve bel ağrısı şikayetleri ile başvuran 57 yaşında bir hastanın yapılan tetkikleri sonucunda prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği tespit edildi. PSA yüksekliği nedeni ile transrektal prostat biyopsisi yapılan ve biyopsi sonucu asiner adenokarsinoma komponentide mevcut olan (%30-40) prostat küçük hücreli kanserini tespit edilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, küçük hücreli tip, tedavi

Summary

Prostate cancer is the most common cancer in the male population in the world. In cancer-related deaths after lung cancer it ranks as second. Approximately 95% of prostate neoplasms are adenocarcinomas. Small cell carcinoma of the prostate is a rare and highly aggressive subtype. Subtype of small cell carcinoma of the prostate constitute about 0.5-2% of all prostate cancers. It can occur alone as primary while it can also occur in association with advanced adenocarcinoma. Most common type of small cell carcinoma of the prostate is neuroendocrine differentiation type which is associated with prostate adenocarcinomas. Cases of small cell carcinomas of the prostate are highly metastasis at diagnosis. The prognosis of small cell carcinomas of the prostate is very poor, unlike adenocarcinoma. These tumors do not have androgen receptors to unlike prostate adenocarcinomas. Therefore these tumors fail to respond to hormonal therapy. We presented a 57-year-old man who was admitted to our clinic with lower urinary tract symptoms, fatigue, and low back pain. There was an elevated prostate-specific antigen (PSA) level in the patient. Therefore, transrectal prostate biopsy was performed. As a result of the biopsy, small cell carcinoma of the prostate which was present in acinar adenocarcinoma component (30-40%) was detected.

Key Words: Prostate cancer, small cell, treatment

Giriş

Prostat kanseri dünyada erkek popülasyonda en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Prostat kanserinin başlatan sebepler henüz tam olarak bilinmemekle beraber genetik faktörler, kronik enflamasyon ve enfeksiyon, yüksek yağlı diyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite gibi faktörler suçlanmaktadır (2,3).

Prostat neoplazilerinin yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır (4). Küçük hücreli prostat kanserini ise nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir alt tipi olup yaklaşık olarak tüm prostat kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır (5).

Bu olgu sunumumuzda kliniğimize alt üriner sistem semptomları,

halsizlik ve bel ağrısı şikayetleri ile başvuran ve yapılan tetkikleri sonucunda prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği tespit edilen bir hastada yapılan transrektal prostat biyopsisi sonucu asiner adenokarsinoma komponentide mevcut olan (%30-40) prostat küçük hücreli kanserini rapor edilen bir olguyu sunduk.

Olgu

Elli yedi yaşında erkek hasta yaklaşık 4 aydır artan sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma, halsizlik, sırt ve bel ağrısı yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın parmakla rektal muayenesinde, prostat +++ büyüklüğünde, sulkus silik ve sol lobun sert olduğu tespit edildi. PSA: 19,03 ng/ml, sPSA: 3,43 ng/dl olarak bulundu. Üriner ultrasonografi sonucunda

prostat volümü 76 cc ve parankim yapısı heterojen olduğu tespit edildi. Yapılan 12 kadran transrektal prostat iğne biyopsisi sonucu küçük hücreli karsinom olarak rapor edildi. Tümörün asiner adenokarsinoma komponentinin Gleason skoru 8 (4+4) olduğu ve sol kayıtlı örneklerin hepsinde tümöral oluşum tespit edildiği bildirildi. Patolojik inceleme sonucunda prostat iğne biyopsilerinden hazırlanan kesitlerde iki farklı histolojik özellikte tümör izlendi (Resim 1). Birinci tümör komponenti; kribriiform yapılar oluşturan belirgin nükleollü, geniş sitoplazmalı hücrelerden oluşan, Gleason skoru 8 ile uyumlu prostat asiner adenokarsinomu idi. Diğer tümör ise; adalar oluşturan dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, yer yer ezilme artefaktı gösteren monoton hücrelerden oluşan prostatın küçük hücreli karsinomu idi. İmmünohistokimyasal olarak asiner adenokarsinoma hücrelerinde PSA (+), Kromogranin (-); küçük hücreli karsinoma hücreleri ise PSA (-), Kromogranin (+) olarak saptandı (Resim 2). Hastanın tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal analizlerinde HGB: 16,4 g/dL, sedimentasyon: 25, ALP: 99 U/L, LDH: 228 U/L, ACTH: 40,8 pg/mL olarak saptandı. Torako-abdominopelvik tomografisinde özefagus distalinde diffüz duvar kalınlaşması izlenmiş olup sol böbrek orta polde subkapsüler 10 mm'lik hafifçe kontrastlandığı belirtilen 40 HU dansitede nodüler alan izlendi. Prostat sol lobda yaklaşık 33 mm boyutlarında düzensiz sınırlı solid kitle lezyonu, yine sol seminal vezikülde de yaklaşık 30 mm'lik benzer görünümüne bir lezyon daha izlendi. Kemik yapılarının değerlendirilmesinde T 11 ve T 12 vertebra korpusları orta bölümde hiperdens nodüler alanlar dikkati çekmektedir şeklinde raporlandı.

Yapılan manyetik rezonans görüntülemesinde T 7, T 11 ve T 12 vertebralarda kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrast tutan osteolitik metastazlar ile uyumlu görüntüler tespit edildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde, sağ 4. kosta, T 7-11-12 vertebralarda artmış fokal aktivite artışı tespit edildi. Ayrıca maksilla sağ tarafta da öncelikle diş patolojisine ait olduğu düşünülen fokal artmış aktivite tutulumu tespit edildi.

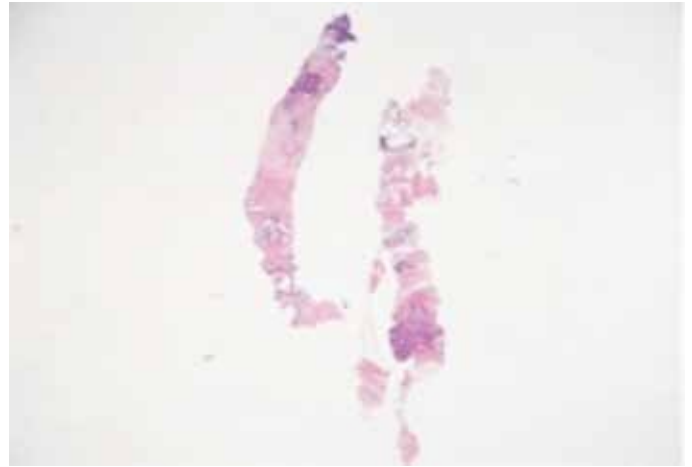
PET-CT görüntülemesinde (Flor-18), prostat glandı sol lobda ve anterior kesimde 2 odak tarzında artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Sol seminal veziküle uyan alanda fokal artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Sol presakral 13x14 mm boyutlu ve sol obturator en büyüğü 29x23 mm boyutlu olmak üzere birkaç adet lenf nodunda artmış metabolik aktivite izlenmiştir. C1 vertebra sağ posterior arkında, T 7, T 10, T 11, T 12 vertebra korpuslarında ve sağ 4. kot lateralinde fokal artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Diğer vücut bölgelerinde herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Şeklinde raporlandı.

Hastamızın bu süreçten sonraki tedavi planlaması için tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi klinikleri ile konsülte edildi ve öncelikle torakal vertebra kemik metastazlarına yönelik palyatif radyoterapi kararı alınarak 10x300 cGY palyatif radyoterapi verildi. Tıbbi onkoloji kliniği tarafından 6 kür kemoterapi uygulandı.

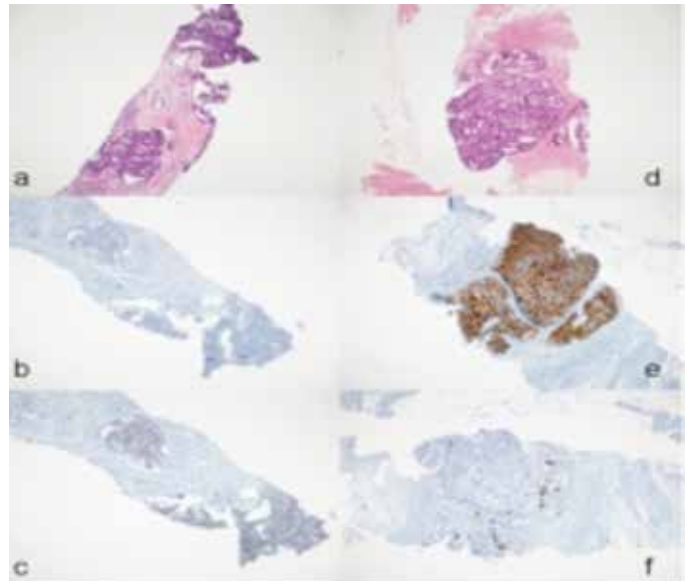
Tartışma

Küçük hücreli prostat kanseri prostatın nadir görülen ve oldukça agresif seyirli bir tümördür. Primer olarak tek başına oluşabileceği gibi ileri evrelerdeki prostat adenokarsinomu ile birlikteliği de görülebilmektedir (6). Prostat adenokarsinomu ile birlikte görülen küçük hücreli tümörlerin en sık tipi fokal nöroendokrin farklılaşma şeklinde olanıdır (5). Bizim olgumuzda tiplendirmesini

yapımasak da adenokarsinoma ile olan birlikteliği mevcut idi. Prostatın küçük hücreli karsinomu nöroendokrin bir tümördür. Tüm prostat malign tümörlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır (5). Bu nöroendokrin hücreler sıklıkla serotonin ve daha nadir olarak kalsitonin, somatostatin ve HCG içermektedirler ve ancak özel boyama yöntemleri kullanılarak tespit edilebilirler. Bu hücreler en iyi kromogranin A, serotonin kullanılarak yapılan boyamalarda tespit edilmektedirler (5). Prostat adenokarsinomlarından farklı olarak bu tümörler androjen reseptörlerine sahip değildirler (6). Bu da bu tümörlerdeki hormonal tedaviye olan cevapsızlığı açıklamaktadır. Nöroendokrin bir tümör olan prostat küçük hücreli karsinomu nöroendokrin fonksiyon gösterebilecekleri gibi herhangi bir nöroendokrin fonksiyon göstermeden de görülebilmektedir (5).



Resim 1. Küçük hücreli karsinoma (sol üst) ve asiner adenokarsinoma (sağ alt) alanları izlenmektedir (HE x20)



Resim 2. a) Küçük hücreli karsinoma (HE x100), b) PSA (-) (IHK x100), c) Kromogranin (+) (IHK x100), d) Asiner adenokarsinoma (HE x100), e) PSA (+) (IHK x100), f) Kromogranin (-) (IHK x100) ait alanlar izlenmektedir

Küçük hücreli prostat kanseri, adenokarsinomların aksine oldukça agresif seyirlidirler. Cohen ve ark.'nın (7) çalışmalarına göre, adenokarsinomların 2 yıllık %97'lik sağ kalım oranının aksine 2 yıllık sağ kalım oranı %35 olduğunu ve bu tümörlerin hızlı metastaz yaptığını bildirmişlerdir.

Hastalar genellikle metastazlara bağlı kemik ağrısı, nörolojik semptomlar ve tümör basısına bağlı semptomlarla başvururlar. Ayrıca nöroendokrin yönden aktif tümörler miyastenik sendrom, uygunsuz ADH salınımı gibi paraneoplastik sendromlara sebep olabilmektedirler (6). Bizim olgumuzda alt üriner sistem boşaltım semptomlarına ek olarak kemik ağrısı, halsizlik yakınmaları ile kliniğimize başvurdu.

Hastaların ortalama %75'i tanı anında metastatik hastalığa sahiptirler. Metastazlar genellikle azalan sıklık sırasına göre lenf nodu, karaciğer, kemik, akciğer ve beyin şeklinde olabilmekte ayrıca nadiren de olsa omentum, sürrenal bez, yüz kemikleri, gibi metastazları olan olgularda bildirilmiştir (6). Olgumuzda da yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi ve PET-CT sonucunda T 7, T 10, T 11, T 12 vertebra korpuslarında ve sağ 4. kot lateralinde, sol presakral 13x14 mm boyutlu ve sol obturator en büyüğü 29x23 mm boyutlu olmak üzere birkaç adet lenf nodunda fokal artmış metabolik aktivite izlenmiştir. Tüm vücut kemik sintigrafisinde bildirilen muhtemel dış patolojisine bağlanan sağ maksiler bölgedeki aktivite görünüm nadir olarak bildirilen maksiler kemik metastazı olarak kabul edilmedi ve takip altına alındı. Diğer vücut bölgelerinde herhangi bir metastaz tespit edilmedi.

Bu hastalarda prostat büyüklüğü ve metastatik hastalık varlığına ters olarak PSA değerleri tahmin edilen seviyelerde yükselmektedir (8). Olgumuzda yükselen PSA değeri %30-40 oranındaki asiner adenokarsinoma komponentine bağlıdır.

Küçük hücreli prostat kanseri nöroendokrin bir tümördür ve androjen reseptörleri bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalarda hormonal tedaviye cevap alınmaz (9). Bu hastalarda kabul edilmiş bir standart tedavi şekli olmasa da kemoterapi ve radyoterapi tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Kemoterapiye iyi cevap vermelerine rağmen sağ kalım oranları düşüktür (9,10). Kemoterapotik ilaç seçiminde sisplatin, etoposid en sık tercih edilen ajanlardır. Bunun yanında siklofosamid, doksorubisin ve vinkristin, gemstabin-dosetaksel-karboplatin rejimi de kullanılmaktadır (10,11,12).

Radyoterapi bu hastalarda metastatik hastalıkta semptomatik olarak veya lokalize hastalıkta kemoterapi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Kemoterapi sonrası lokal olarak uygulanan bölgesel radyoterapi günümüzde hemen hemen benimsenmiş tedavi şekli olmuştur (8,9,13).

Hastamızın tedavi şekli öncelikle kemik metastazlarına uygulanan 10x300 Gy dozda semptomatik tedavi amaçlı radyoterapiyi takiben 6 kür karboplatin temelli kemoterapi olarak planlandı ve uygulandı.

Sonuç olarak; küçük hücreli prostat kanseri tanı anında yüksek oranda metastatik olan ve prognozu adenokarsinomların tersine oldukça kötü olan prostatın nadir görülen bir tümürüdür. Henüz standart bir tedavi şekli olmamasına rağmen kemoterapi,

lokalize hastalıkta kemoterapi radyoterapi kombine kullanımı ve yaygın metastatik hastalıkta semptomatik tedavi amaçlı kemoterapi ile birlikte metastatik lezyonlara uygulanacak radyoterapi günümüzde kabul edilen tedavi şeklidir.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Dizayn:** Giray Ergin, **Veri Toplama veya İşleme:** Giray Ergin, Engin Kaya, Serdar Yalçın, Mehmet Salih Deveci, **Analiz veya Yorumlama:** İbrahim Yaşar Özgök, Mehmet Salih Deveci, **Literatür Arama:** Giray Ergin, **Yazan:** Giray Ergin, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **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. Robert Abouassaly MIMT, Elizabeth A. Platz, Eric A. Klein: Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Campbell-Walsh Urology. 10 ed. Edited by Wein AJ. Philadelphia: PA Elsevier Saunders; 2012.
2. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmstrom H, et al. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. J Natl Cancer Inst 1997;89:287-293.
3. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004; 101(10 Suppl):2371-2490.
4. Epstein JI. Pathology of Prostatic Neoplasia. In: Campbell Walsh Urology. 10th ed. Edited by Wein AJ. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
5. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Cancer 1992;70(1 Suppl):254-268.
6. Tetu B, Ro JY, Ayala AG, et al. Small cell carcinoma of prostate associated with myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. Urology 1989;33:148-152.
7. Cohen RJ, Gleason G, Haffeejee Z, Afrika D. Prostatic carcinoma: histological and immunohistological factors affecting prognosis. Br J Urol 1990;66:405-410.
8. Sella A, Konichezky M, Flex D, et al. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. Eur Urol 2000;38:250-254.
9. 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;147:804-807.
10. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, et al. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. J Urol 1992;147:935-937.
11. Aoki H, Ishidoya S, Ito A, et al. Experience of the treatment with gemcitabine, docetaxel, and carboplatin (GDC) chemotherapy for patients with small-cell carcinoma of the prostate. Int J Urol 2006;13:1254-1258.
12. Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, et al. Results of a phase II study with doxorubicin, etoposide, and cisplatin in patients with fully characterized small-cell carcinoma of the prostate. J Clin Oncol 2002;20:3072-3080.
13. Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, et al. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: seven new cases, review of the literature, and discussion of a therapeutic strategy. Am J Clin Oncol 1997;20:376-380.