

Küçük hücreli prostat karsinomu: Olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi

Small cell carcinoma of the prostate: case report and a review of the literature

Bengü DENİZLİ,¹ Vuslat YÜRÜT-ÇALOĞLU,¹ Murat ÇALOĞLU,¹ Hakan KARAGÖL,² Mustafa KAPLAN,³
Gülay DURMUŞ-ALTUN,⁴ Funda ÖZ-PUYAN,⁵ Zafer KOÇAK¹

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ²Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı,
³Üroloji Anabilim Dalı, ⁴Nükleer Tıp Anabilim Dalı, ⁵Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

Prostat küçük hücreli karsinomu nadir görülen ve çok agresif seyreden bir tümördür. Tüm prostat kanserlerinin %0.5-%2'sini oluşturur. Tanı anında genellikle semptomatiktir. Kemik ağrısı, hidronefroz, abdominal ağrı, hematokezya ve hematüri gibi semptomları olabilir. Beraberinde ayrıca ektopik ACTH üretimi, uygunsuz ADH salınımı, miyastenik sendrom gibi paraneoplastik sendromlara ait bulgular görülebilir. Tanı anında hastaların ortalama %75'i ileri evrededir. Literatürde vaka sayısının az olması sebebiyle prostat küçük hücreli karsinomlarının optimal tedavi şekli belli değildir. Tavsiye edilen tedavi rejimleri akciğer küçük hücreli karsinomunun rejimlerine benzerdir. Kemoterapi tedavinin başlıca dayanağıdır. Sisplatin ve etoposid en sık tavsiye edilen kemoterapi ajanlarıdır. Radyoterapi sınırlı hastalıkta lokal kontrolü sağlamak amacıyla veya metastatik hastalıkta semptomların palyasyonu için kemoterapi ile kombine kullanılır. Tedavi başarısındaki en önemli nokta hastalığı lokalize evredeyken teşhis edebilmektir. Bu yazıda, ileri evre küçük hücreli prostat karsinomu tanısıyla takip ve tedavi edilen 76 yaşındaki hastanın sunumu yapıldı, olgu literatür bilgileri eşliğinde değerlendirildi.

Anahtar sözcükler: Kemoterapi; küçük hücreli prostat kanseri; radyoterapi.

Small cell carcinoma of the prostate is a very rare and aggressive tumor, which accounts for 0.5-2% of all prostate carcinomas. Signs and symptoms include obstructive, neurologic and constitutional symptoms like bone pain, abdominal pain, hematochezia, and hematuria later followed by symptoms of paraneoplastic syndromes like ectopic ACTH secretion and inappropriate ADH secretion and myasthenic syndrome. Approximately, 75% of patients have advanced disease at diagnosis. The small number of patients in the literature prevents a consensus for an optimal treatment option. Because small cell carcinomas of the prostate and lung are identical, treatment options are similar. Chemotherapy is the mainstay of the treatment. Cisplatin/etoposide chemotherapy is frequently used. External radiotherapy is used with combination chemotherapy for local control in the limited disease, as well as for palliation in extensive disease. This report describes management of a 76-year-old patient with an advanced stage small cell carcinoma of the prostate in light of the reviewed literature.

Key words: Chemotherapy; small cell carcinoma of the prostate; radiotherapy.

Prostat küçük hücreli karsinomu nadir görülen ve çok agresif seyreden bir tümördür. Tüm prostat kanserlerinin %0.5-%2'sini oluşturur.^[1] Ortalama görülme yaşı 65'tir. Wen ve ark.^[2] tarafından ilk kez 1977 yılında tanımlanmıştır. Küçük hücreli prostat kanserli olgular genelde tanı anında semp-

tomatiktirler. Bununla birlikte, kemik ağrısı, hidronefroz, abdominal ağrı, hematokezya ve hematüri gibi semptomları olabilir. Ayrıca, ektopik ACTH üretimi, uygunsuz ADH salınımı, miyastenik sendrom gibi paraneoplastik sendromlara ait bulgular görülebilir.^[2-5] Hastalık, erken metastaz yapma eği-

limindedir ve karaciğer, akciğer, lenf nodu, beyin metastazına sık rastlanır. Nadiren görülmesi nedeniyle pek çok tedavi modalitesi uygulanmış, ancak kabul edilmiş optimal bir tedavi şekli yoktur.

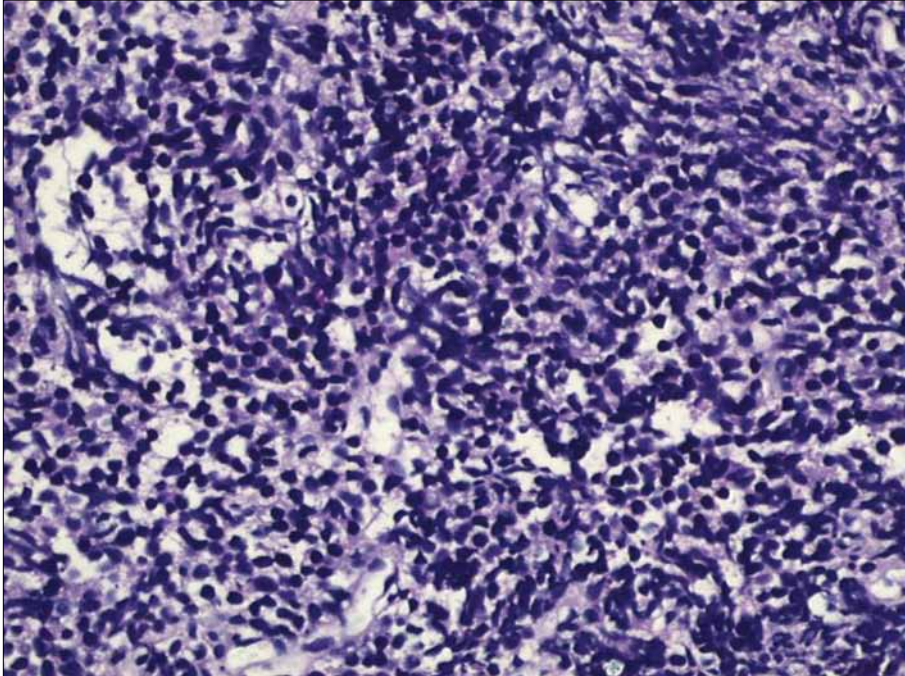
Burada ileri evre küçük hücreli prostat kansinomu tanısıyla takip ve tedavi edilen olgu literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmiştir.

OLGU SUNUMU

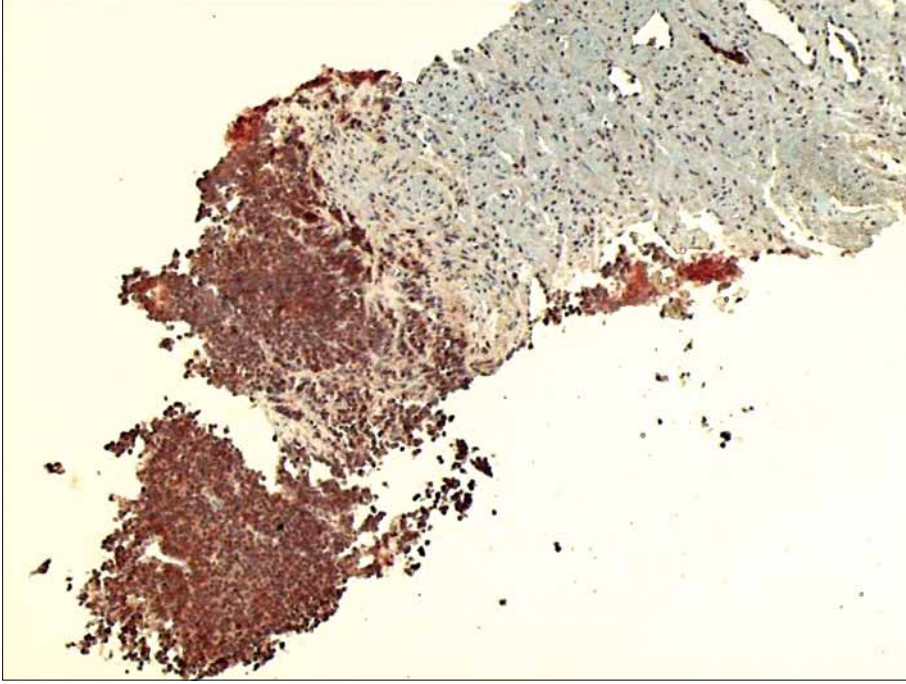
Seksensekiz yaşında erkek hasta yaklaşık 2.5 aydır devam eden sık idrara çıkma, halsizlik, yaygın vücut ağrısı şikâyetleri ile üniversitemiz üroloji kliniğine başvurmuş. Yapılan incelemede, prostat volümü 34 cc, PSA: 2.14 ng/ml, serbest PSA: 0.385 ng/ml bulunmuş. 10 kadran prostat ince iğne biyopsisi yapılmış ve biyopsi materyalinin patolojik incelemesinde “Küçük Hücreli Karsinom” tanısı konmuştur. İmmünohistokimyasal çalışmada, tümör hücrelerinin sinaptofizin ile kuvvetli pozitif boyandığı, CK7 ve kromogranin ile zayıf pozitif, CK20, PSA, EMA, NSE, *low* keratin, *high* moleküler keratin, LCA, CD20, CD3 ile negatif reaksiyon verdiği tespit edilmiştir (Şekil 1).

İleri tetkik yapılması ve tedavisinin devamı için kliniğimize başvuran hastanın fizik muayenesinde; performans skorunun ECOG 2 ve cilt renginin soluk olduğu görüldü. Hasta lomber vertebralarda ve bilateral sakroiliyak bölgede perküsyon ile ağrı tanımlandı. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Tam kan sayımı ve biyokimya tetkiklerinde normokrom normositer anemi (Hb: 7.93 gr/dl), sedimantasyon (159 mm/sa), ALP (831 U/L) ve LDH (838 U/L) yüksekliği saptandı. Pelvik manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), prostat boyutları 50x35x46 mm ve parankim intensitesi heterojen yapıdaydı. Prostat konturları kısmen düzensizdi ve kalsifiye odaklar içermekteydi (Şekil 2). Sistemik taramasında organ metastazına rastlanmadı ancak tüm vücut kemik sintigrafisinde kemik iliği tutulumu ile birlikte seyreden yaygın kemik metastazları saptandı (Şekil 3).

Hastaya tek ajan karboplatin (AUC 5) kemoterapisi ve palyatif radyoterapi planlandı. Hastanın 1. kür kemoterapiden sonra genel durumu kötüleşti ve kemoterapinin devamını tolere edemeyeceği için kemoterapi kesildi. Hasta tanının dördüncü ayında kaybedildi.



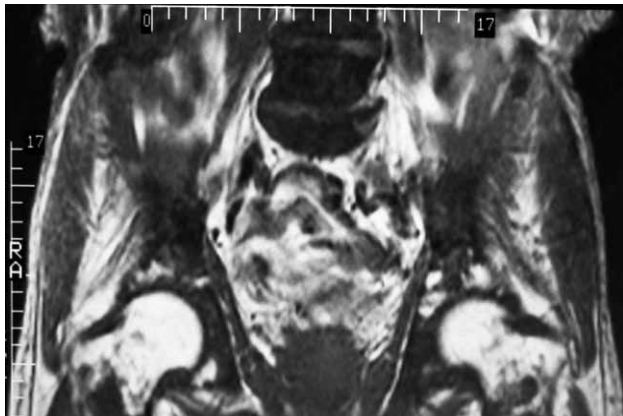
Şekil 1. Fibromuskuler stroma içinde düzensiz sınırlı, solid ada oluşturan, iri hiperkromatik nüveli, dar sitoplazmalı malign epitelyal hücrelerden oluşan küçük hücreli kansinom (H-E x 200).



Şekil 2. Kuvvetli sinaptofizin pozitifliği (IHK x 50).

TARTIŞMA

Küçük hücreli prostat karsinomu nadir görülen, oldukça agresif seyreden ve erken metastaz yapma eğiliminde bir tümördür. Tüm prostat kanserlerinin %0.5-%2'sini oluşturur.^[1] Küçük hücreli prostat kanseri, primer olabilir veya ileri evre prostat adenokarsinomuna eşlik edecek şekilde karşımıza çıkabilir.^[6] Her iki durumda da hastalarının klinik özellikleri benzerdir.



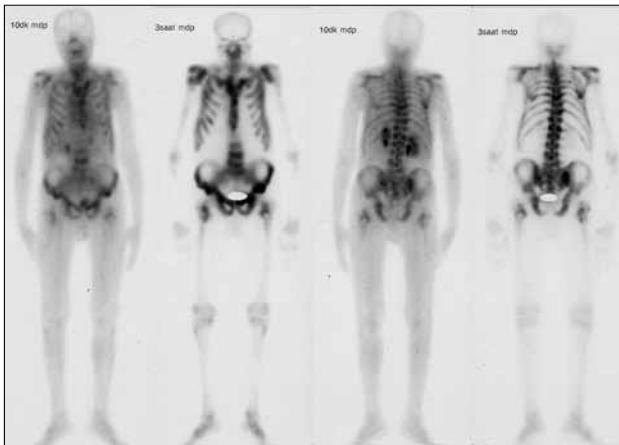
Şekil 3. Pelvik MRG'de prostat boyutları 50x35x46 mm, heterojen yapıda parankim intensitesi, kısmen düzensiz prostat konturları ve kalsifiye odaklar içermektedir.

Olgular genelde kemik ağrısı, hidronefroz, abdominal ağrı, hematokezya, hematüri vb obstrüktif, nörolojik ve yapısal bulgular ile başvururlar. Bunu ektopik ACTH üretimi, uygunsuz ADH salınımı, miyastenik sendrom vb. paraneoplastik sendromlara ait bulgular takip eder.^[2-5] Bizim olgumuzda son 2.5 ayda giderek yaygınlaşan kemik ağrısı, halsizlik, sık idrara çıkma şikâyetleri ile hastanemize başvurmuştur. Tüm vücut kemik sintigrafisindeki diffüz yoğun radyofarmasötik madde tutulumu yaygın metastatik tutulum olarak değerlendirilmiştir. Erken sistemik metastaz yapma eğiliminde olan küçük hücreli prostat kanserinin prognozu kötüdür. Tanı anında hastaların ortalama %75'i ileri evrededir. Sırasıyla azalan sıklıkta lenf nodu, karaciğer, kemik, akciğer ve beyin metastazları görülür. Bunlar dışında omentum, vokal kord, temporal kemik, sürrenal bez metastazları gibi tümörün agresifliğini yansıtan organ metastazları da literatürde rapor edilmiştir.^[4] Hastamızda sadece kemik metastazı saptanmıştır.

Küçük hücreli prostat kanserinin klinik özellikleri arasında belirgin derecede büyümüş prostat ve metastatik hastalık varlığında bununla orantısız düşük PSA düzeyleri ile hormonoterapiye yanıtı-

lık yer alır.^[3,7,8] Bizim olgumuzda da yapılan tetkikler çerçevesindeki bulgularımız literatür ile uyumludur.

Epitelyal ve nöroendokrin antikorlar ile immünohistokimyasal çalışmalar küçük hücreli prostat karsinom tanısında son derece yararlıdır. Helpap ve ark.'nın^[9] yaptıkları çalışmada preparatlar nöron spesifik enolaz, sinaptofizin ve kromogranin için pozitif boyanırken androjen reseptörü ve PSA için negatif boyanma göstermişlerdir. Abbas ve ark.'nın^[10] yaptığı çalışmada olguların %72'sinde nöron spesifik enolaz, %26'sında sinaptofizin, %52'sinde kromogranin A ile pozitif boyanma, bunun yanı sıra %75'i epitelyal membran antijeni, %44'ü sitokeratin ve %45'i karsinoembriyonik antijen antikorları ile pozitif boyanma tespit edilmiştir. Olguların çoğunda iki veya daha fazla nöral marker ile pozitif boyanma olmuştur. Aprikian ve ark.'nın^[11] çalışmasında ise 16 metastatik tümörlü olgudan (11 lenf nodu ve 5 vertebral metastazlı) 9'unun tamamında nöroendokrin hücreler kromogranin A ile tanınmışlardır. Kullanılan kromogranin A, serotonin ve nöron spesifik enolaz markerları içinde kromogranin A en fazla nöroendokrin hücreyi boyayarak onların tanınmasını sağlamıştır.^[11] Bizim olgumuzun biyopsi materyalinde mikroskopik incelemede düzensiz solid patternde infiltratif yayılım gösteren, adalar oluşturan, az diferansiye tümör görülmüştür. Yapılan immünohistokimyasal çalışmasında tümör hücrelerinin sinaptofizin ile kuvvetli pozitif boyandıkları (Şekil 4),



Şekil 4. Kemik iliği tutulumu ve yaygın kemik metastazı ile uyumlu tüm vücut kemik sintigrafisi.

CK7 ve kromogranin ile zayıf pozitif, NSE, CK20, PSA, EMA, düşük moleküler keratin, yüksek moleküler keratin, LCA, CD20, CD3 ile negatif reaksiyon verdikleri tespit edilmiştir.

Literatürde olgu sayısının az olması sebebiyle ekstrapulmoner küçük hücreli karsinomların optimal tedavi şekli belli değildir. Prostat küçük hücreli kanserlerinde androjen reseptörü bulunmadığı ve hormonoterapinin yararlı olmadığı gösterilmiştir.^[3,12] Günümüzde bu hastalığın tedavisi için klinisyenler akciğer küçük hücreli karsinomu konusundaki tecrübelerinden yararlanmaktadır. Tavsiye edilen tedavi rejimleri akciğer küçük hücreli karsinomunun rejimlerine benzerdir.

Kemoterapi tedavinin başlıca dayanağıdır. Kemoterapiye hızlı ve dramatik cevap elde edilmesine rağmen medyan sağ kalım şaşırtıcı derecede düşüktür.^[3,6,7,13,14,18] İki, üç ve beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %3.6; %1.8 ve %0.9; ortalama sağ kalım süresi 1990'larda 9.8 ay olarak bildirilirken 2000'li yıllarda sağ kalım 17.5 aya uzama kaydedilmiştir.^[14] Sisplatin ve etoposid en sık tavsiye edilen kemoterapi ajanlarıdır. Papandreu ve ark.'nın^[14] yaptığı faz II çalışmada bu rejime doksorubisin eklenmesinin sağ kalıma etkili olmadığı, ancak toksisiteyi arttırdığı görülmüştür. Siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin kombinasyonu da tavsiye edilen bir başka kemoterapi rejimidir.^[8,15] Son yıllarda gemsitabin, dosetaksel ve karboplatinin oluşan GDC rejiminin etkinliği Aoki ve ark.^[16] tarafından araştırılmış; 2 refrakter küçük hücreli prostat karsinomu olgusundan birinde 13 ay boyunca nöron spesifik enolaz düzeylerinde düşme ile hastalık semptomlarında iyileşme saptanmış ancak sonrasında hasta progresif hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer olgu ise GDC kemoterapisini takiben radyoterapi almış, bir süre stabil seyretmiş ancak ilaca bağlı toksik hepatitten kaybedilmiştir.^[16] Katou ve ark., sundukları T₄N₁M₁ prostat küçük hücreli karsinomlu olguda amrubisin hidrokloridi 35 mg/m² dozunda tek ajan olarak uygulamışlar, tümör boyutlarında dramatik bir küçülme elde etmişler, fakat grad 4 diare nedeniyle dozu %50 azaltarak etoposid 75 mg/m² ve karboplatin AUC5 rejime eklemişlerdir.^[17]

Prostat küçük hücreli karsinomunun tedavisin-

de radyoterapi sınırlı hastalıkta lokal kontrolü sağlamak amacıyla veya metastatik hastalıkta semptomların palyasyonu için kemoterapi ile kombine kullanılır.^[3,7,13] Radyoterapinin dozu ve zamanlaması konusunda literatürde farklı uygulamalar vardır. Rubenstein ve ark.,^[19] yayınladıkları serilerinde 7 olgudan 6'sında lokal bölgesel hastalık nedeniyle radikal cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi-den oluşan agresif tedavi uygulamışlardır. Tedavi başarısındaki en önemli noktanın, hastalığı lokalize evredeyken teşhis edebilmek olduğunu; hatta daha ileri evrelerde lokal radyoterapinin palyatif yarar bile sağlayabileceğini kaydetmişlerdir. Farklı kemoterapi ajanları kullanılmakla birlikte sisplatin ve etoposid kemoterapisinin ardından lokal bölgesel radyoterapinin kullanılması geniş ölçüde benimsenmiştir.^[20-23] Anker ve ark.^[24] yayınladıkları olgu sunumunda sınırlı evre hastalıkta sistemik kemoterapinin ardından 72Gy dozda radikal radyoterapi uygulamışlar ve olgularında tama yakın cevap bildirmişlerdir. Asmis ve ark.^[25] ise on olgudan oluşan serilerinde, sınırlı evre hastalığı olan ikisine sistemik kemoterapiyi takiben 60 Gy radikal radyoterapi uygulamışlar ve ortalama 60 aylık sağ kalım elde etmişlerdir.

Olgumuza, ECOG perfomans skoru 2 ve yaşının ileri olması nedeniyle tek ajan karboplatin (AUC5) başlanmış, ardından palyatif radyoterapi verilmesi planlanmış, ancak hasta tedaviyi tolere edemediği için kemoterapi kesilerek destek tedavi ile takibe alınmıştır. Hasta tanıdan dört ay sonra kaybedilmiştir.

Sonuç olarak, küçük hücreli prostat kanserinin prognozu kötüdür. Tanı anında hastaların büyük kısmı metastatiktir. Standart tedavi yaklaşımı belirlenmemiş olmakla birlikte; temel tedavi şekli kemoterapidir. Sınırlı hastalıkta radikal radyoterapi, yaygın hastalıkta palyasyon gerektiren durumlarda palyatif radyoterapi eklenebilir.

KAYNAKLAR

1. di Sant'Agnes PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):254-68.
2. Wenk RE, Bhagavan BS, Levy R, Miller D, Weisburger W. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 1977;40(2):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(3 Pt 2):804-7.
4. Têtu B, Ro JY, Ayala AG, Ordóñez NG, Logothetis CJ, von Eschenbach AC. Small cell carcinoma of prostate associated with myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Urology* 1989;33(2):148-52.
5. Palmgren JS, Karavadia SS, Wakefield MR. Unusual and underappreciated: small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2007;34(1):22-9.
6. Ro JY, Têtu B, Ayala AG, Ordóñez NG. Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59(5):977-82.
7. Sella A, Konichezky M, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(3):250-4.
8. Amato RJ, Logothetis CJ, Hallinan R, Ro JY, Sella A, Dexeus FH. Chemotherapy for small cell carcinoma of prostatic origin. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):935-7.
9. Helpap B, Köllermann J. Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. *Virchows Arch* 1999;434(5):385-91.
10. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;46(5):617-30.
11. Aprikian AG, Cordon-Cardo L, Fair WR, et al. Neuroendocrine differentiation in metastatic prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;62: 133-138
12. Moore SR, Reinberg Y, Zhang G. Small cell carcinoma of prostate: effectiveness of hormonal versus chemotherapy. *Urology* 1992;39(5):411-6.
13. Têtu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordóñez NG. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59(10):1803-9.
14. Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, Tu SM, Wang X, Reyes A, 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(14):3072-80.
15. Hindson DA, Knight LL, Ocker JM. Small-cell carcinoma of prostate. Transient complete remission with chemotherapy. *Urology* 1985;26(2):182-4.
16. Aoki H, Ishidoya S, Ito A, Endoh M, Shimazui T, Arai Y. 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(9):1254-8.

17. Katou M, Soga N, Onishi T, Arima K, Sugimura Y. Small cell carcinoma of the prostate treated with amrubicin. *Int J Clin Oncol* 2008;13(2):169-72.
18. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998;159(5):1624-9.
19. Rubenstein JH, Katin MJ, Mangano MM, Dauphin J, Salenius SA, Dosoretz DE, 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(4):376-80.
20. Shamelian SO, Nortier JW. Extrapulmonary small-cell carcinoma: report of three cases and update of therapy and prognosis. *Neth J Med* 2000;56(2):51-5.
21. Spieth ME, Lin YG, Nguyen TT. Diagnosing and treating small-cell carcinomas of prostatic origin. *Clin Nucl Med* 2002;27(1):11-7.
22. Ishizu K, Tsushimi M, Shimajiri S, Hamada T, Sasaguri Y, Naito K. Small cell carcinoma of the prostate successfully treated with combined chemotherapy and radiotherapy: a case report. [Article in Japanese] *Hinyokika Kyo* 2002;48(2):97-100. [Abstract]
23. Benchekroun A, Nouini Y, Zannoud M, Kasmaoui el H, Jira M, Iken A. Small cell carcinoma of the prostate: a case report. [Article in French] *Ann Urol (Paris)* 2002;36(5):314-7. [Abstract]
24. Anker CJ, Dechet C, Isaac JC, Akerley W, Shrieve DC. Small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1168-71.
25. Asmis TR, Reaume MN, Dahrouge S, Malone S. Genitourinary small cell carcinoma: a retrospective review of treatment and survival patterns at The Ottawa Hospital Regional Cancer Center. *BJU Int* 2006;97(4):711-5.