

- Üropatolojide Kritik Olgular Serisi Oturumu -

Prostatta İntraduktal Lezyonlara Yaklaşım



Dr. Nalân NEŞE

CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Patoloji Anabilim Dalı

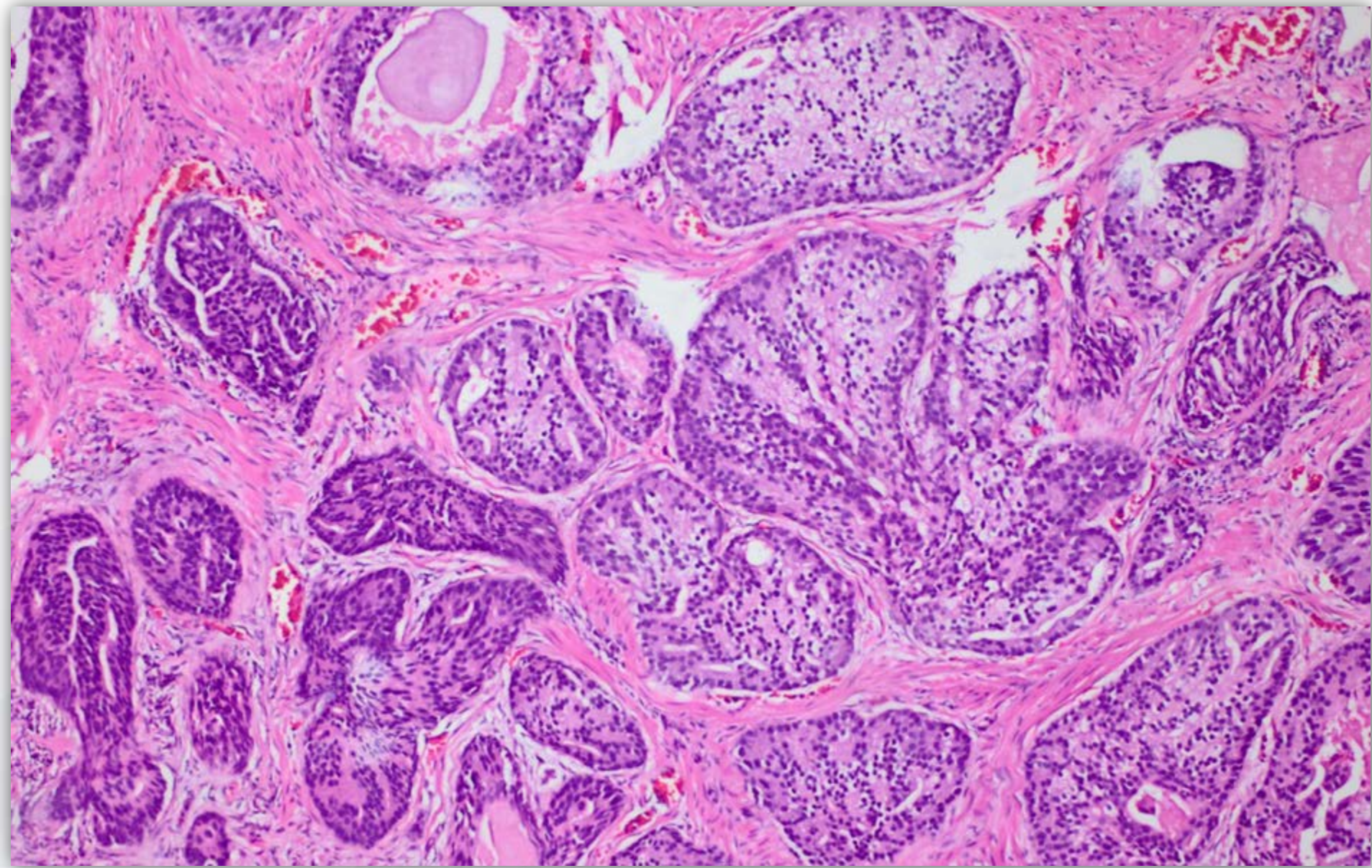


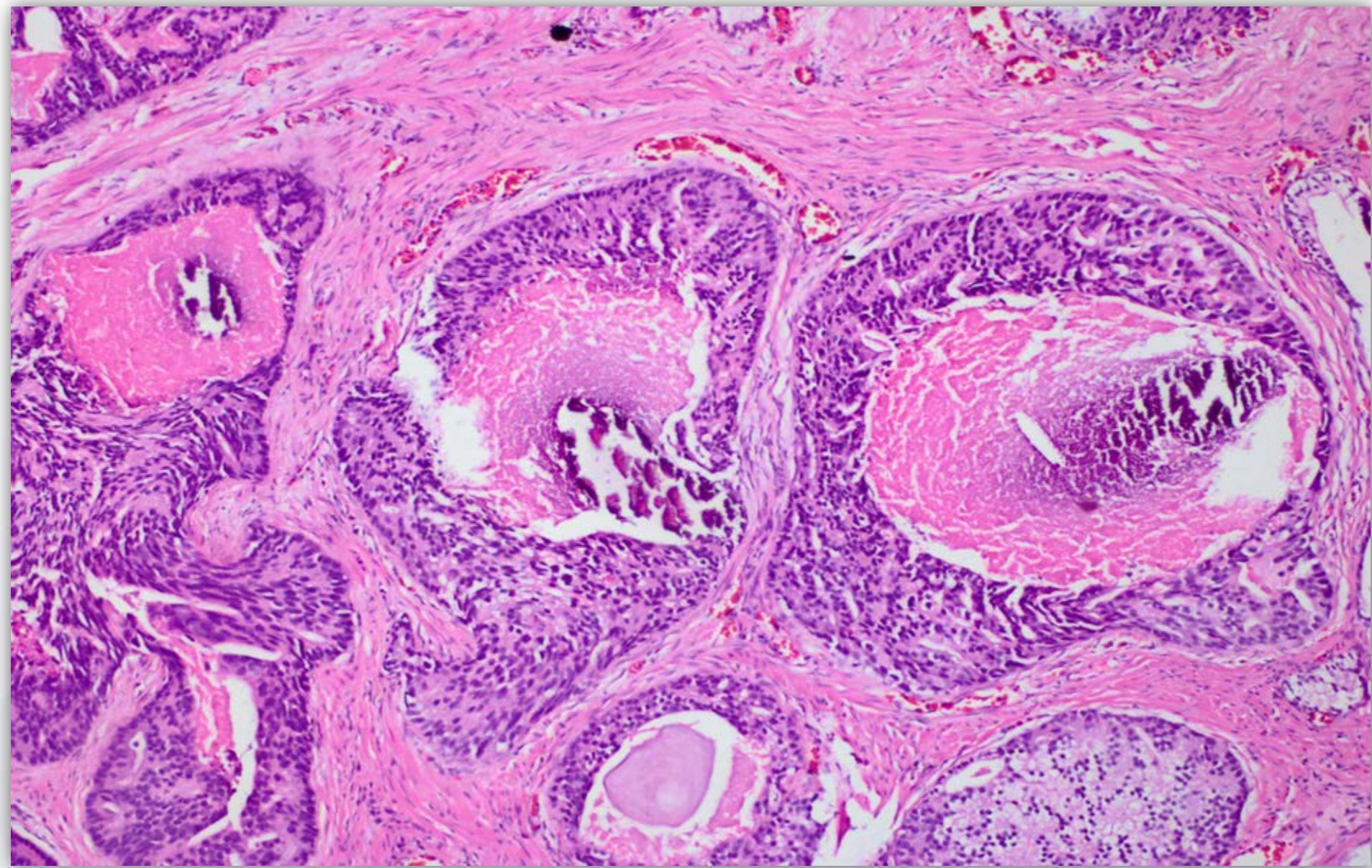
Olgu

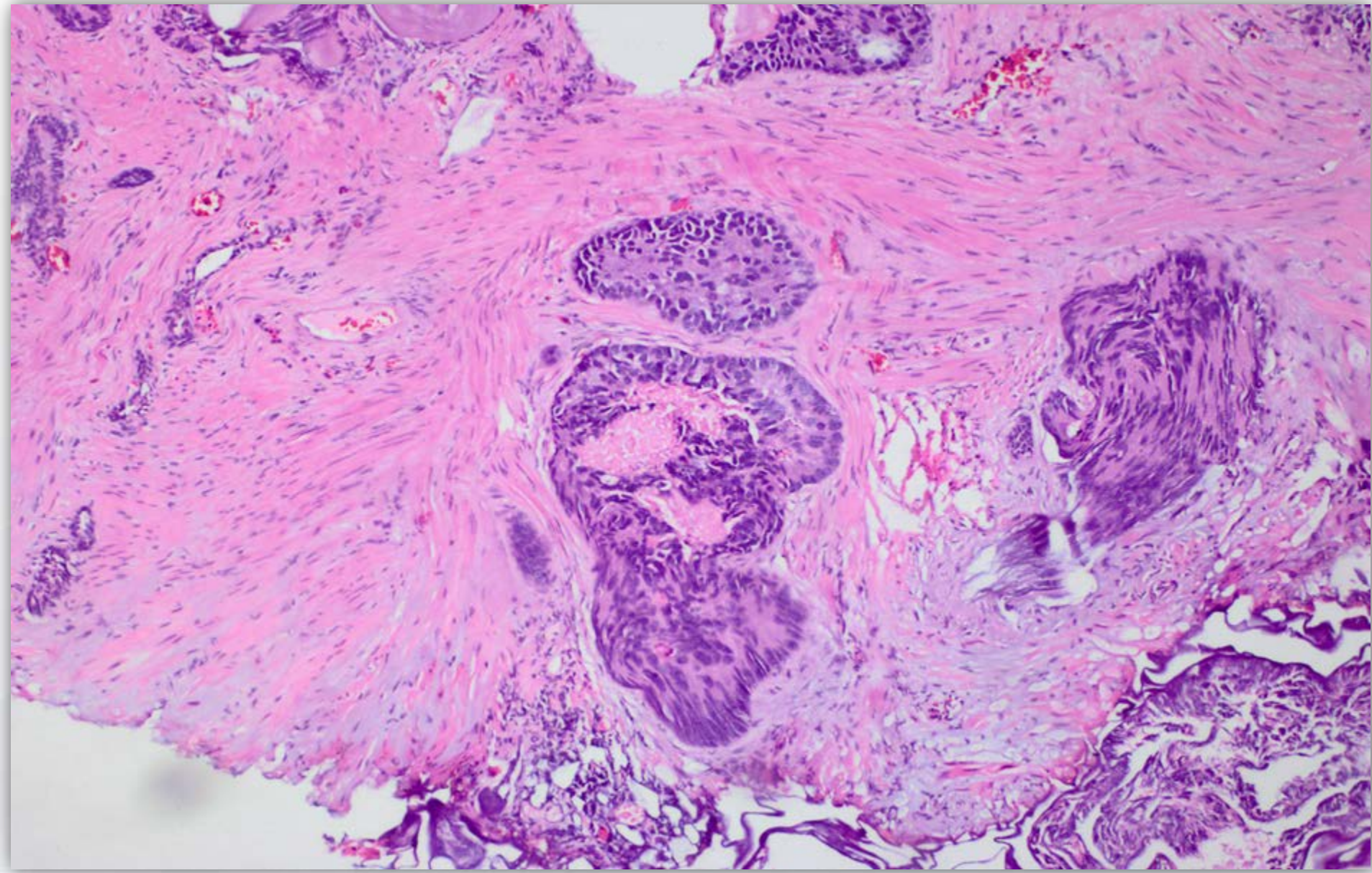
Yaşlı erkek

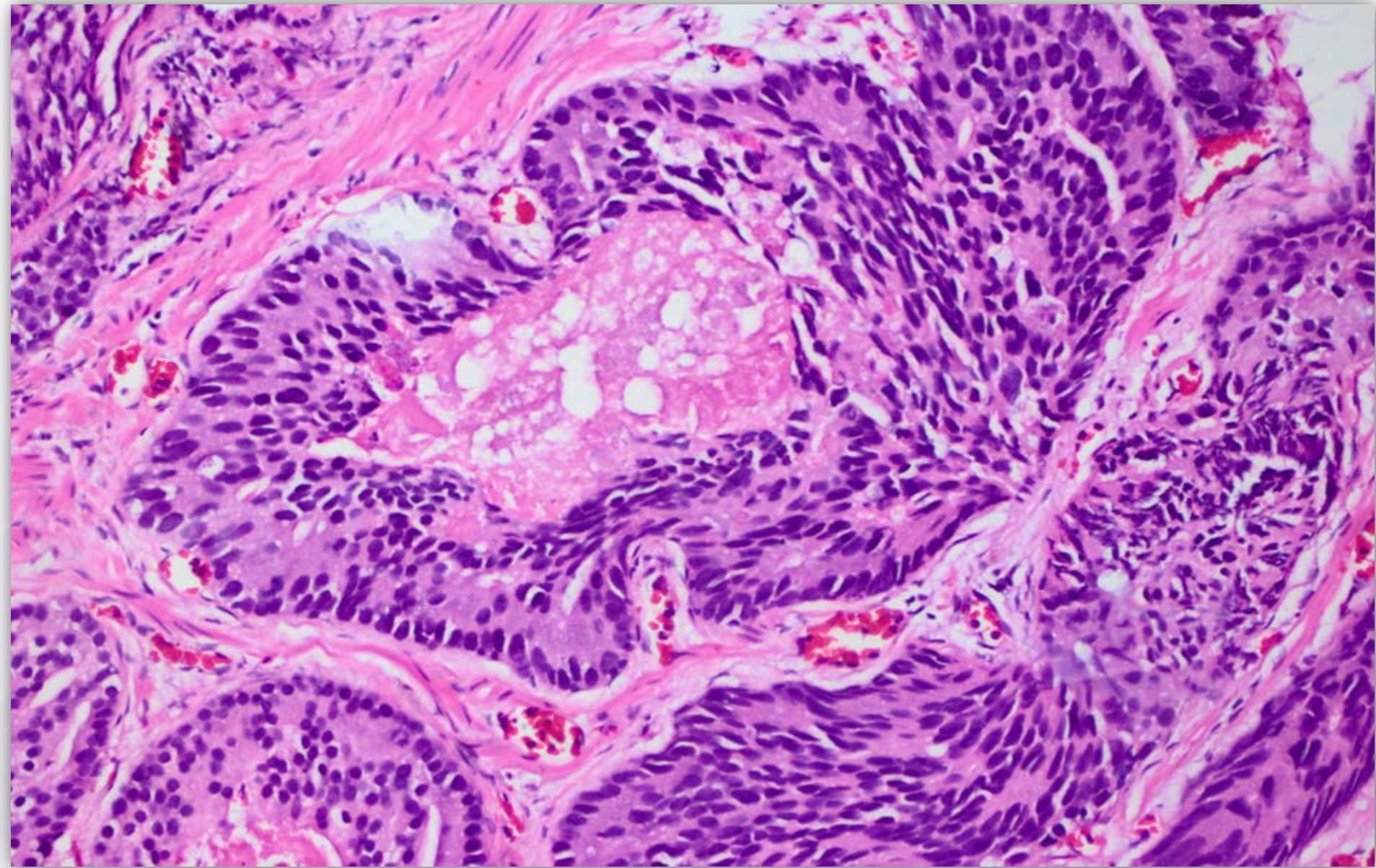
Prostat, TUR materyali

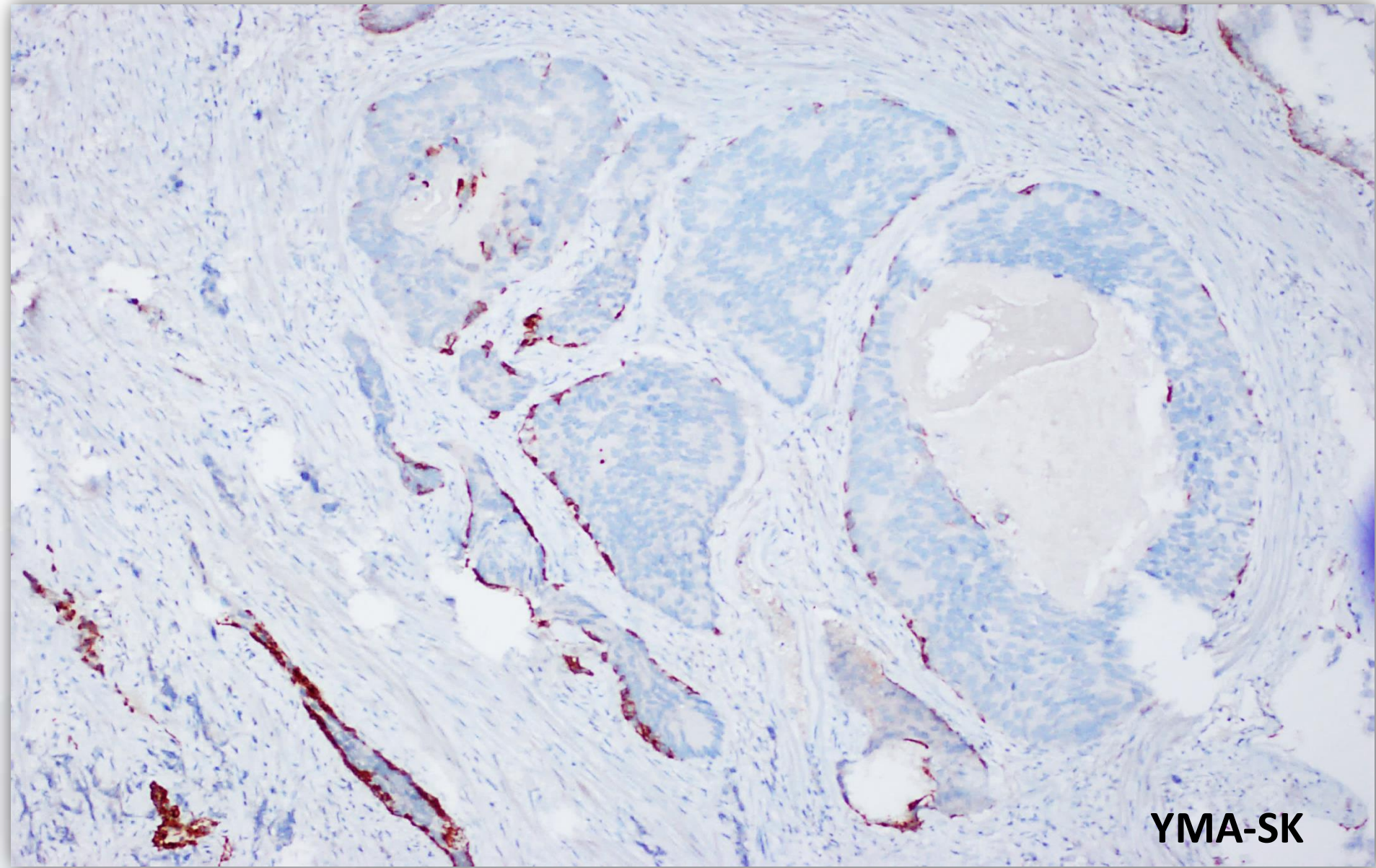












YMA-SK



Prostatın İntraduktal Lezyonları

- Bazal hücre varlığında
 - İntraduktal karsinom (İDK)
 - Yüksek dereceli-Prostatik İntraepiteliyal Neoplazi (YD-PiN)
 - Ürotelyal Karsinom
- Benign Lezyonlar
- Bazal hücre yokluğunda
 - Klasik Asiner Prostat Adenokarsinomu
 - Duktal Adenokarsinom



intraduktal Karsinom

Cancer 56:1566–1573, 1985.

Ductal Spread in Prostatic Carcinoma

JOSEPH KOVI, MD, FRCPATH,* MARVIN A. JACKSON, MD,* AND MARTIN Y. HESHMAT, MD, DRPH†

Am J Surg Pathol. 1996;20:802–814.

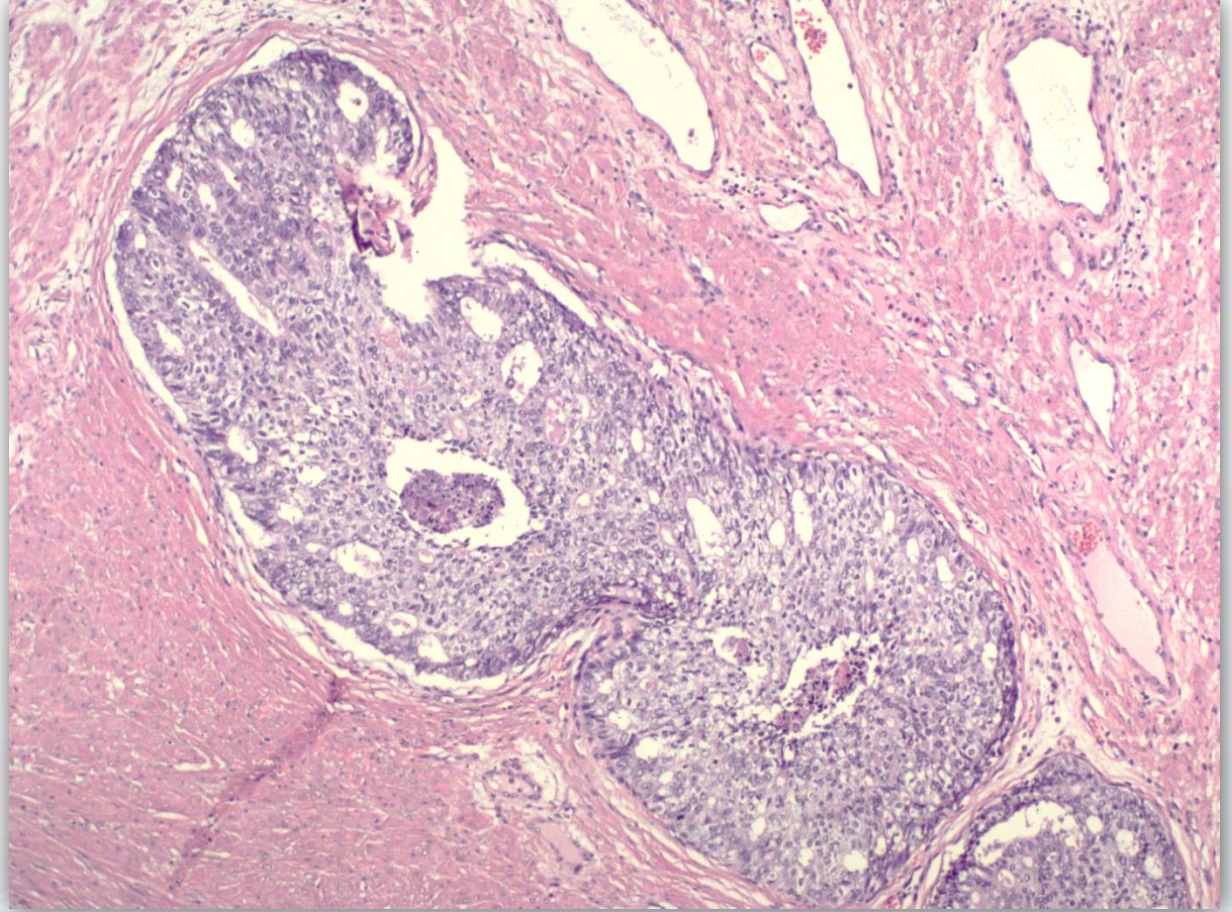
Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini: morphologic and clinical correlations.

McNeal JE, Yemoto CE.



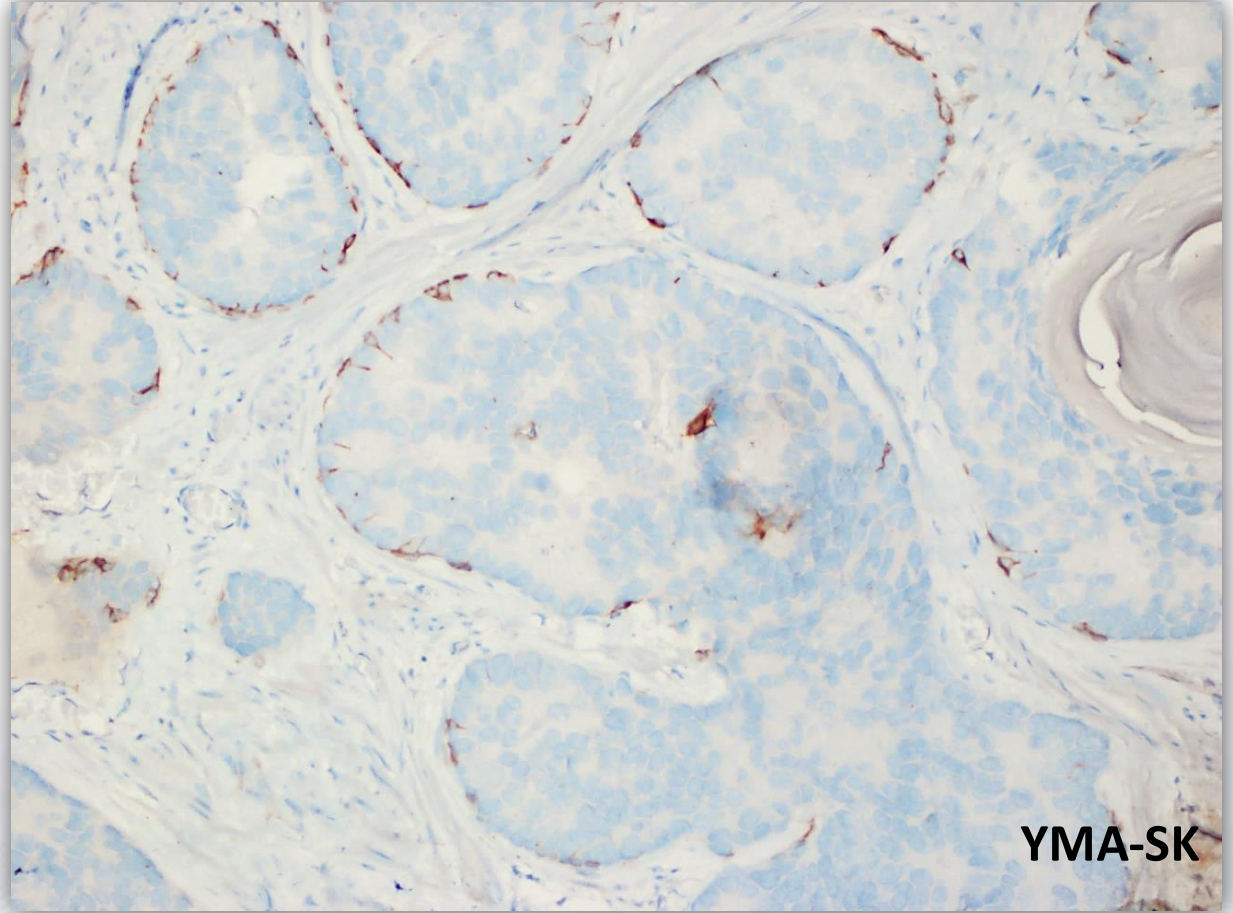
İntraduktal Karsinom

İnvaziv prostat karsinomu ile özdeş hücrelerin intraduktal yayılımı, prostatik duktus ve bez lümenlerini doldurması ve genişletmesi ile karakterlidir.



İntraduktal Karsinom

Bezler çevresinde p63 ve YMAK ile gösterilen seyrelmiş bazal hücre tabakası bulunur.



İntraduktal Karsinom

- Kribriform YD-PİN ile pek çok açıdan örtüştüğünden varlığı bazı patologlarca tartışmalıdır.
- İleri evre, yüksek Gleason skoru, büyük tümör hacmi ve tedaviye direnç ile ilişkilidir.
- «Agresif hastalık göstergesi»
- Radikal prostatektomi materyallerinde, hemen her zaman sıklıkla yüksek Gleason skorlu asiner ya da duktal adenokarsinom eşlik eder.
- PSA, PSAP VE AMACR pozitiftir.



İntraduktal Karsinom

İğne biyopsilerinde insidans

- İzole \longrightarrow %0.06-0.26
- İnvaziv karsinomla birlikte \longrightarrow %10.6-22
- Tümü \longrightarrow %2.8



İntraduktal Karsinom

İDK Paternleri:

1. Kribriform patern
2. Trabeküler patern
3. Mikropapiller patern
4. Solid patern

YD-PİN Paternleri:

1. «Tufting» öbekli patern
2. Mikropapiller patern
3. Kribriform patern
4. «Flat» düz patern

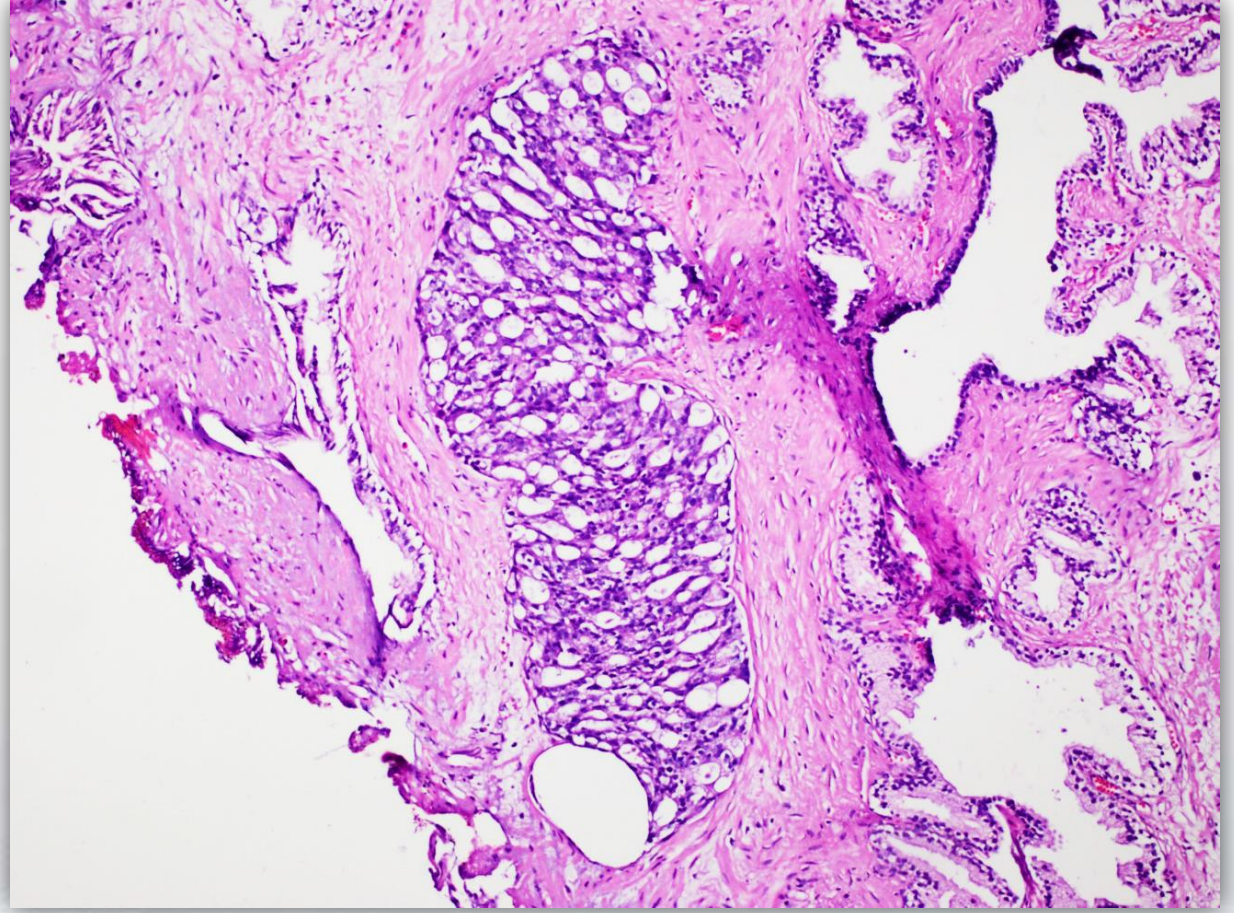
“Matürasyon fenomeni”



İntraduktal Karsinom

Kribriform patern

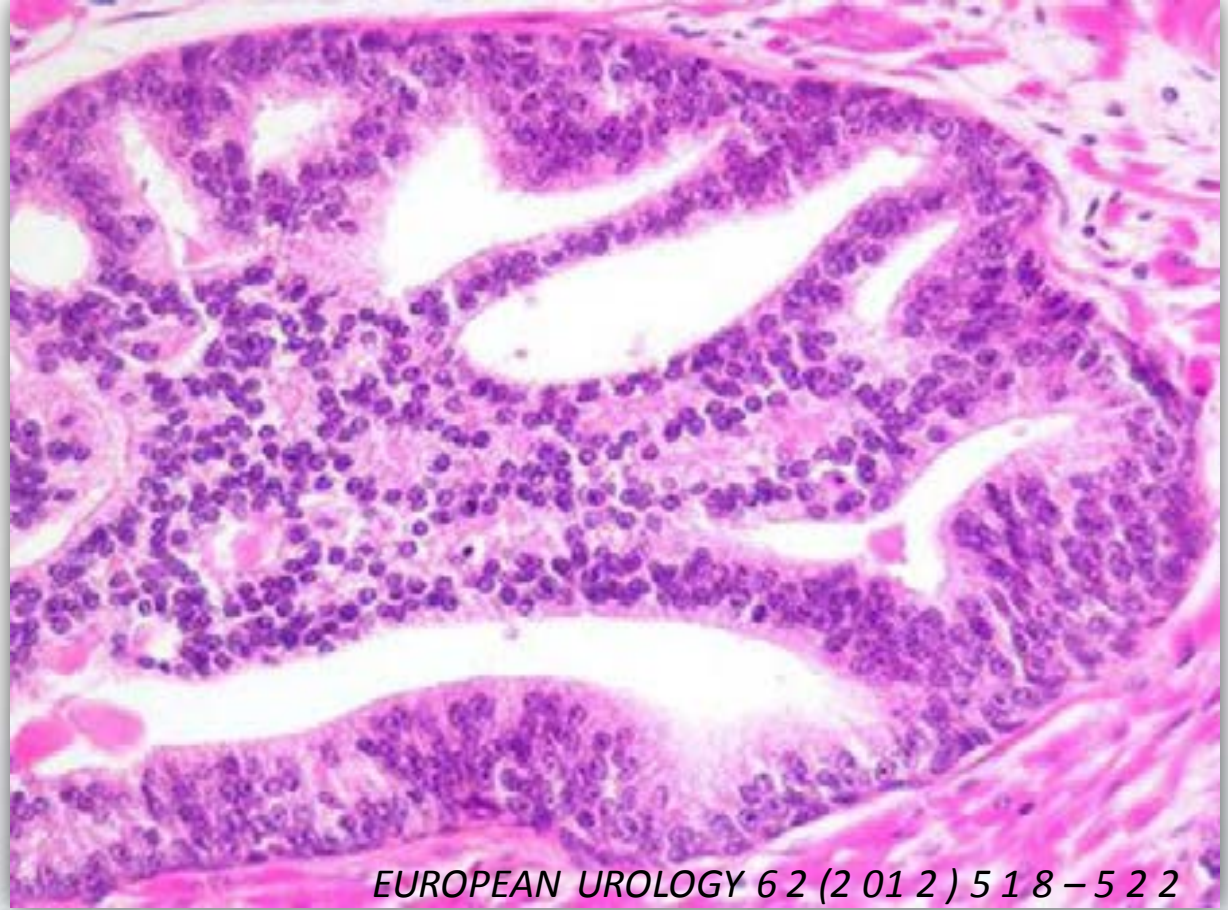
- en yaygın paterndir
- düzgün sınırlı, yuvarlak şekilli boşlukların izlendiği elek görünümü ile karakterlidir.



İntraduktal Karsinom

Trabeküler patern

- 2 sıra hücre tabakasından oluşan köprüleşme alanları bulunur.
- en iyi prognozlu tiptir.



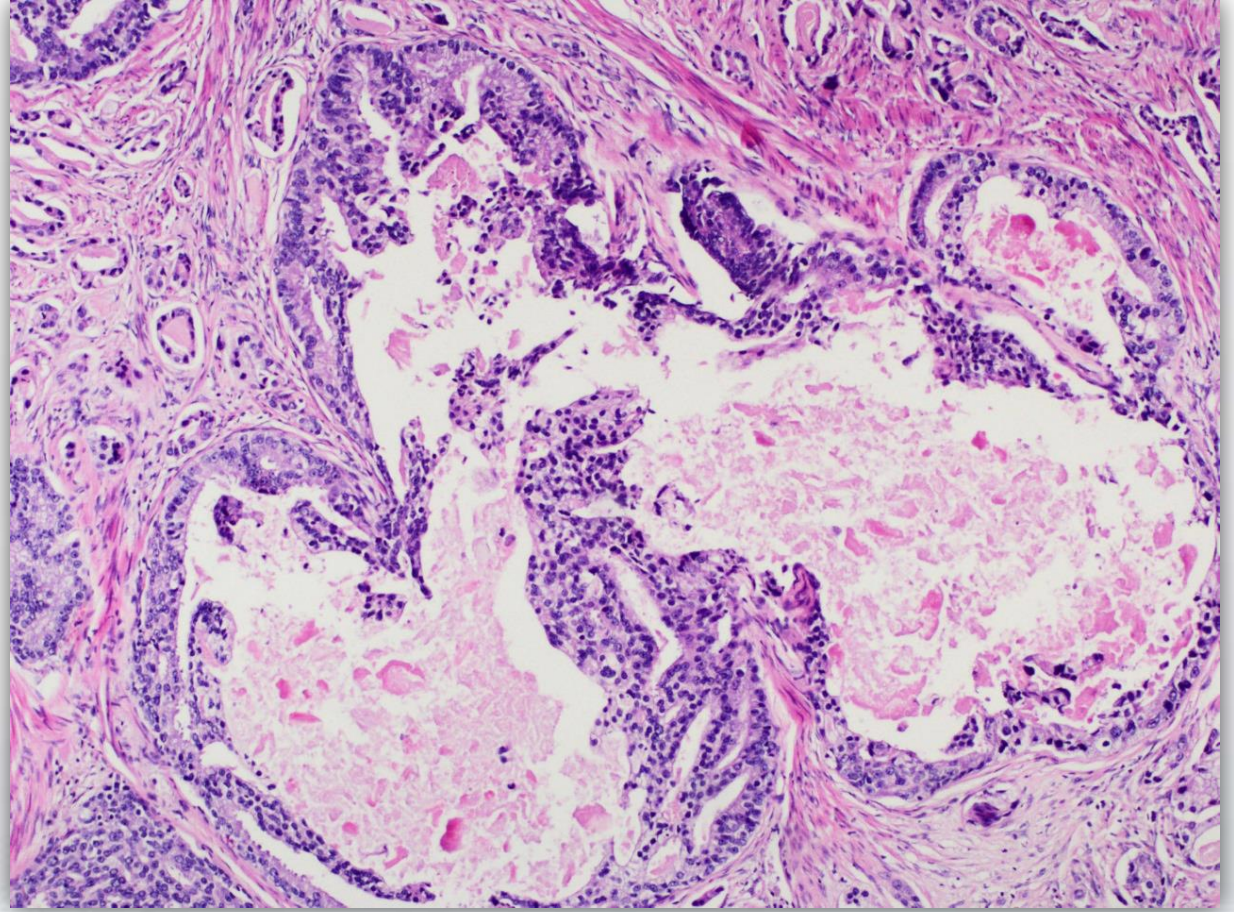
EUROPEAN UROLOGY 62 (2012) 518–522



İntraduktal Karsinom

Mikropapiller patern

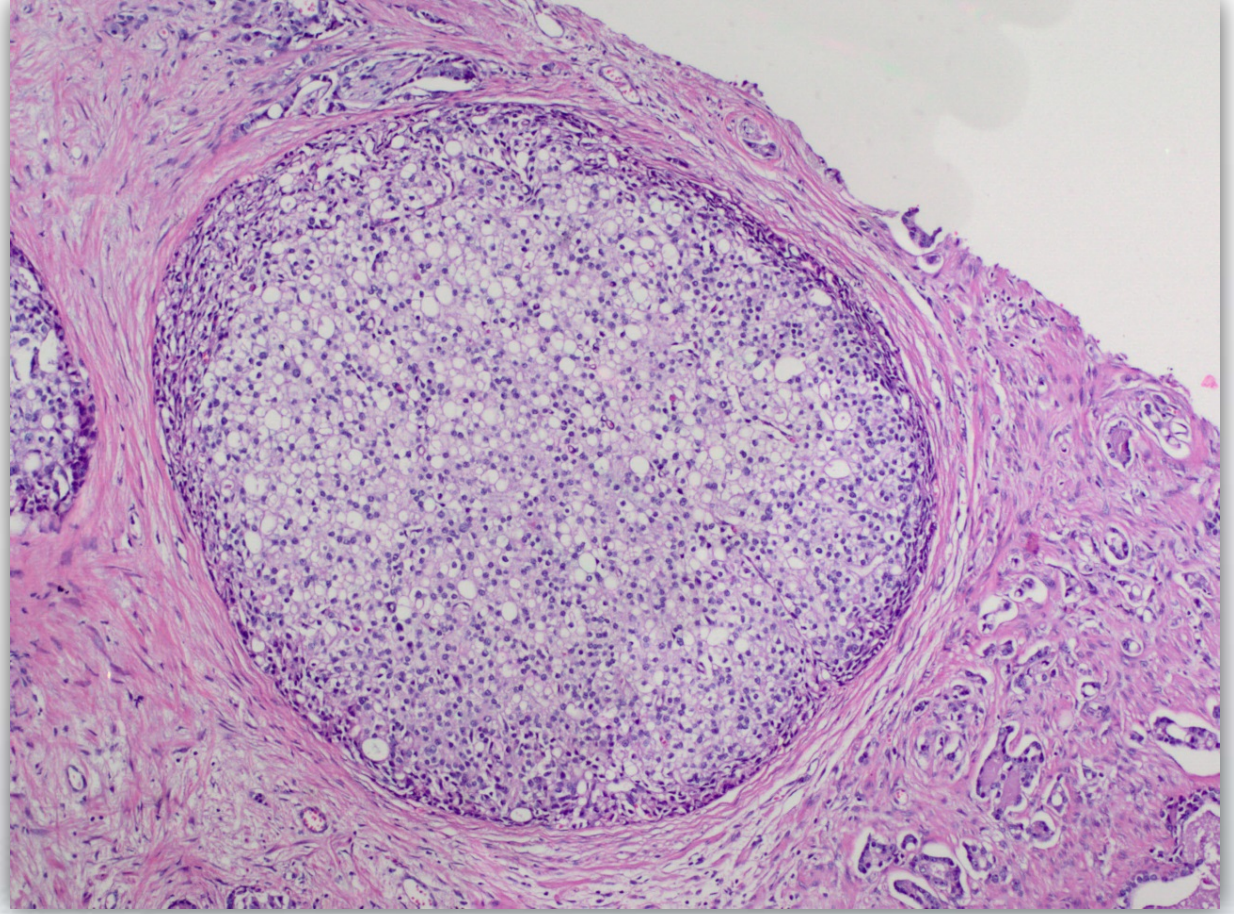
- Köprüleşmeye çalışan hücreler karşı duvara ulaşamazsa gelişir.



İntraduktal Karsinom

Solid patern

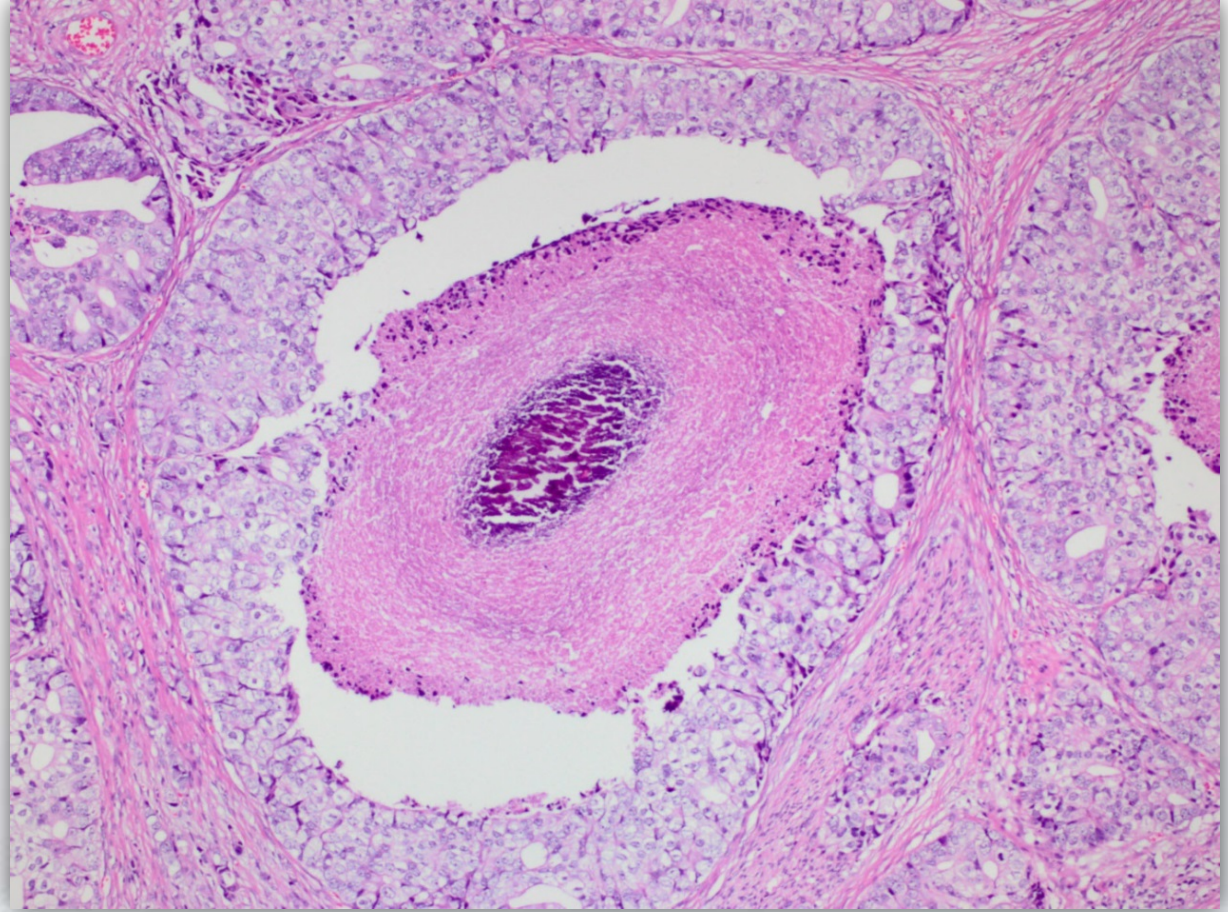
- Bez lümeninde hiç boşluk bırakmayan çoğalma ile oluşur.
- Komedonekroz en sık solid paternde, daha az kribriform paternde görülür.



İntraduktal Karsinom

Solid patern

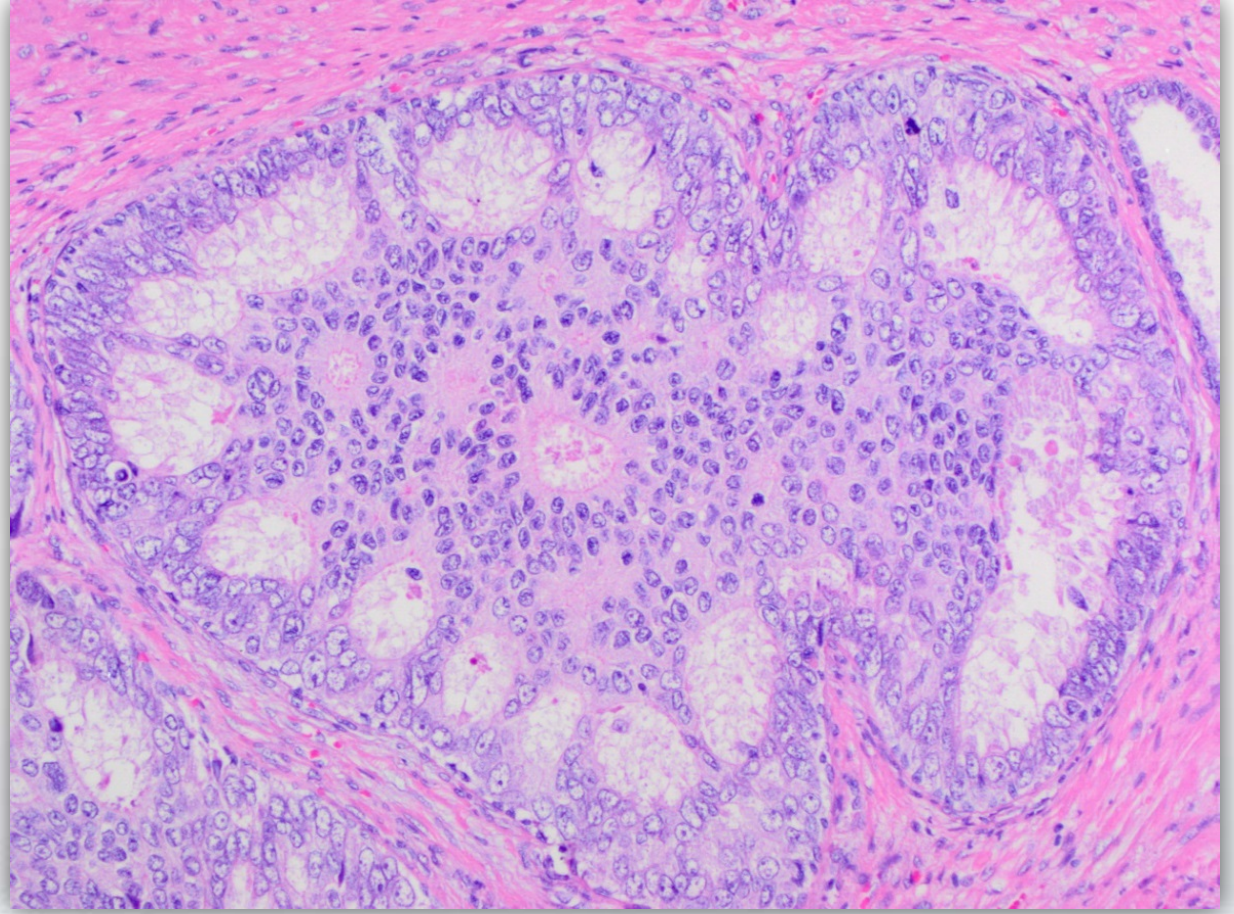
- Bez lümeninde hiç boşluk bırakmayan çoğalma ile oluşur.
- Komedonekroz en sık solid paternde, daha az kribriform paternde görülür.



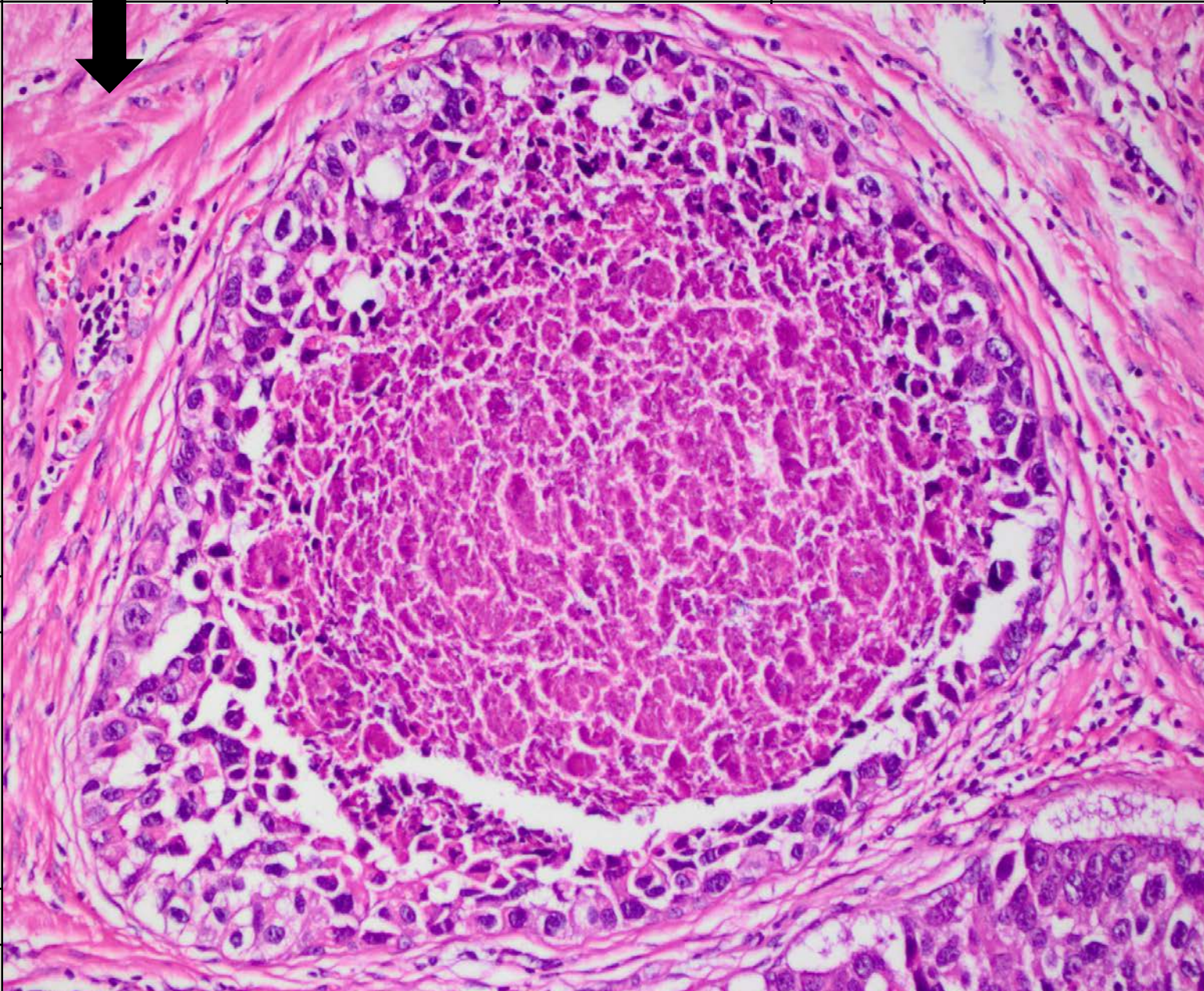
İntraduktal Karsinom

“Matürasyon fenomeni”

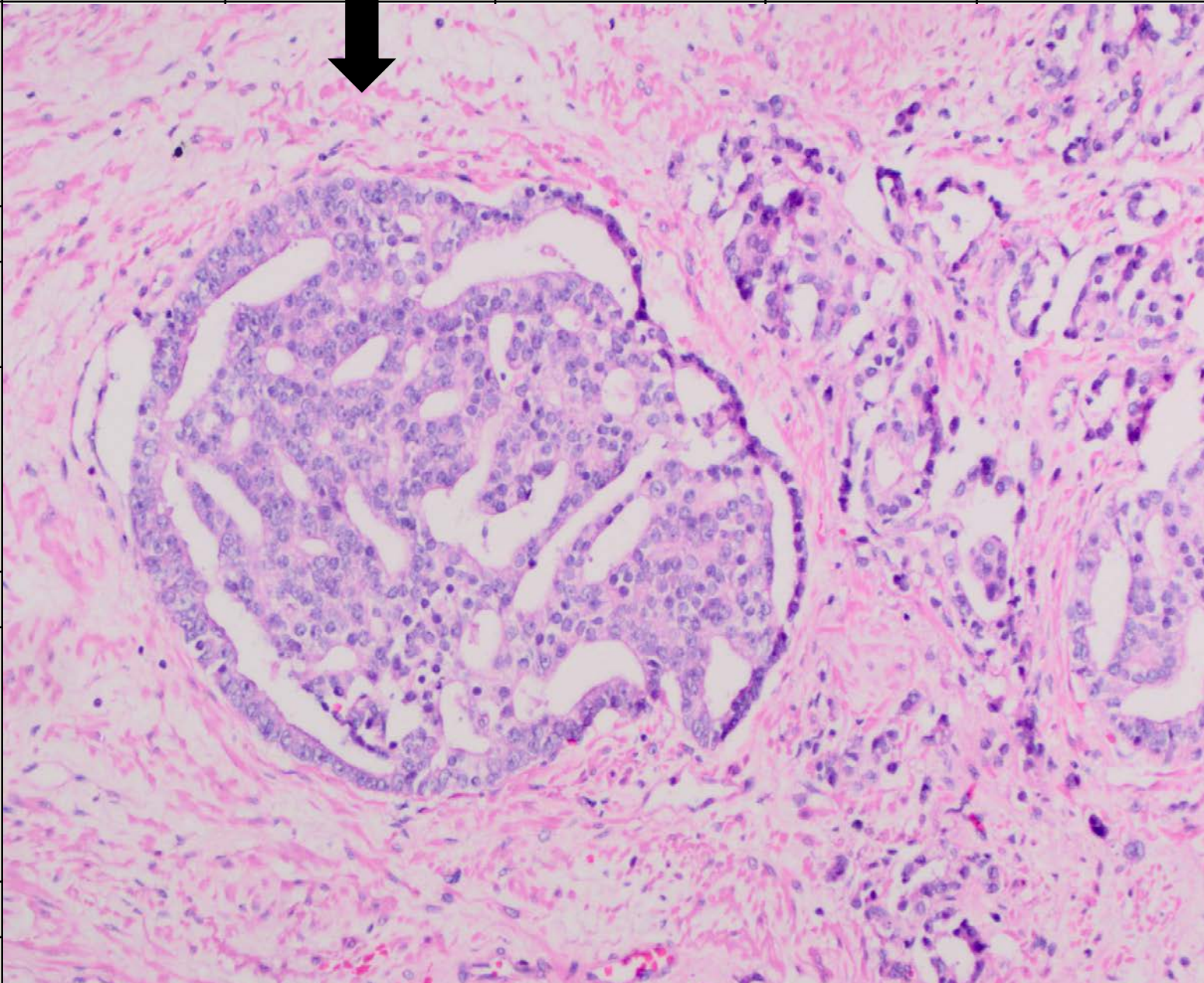
- BM' a yakın proliferatif tabaka
- Lümeneye bakan sekretuar tabaka
- Trabeküler ve mikropapiller paternde daha sık



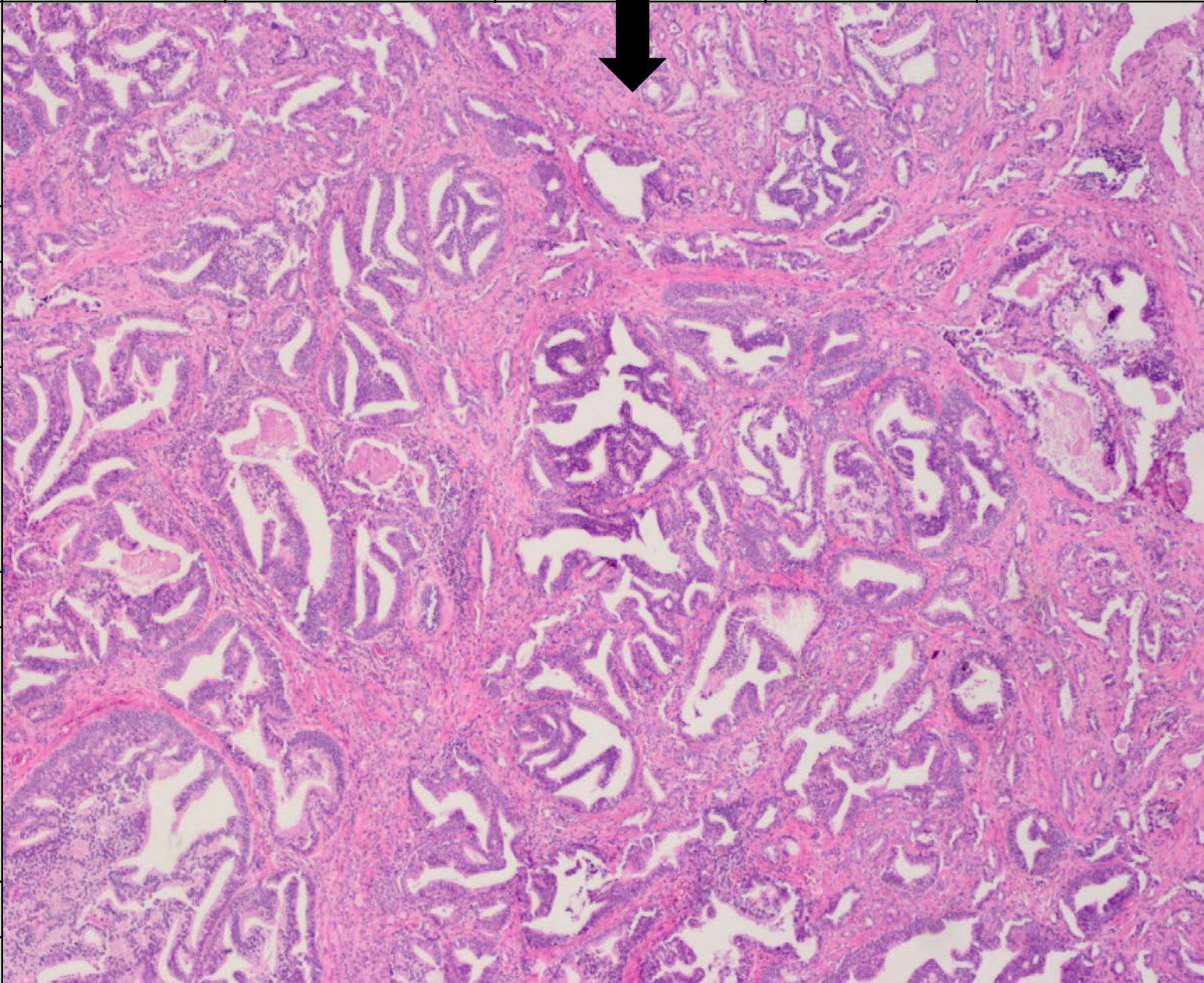
Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	İDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı	Değişken	Değişken boyut, yapısı bozulmuş, düzensiz sınırlı	Sırt sırta bezler, fibrovasküler korlu papiller yapılar	Genişlemiş, yuvarlak sınırlı	Normal, eozinofilik sekret
Kribriformite	Yok	Zimba deliği	Yarık şekilli	Zimba deliği	Değişken
Solid patern Komedonekroz	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Yok
Hücre yapısı	Eozinofilik sitoplazmalı, belirgin pleomorfik	Minimal pleomorfizm, tek düze	Orta ya da belirgin pleomorfizm, kolumnar şekilli	Belirgin pleomorfik, küboidal	Geniş berrak sitoplazmalı, normal nükleuslu
Mitoz	Sık	Seyrek	Sık	Sık	
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)	Var Hem tümöral hem bazal hücreler +	Yok -	İnvaziv alanlarda yok -	Var Sıklıkla seyrelmiş	Var +
PSAP	-	+	+	+	+
AMACR	-	+	+	+	-

Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	iDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı					
Kribriformite					
Solid patern					
Komedonekroz					
Hücre yapısı					
Mitoz					
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)					
PSAP					
AMACR					

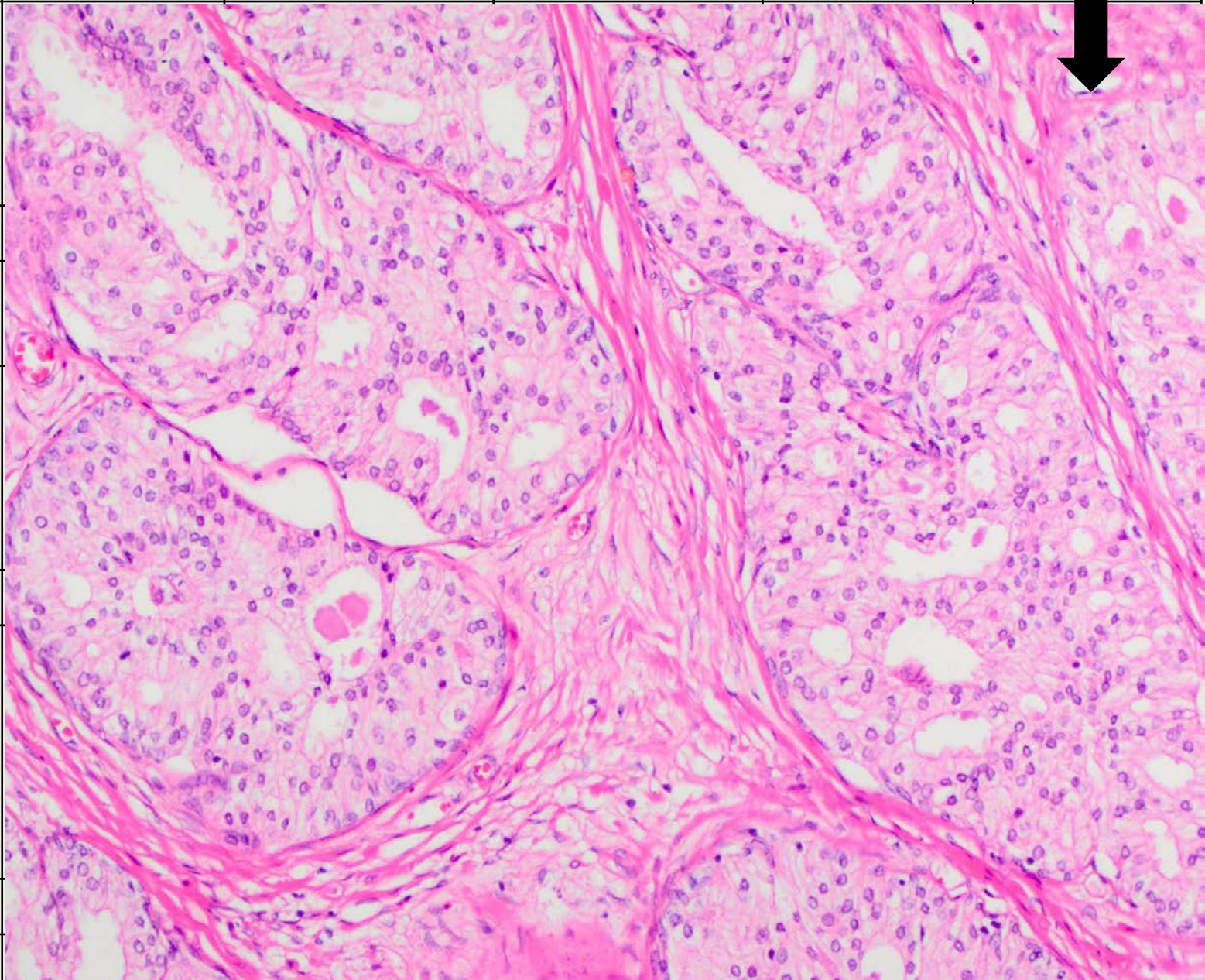
Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	İDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı	Değişken	Değişken boyut, yapısı bozulmuş, düzensiz sınırlı	Sırt sırta bezler, fibrovasküler korlu papiller yapılar	Genişlemiş, yuvarlak sınırlı	Normal, eozinofilik sekret
Kribriformite	Yok	Zimba deliği	Yarık şekilli	Zimba deliği	Değişken
Solid patern Komedonekroz	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Yok
Hücre yapısı	Eozinofilik sitoplazmalı, belirgin pleomorfik	Minimal pleomorfizm, tek düze	Orta ya da belirgin pleomorfizm, kolumnar şekilli	Belirgin pleomorfik, küboidal	Geniş berrak sitoplazmalı, normal nükleuslu
Mitoz	Sık	Seyrek	Sık	Sık	
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)	Var Hem tümöral hem bazal hücreler +	Yok -	İnvaziv alanlarda yok -	Var Sıklıkla seyrelmiş	Var +
PSAP	-	+	+	+	+
AMACR	-	+	+	+	-

Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	iDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı					
Kribriformite					
Solid patern Komedonekroz					
Hücre yapısı					
Mitoz					
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)					
PSAP					
AMACR					

Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	İDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı	Değişken	Değişken boyut, yapısı bozulmuş, düzensiz sınırlı	Sırt sırta bezler, fibrovasküler korlu papiller yapılar	Genişlemiş, yuvarlak sınırlı	Normal, eozinofilik sekret
Kribriformite	Yok	Zimba deliği	Yarık şekilli	Zimba deliği	Değişken
Solid patern Komedonekroz	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Yok
Hücre yapısı	Eozinofilik sitoplazmalı, belirgin pleomorfik	Minimal pleomorfizm, tek düze	Orta ya da belirgin pleomorfizm, kolumnar şekilli	Belirgin pleomorfik, küboidal	Geniş berrak sitoplazmalı, normal nükleuslu
Mitoz	Sık	Seyrek	Sık	Sık	
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)	Var Hem tümöral hem bazal hücreler +	Yok -	İnvaziv alanlarda yok -	Var Sıklıkla seyrelmiş	Var +
PSAP	-	+	+	+	+
AMACR	-	+	+	+	-

Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	iDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı					
Kribriformite					
Solid patern					
Komedonekroz					
Hücre yapısı					
Mitoz					
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)					
PSAP					
AMACR					

Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	İDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı	Değişken	Değişken boyut, yapısı bozulmuş, düzensiz sınırlı	Sırt sırta bezler, fibrovasküler korlu papiller yapılar	Genişlemiş, yuvarlak sınırlı	Normal, eozinofilik sekret
Kribriformite	Yok	Zimba deliği	Yarık şekilli	Zimba deliği	Değişken
Solid patern Komedonekroz	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Olabilir	Yok
Hücre yapısı	Eozinofilik sitoplazmalı, belirgin pleomorfik	Minimal pleomorfizm, tek düze	Orta ya da belirgin pleomorfizm, kolumnar şekilli	Belirgin pleomorfik, küboidal	Geniş berrak sitoplazmalı, normal nükleuslu
Mitoz	Sık	Seyrek	Sık	Sık	
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)	Var Hem tümöral hem bazal hücreler +	Yok -	İnvaziv alanlarda yok -	Var Sıklıkla seyrelmiş	Var +
PSAP	-	+	+	+	+
AMACR	-	+	+	+	-

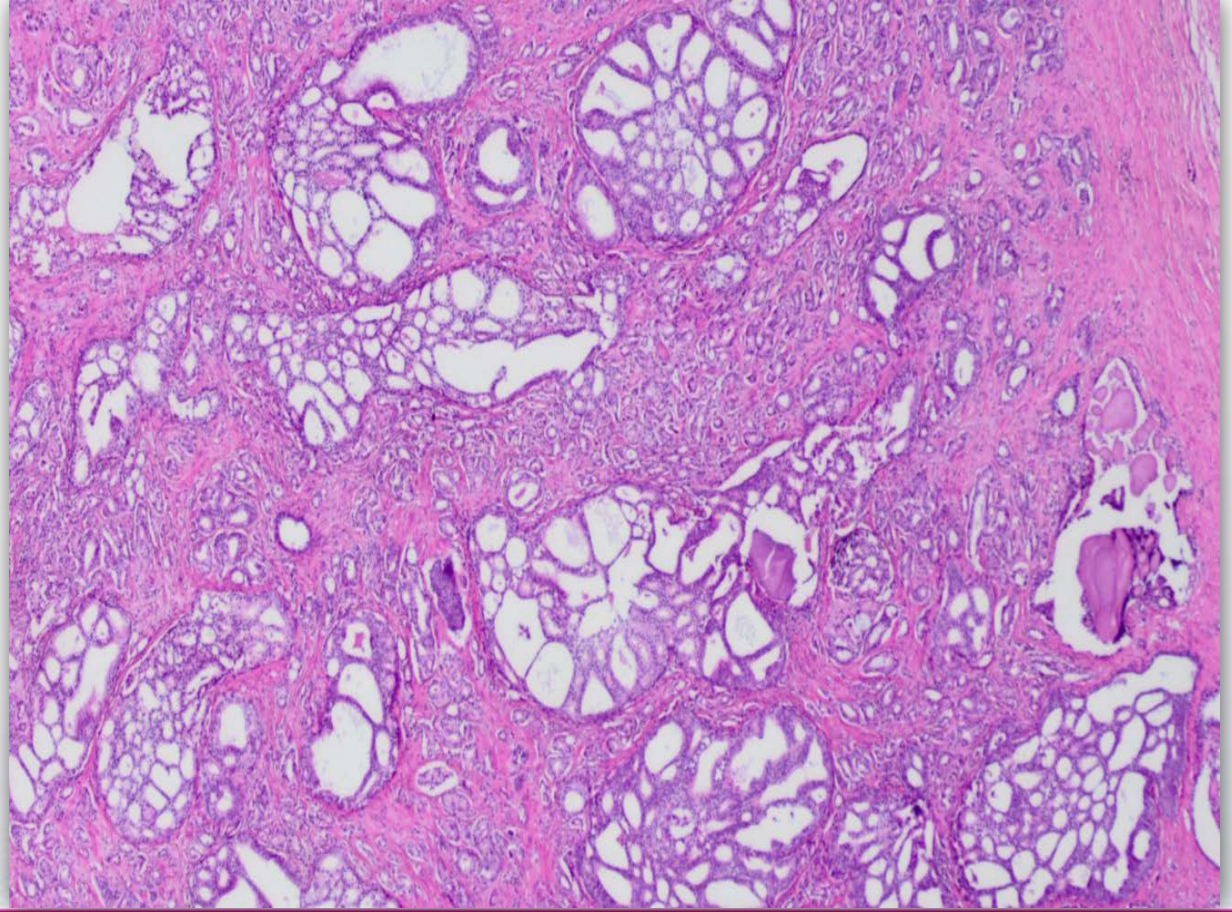
Bulgular	Ürotelyal karsinom	Asiner adenokarsinom	Duktal adenokarsinom	İDK	Kribriform hiperplazi
Bez yapısı					
Kribriformite					
Solid patern Komedonekroz					
Hücre yapısı					
Mitoz					
Bazal hücreler (p63 ve YMAK)					
PSAP					
AMACR					

YD-PiN mi? iDK mi?



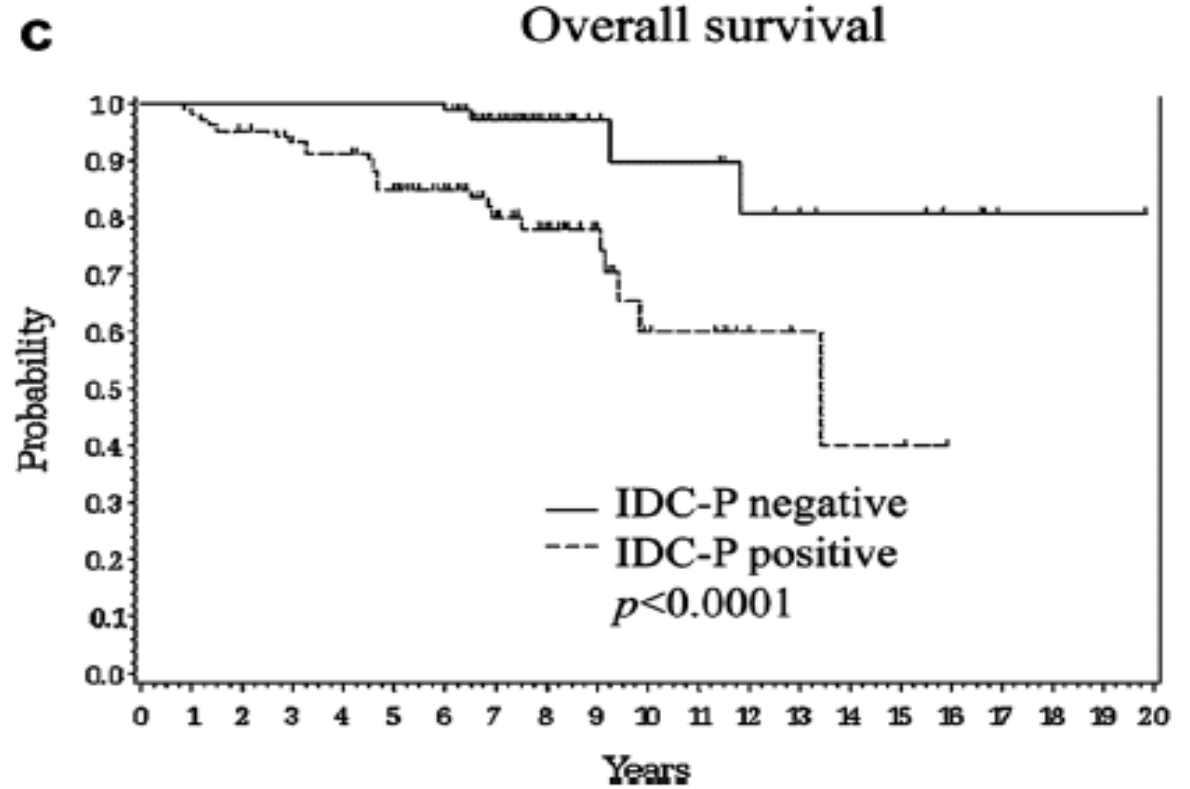
Radikal prostatektomi materyalinde YD-PIN mi? İDK mi?

- Ayrım iğne biyopsisindeki kadar önemli değil.
- İDK'ye hemen her zaman sıklıkla yüksek Gleason skorlu asiner ya da duktal adenokarsinom eşlik eder.



Radikal prostatektomi materyalinde YD-PIN mi? İDK mi?

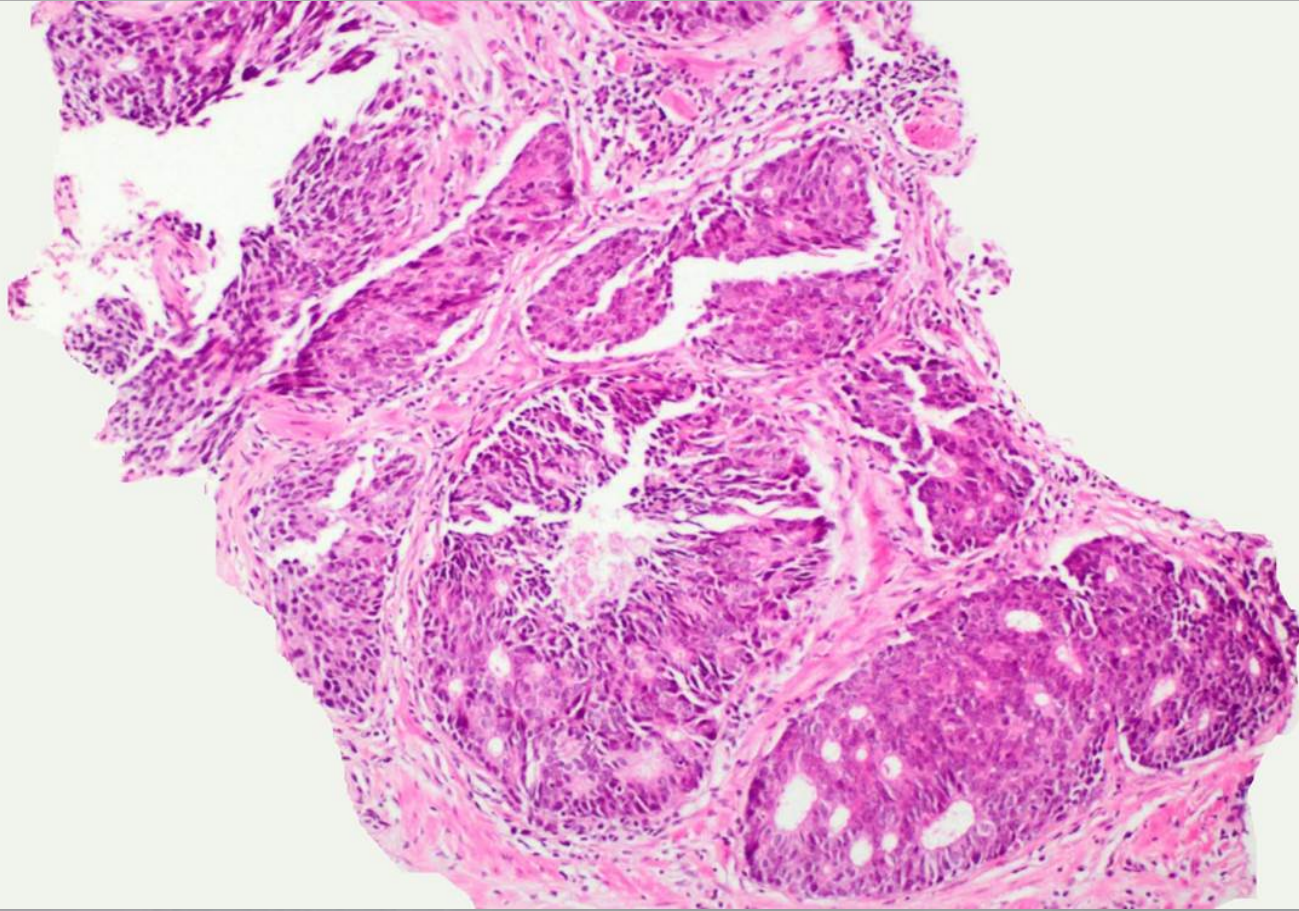
- İDK'nin varlığı prognozu kötüleştiren bağımsız bir faktördür.



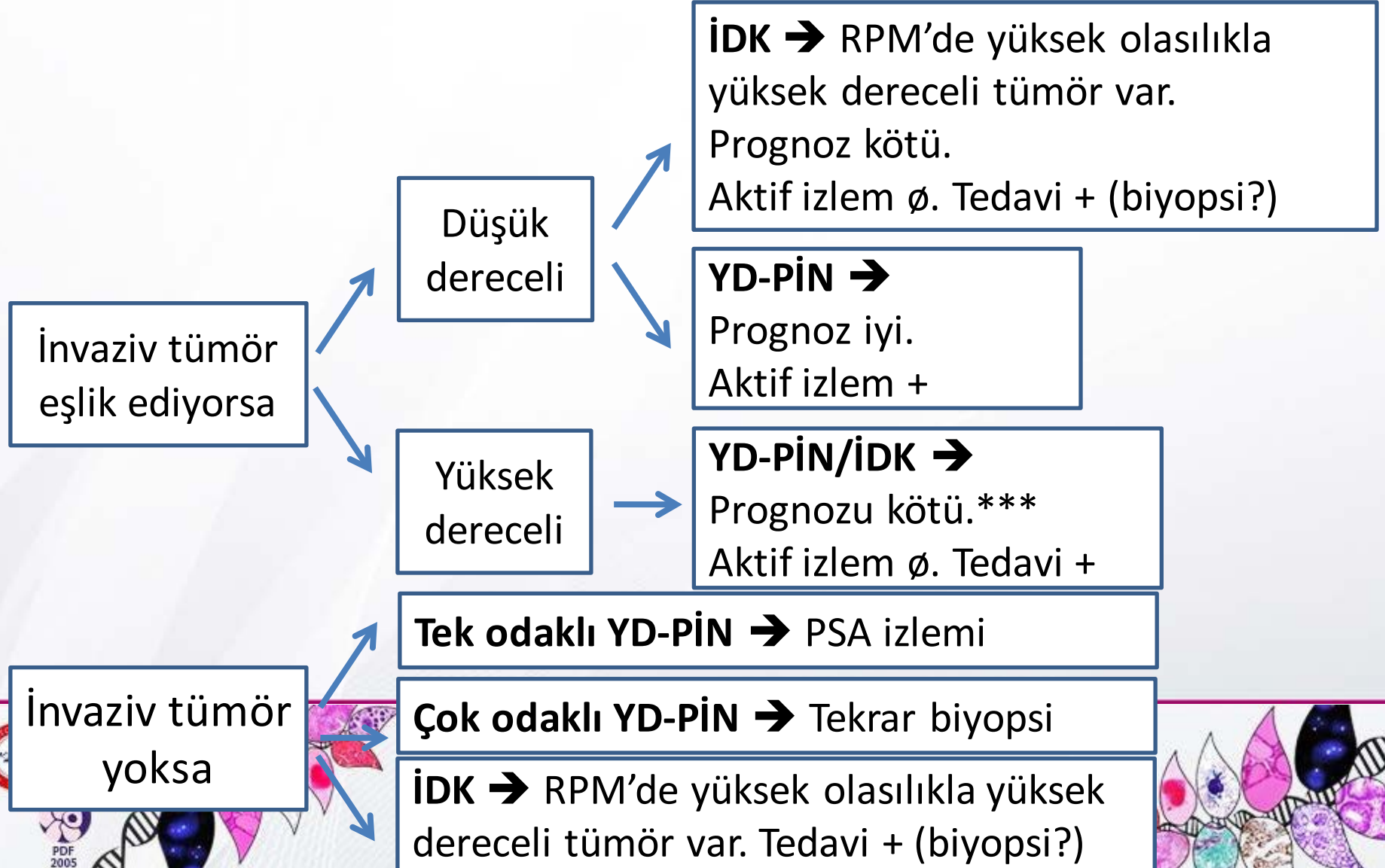
Prostate. 2014 May;74(6):680-7.



İğne biyopsisinde YD-PIN mi? İDK mi?



İğne biyopsisinde YD-PİN mi? İDK mi?



Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance

Charles C Guo¹ and Jonathan I Epstein

Ölçütler (herhangi birinin varlığı tanısal): Malign hücrelerle dolu bazal hücrelerle çevrili bezler varlığında

1. Solid ya da yoğun kribriform patern (lümenin %50-70'ini dolduran)
2. Gevşek kribriform ya da mikropapiller patern ve
 1. Belirgin nükleomegali (Normal sekretuar hücre nükleuslarınının 6 katından fazla) ve atipi
 2. Odaksal olmayan (1 den fazla bezde) komedonekroz

A Proposal on the Identification, Histologic Reporting, and Implications of Intraductal Prostatic Carcinoma

Ronald J. Cohen, Thomas M. Wheeler, Helmut Bonkhoff, Mark A. Rubin,

Ana ölçütler (ilk 4'ü genelde var)

1. Bezlerin komşu periferel zon bezlerinin 2 katından daha geniş çaplı olması
2. Seyrelmiş bazal hücre tabakasının bulunması
3. Bezlerin sitolojik olarak belirgin pleomorfik ve mitotik aktif hücreler ile dolu olması
4. Neoplastik hücrelerin lümeni geçip karşı duvara ulaşan köprüleşmeler oluşturması
5. Bez lümeninde komedonekroz



A Proposal on the Identification, Histologic Reporting, and Implications of Intraductal Prostatic Carcinoma

Ronald J. Cohen, Thomas M. Wheeler, Helmut Bonkhoff, Mark A. Rubin,

Yardımcı ölçütler (tanısal değil):

1. Çok sayıda bez tutulumu (6'dan fazla)
2. Sık mitoz

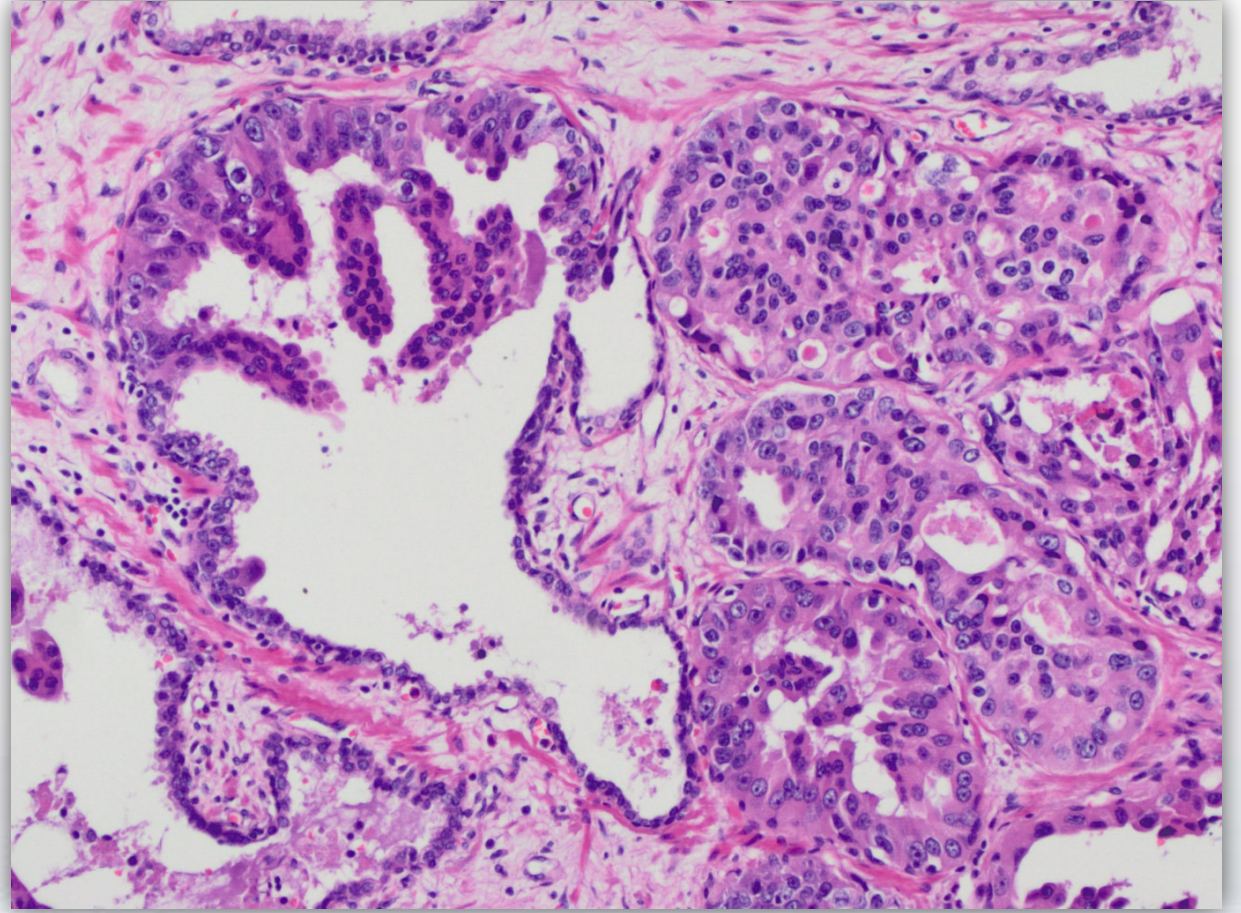
Yardımcı ölçütler (tanısal değil):

1. Bezlerin 90° açılanma göstermesi
2. Bezlerin düzgün yuvarlak şekilli olması
3. Matürasyon fenomeni

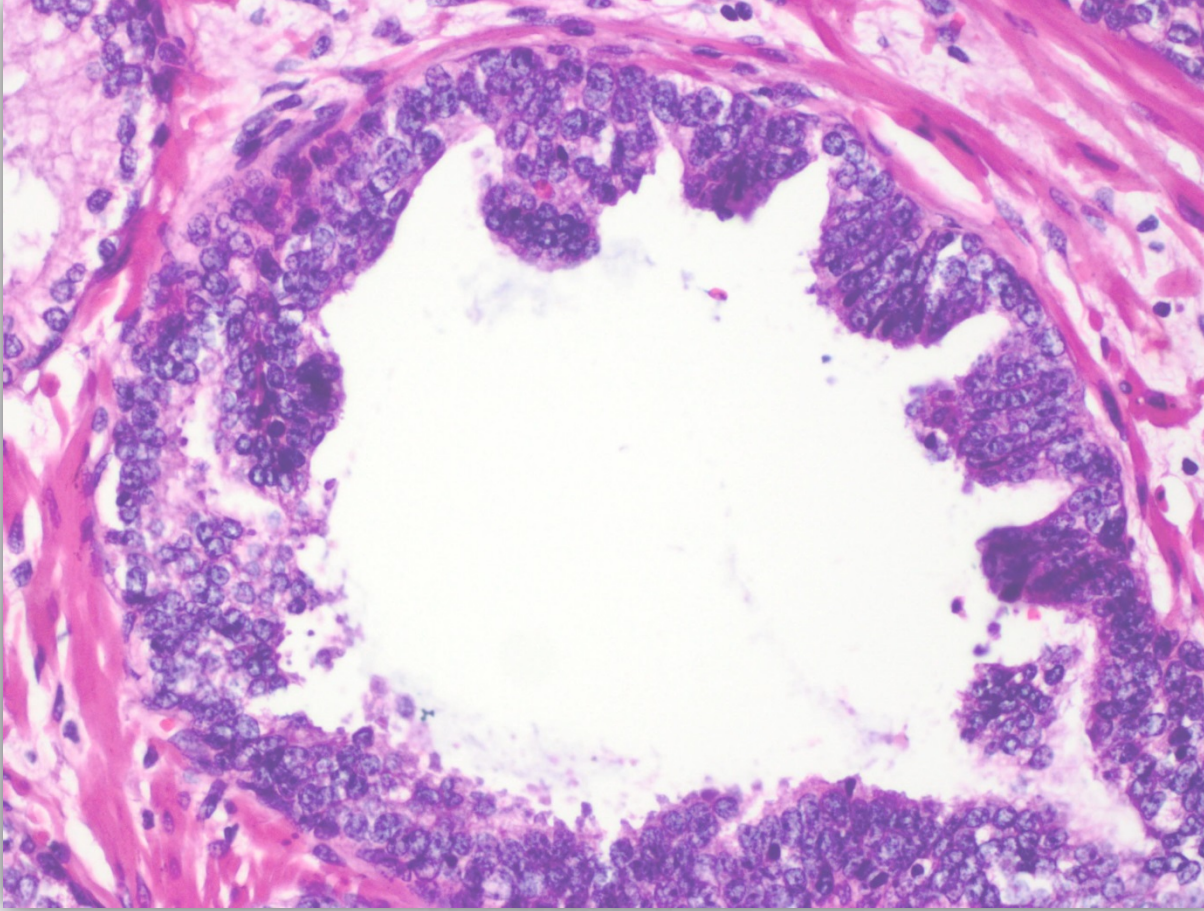


İDK

Belirgin pleomorfik hücrelerle dolu bez yapıları



YD-PİN

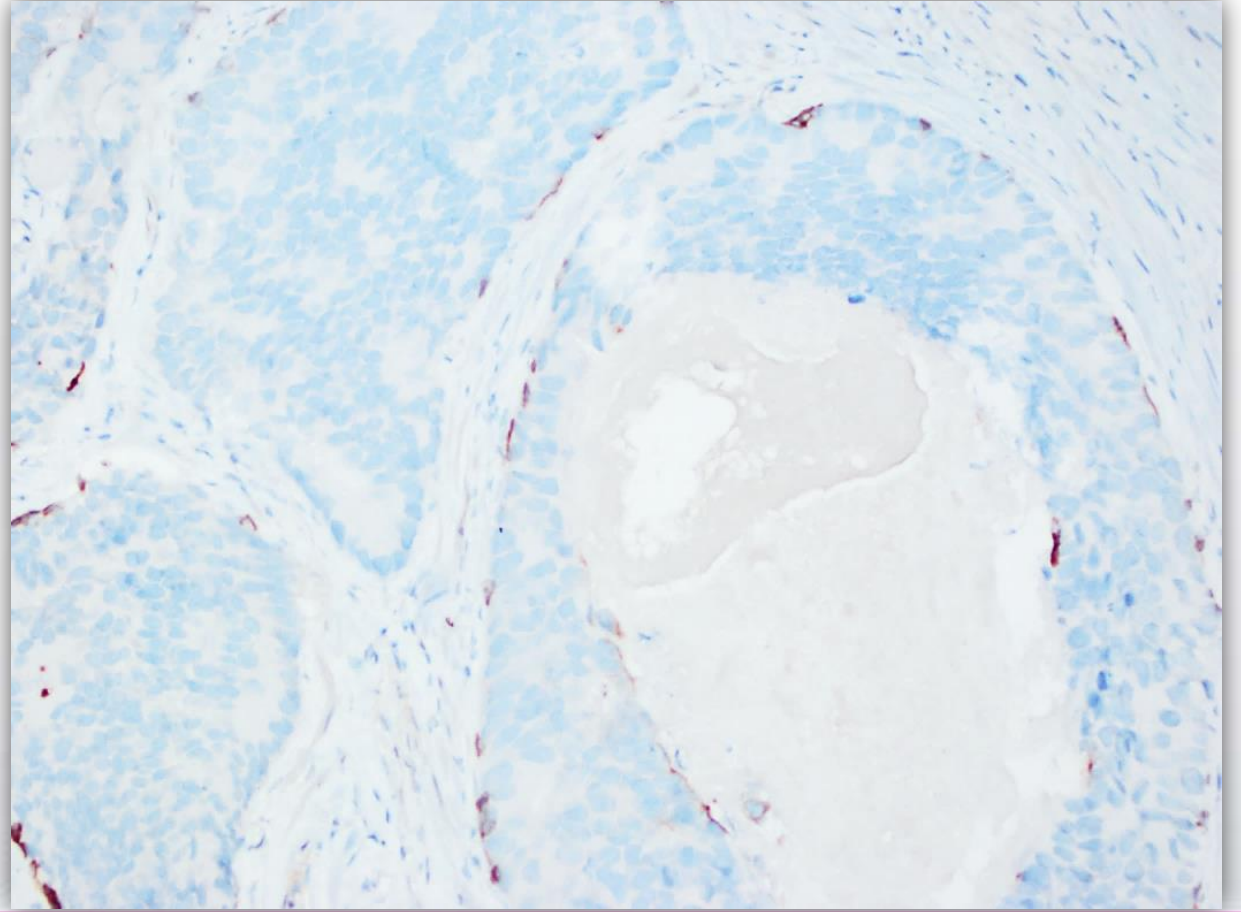


YD-PİN'deki neoplastik hücreler kendi içinde göreceli monotondur. (Normal nükleusların 2 katı)

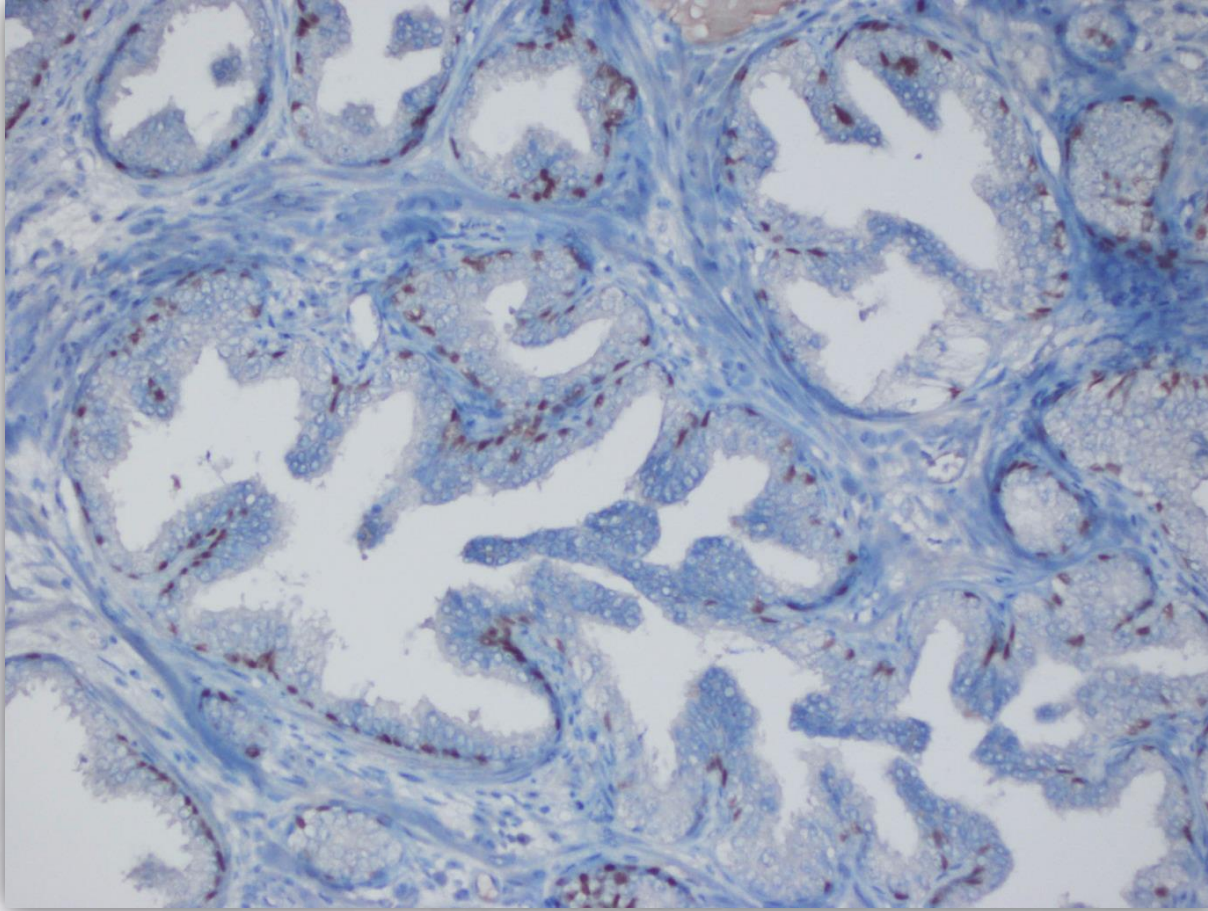


İDK

Seyrelmiş bazal hücre tabakasının bulunması



YD-PİN

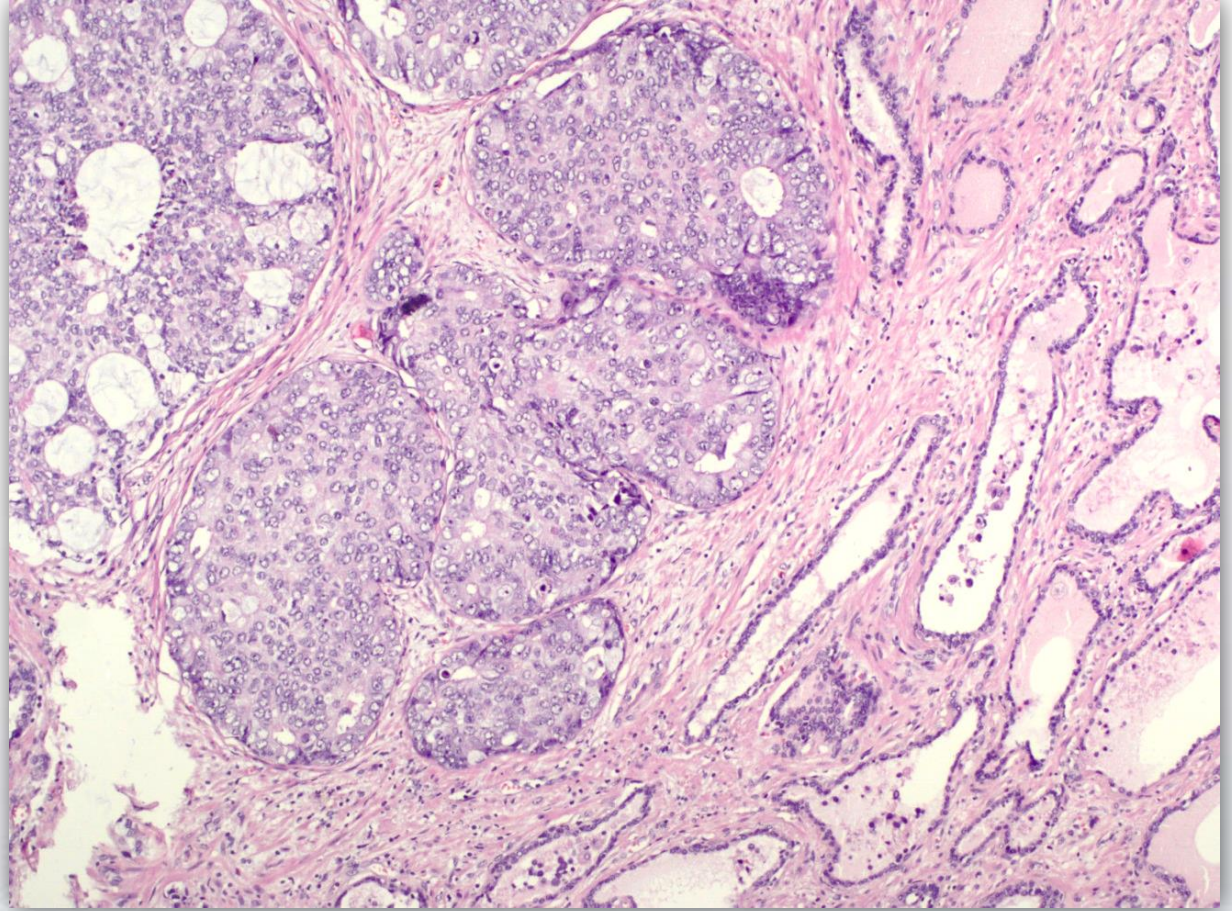


Seyrelmiş bazal hücre tabakası bulunur

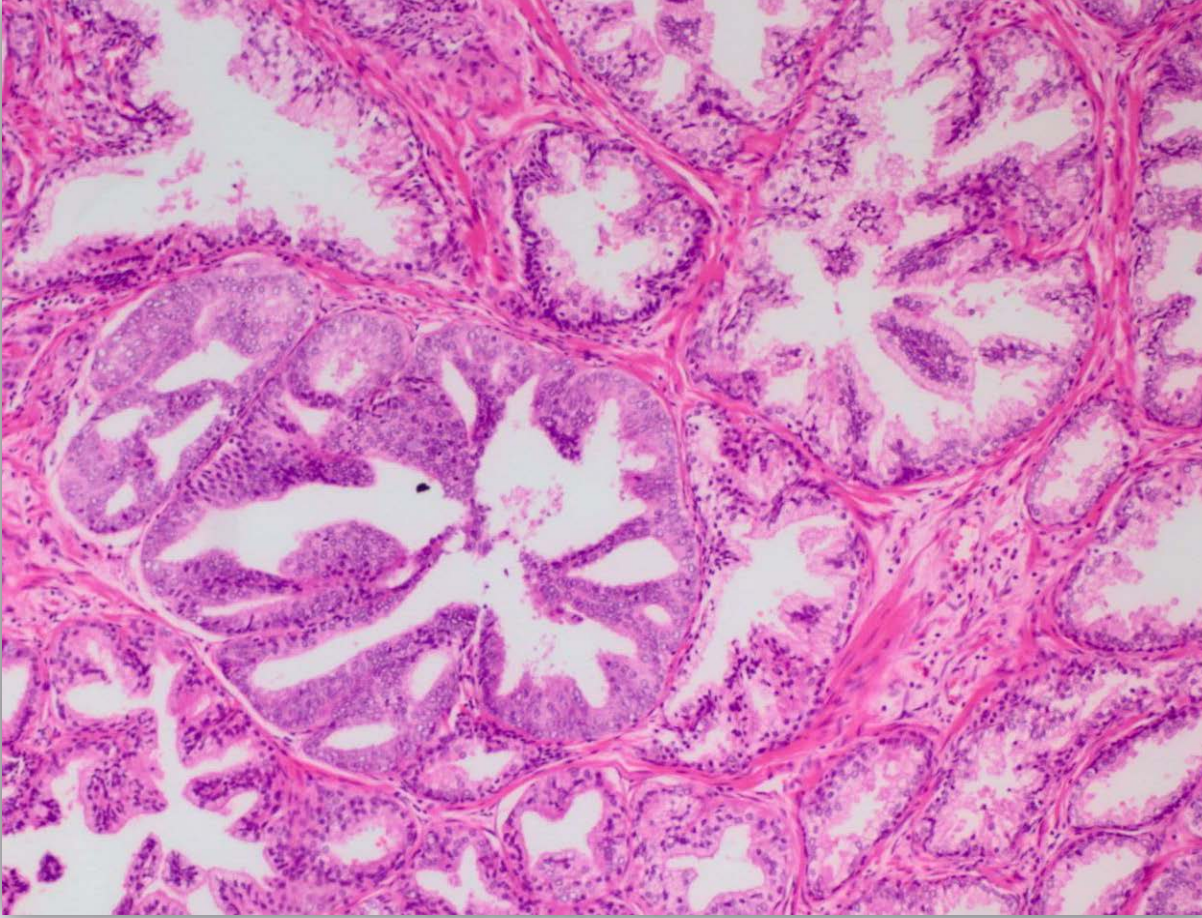


İDK

Bezlerin komşu periferal zon bezlerinin 2 katından daha geniş çaplı olması



YD-PİN

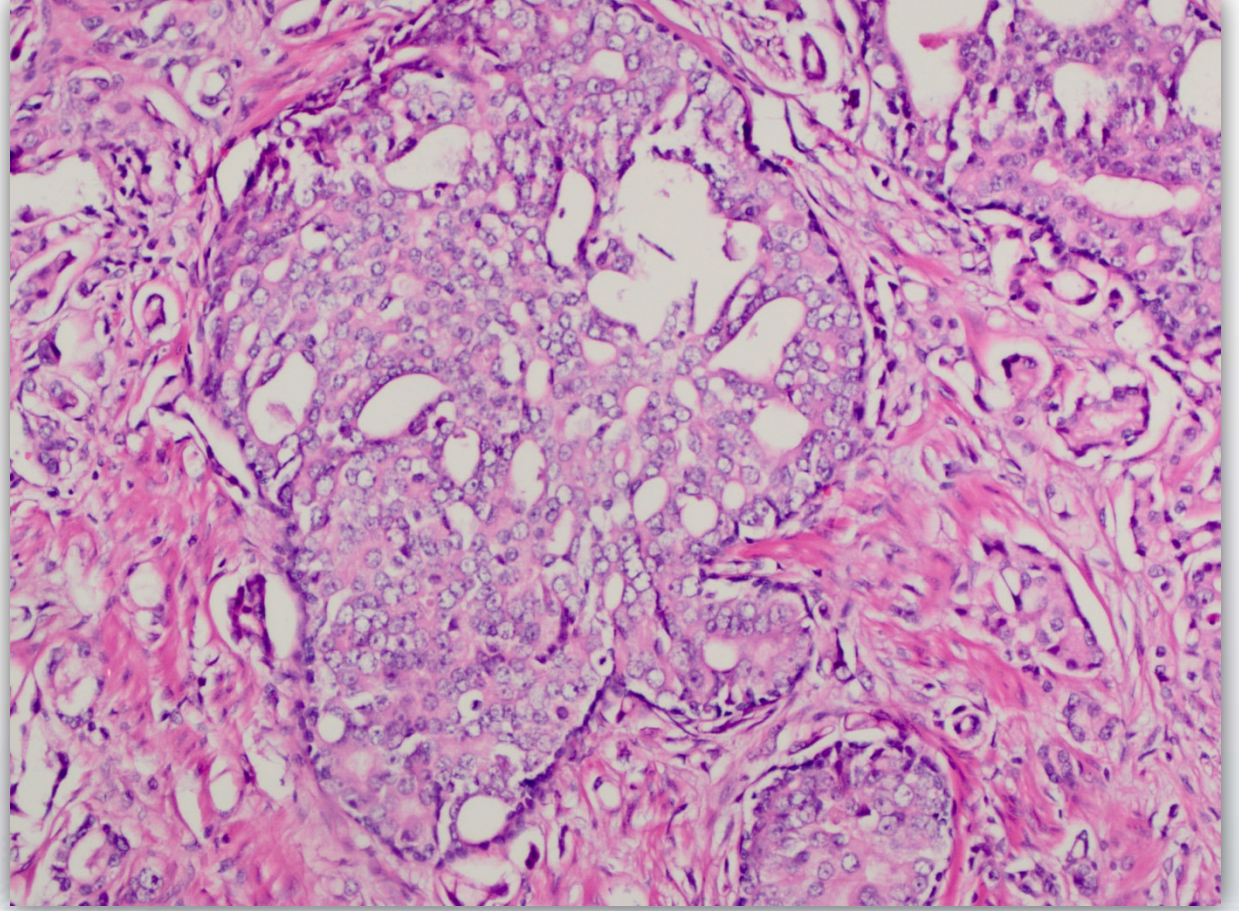


Var olan boyutu değişmemiş bezlerde izlenir, bezler nadiren büyük boyutludur.

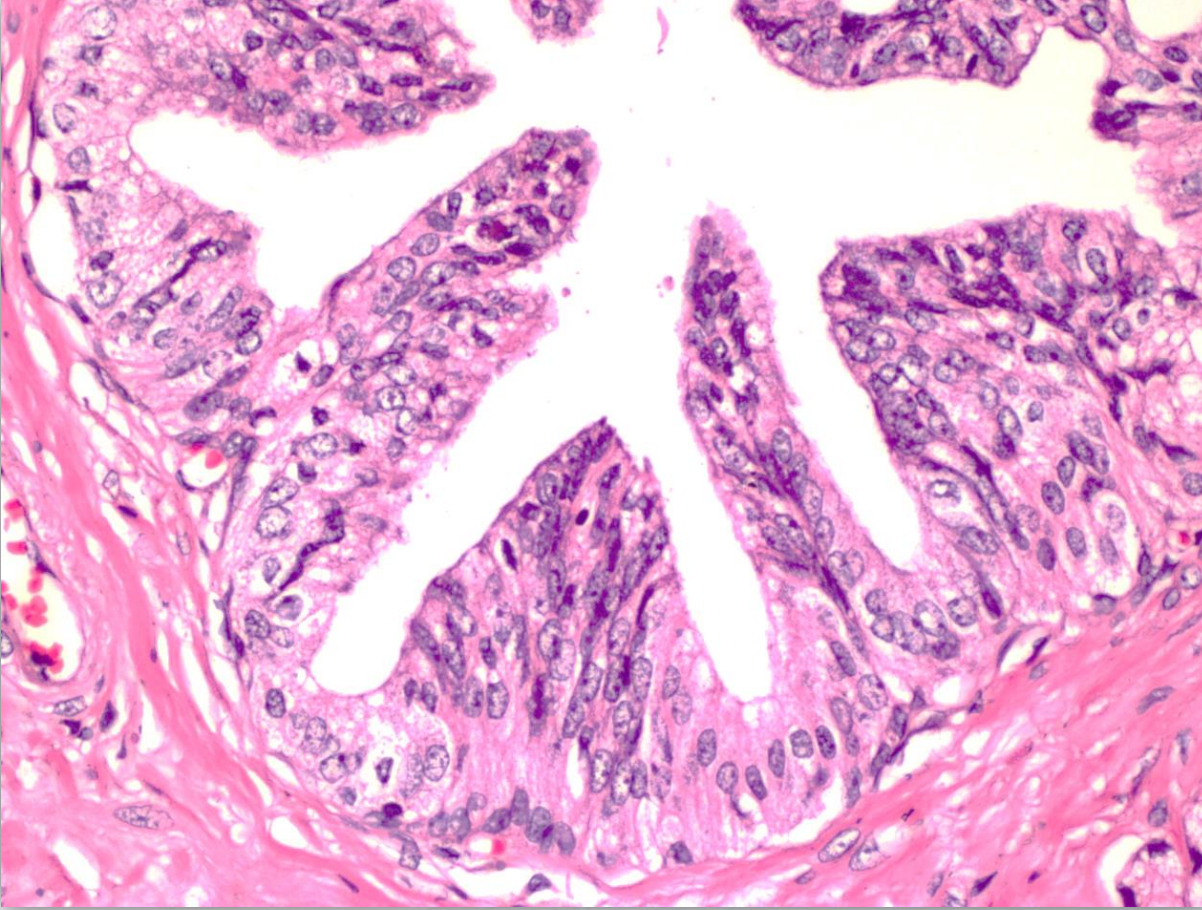


İDK

Solid ya da yoğun
kribriform patern
(lümenin %50-70'ini
dolduran)



YD-PİN

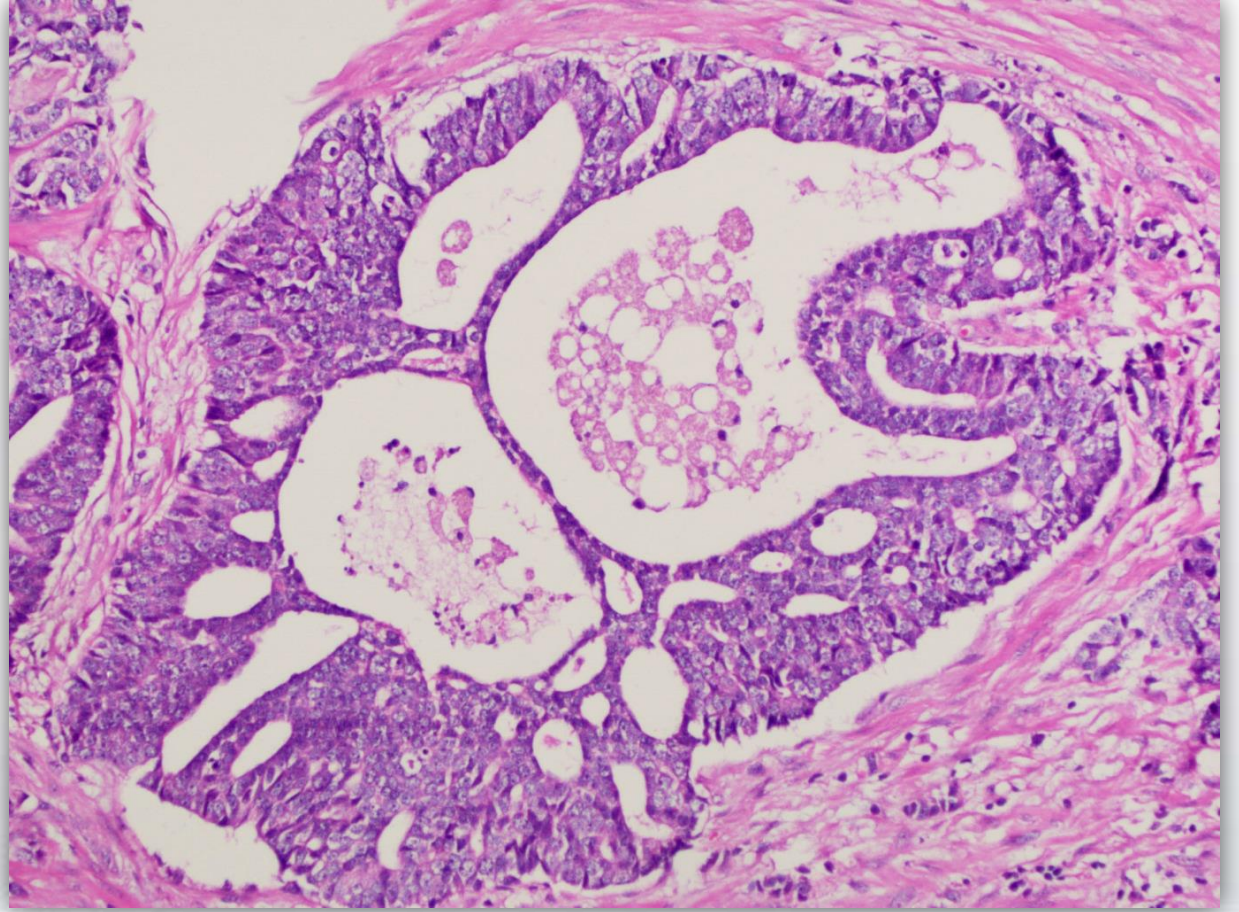


Solid ya da yoğun kribriform patern YD-PİN'de görülmez

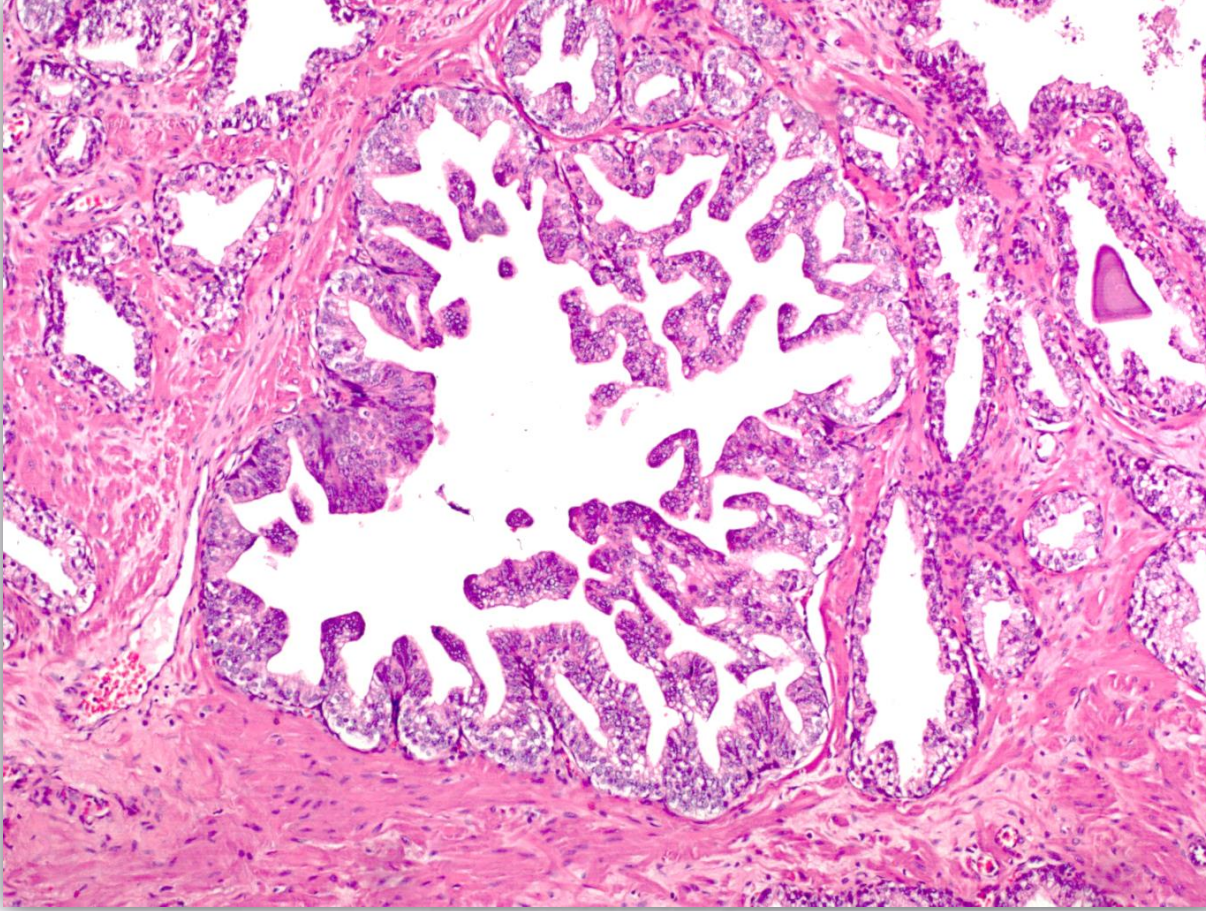


İDK

Neoplastik hücrelerin lümeni geçip karşı duvara ulaşan köprüleşmeler oluşturması



YD-PİN

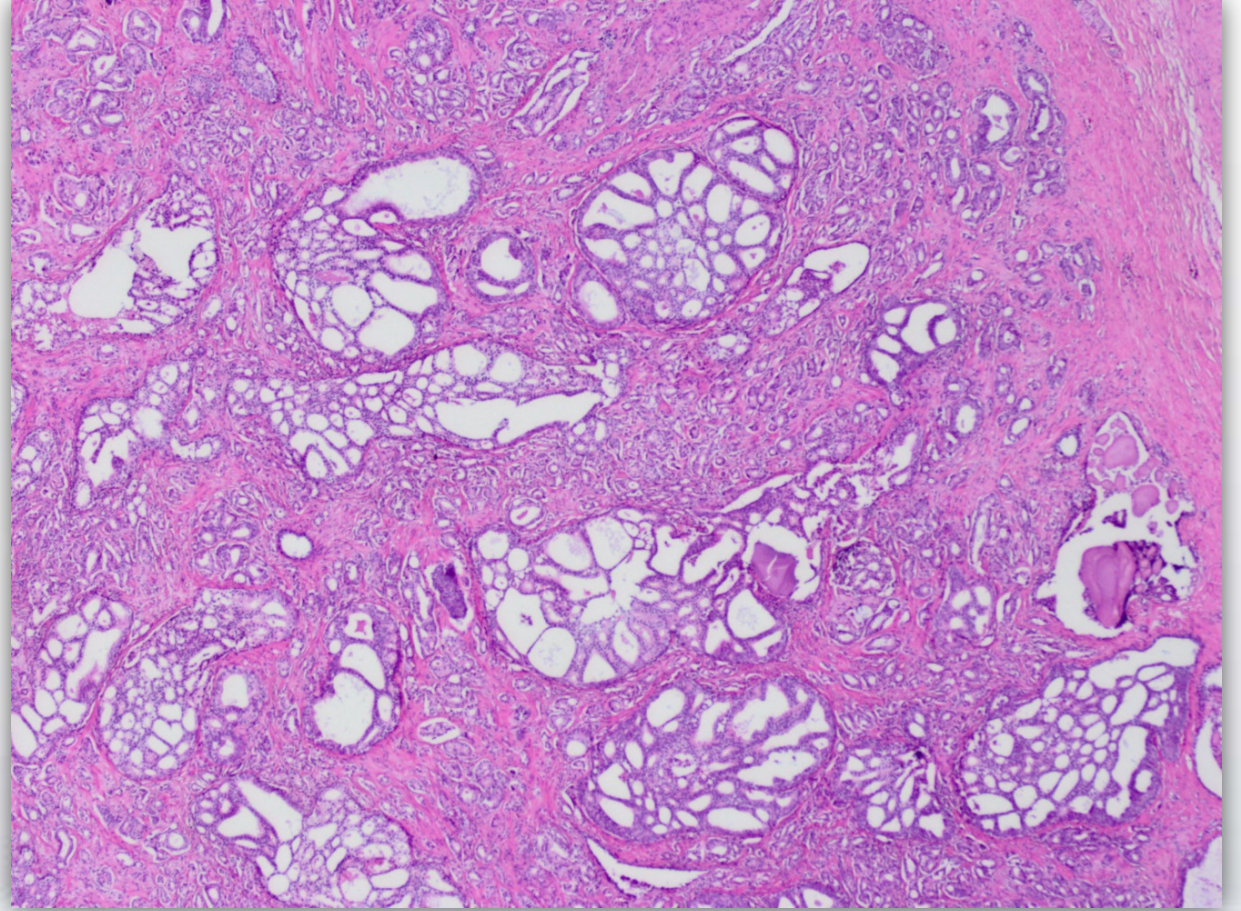


Karşı duvara ulaşan köprüleşmeler görülmez.

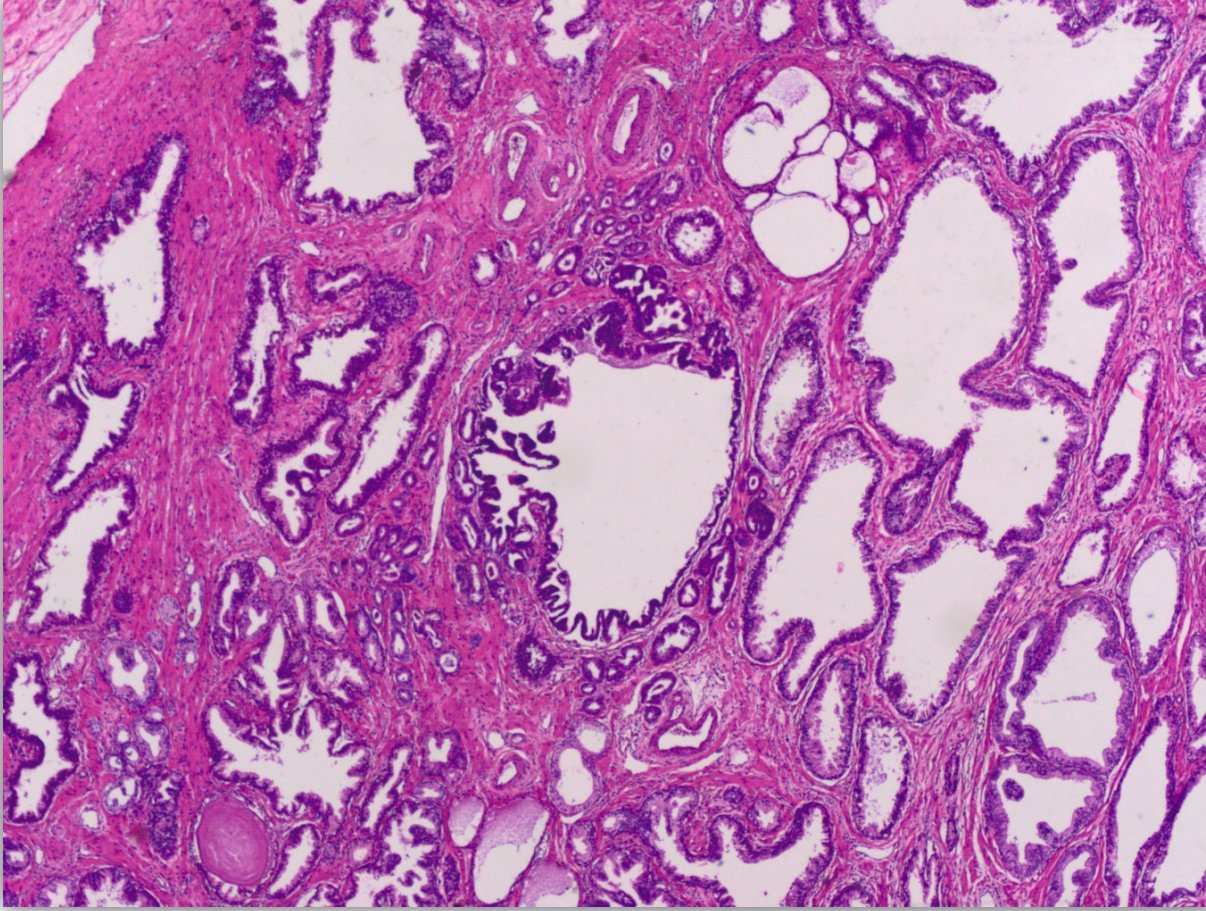


İDK

Çok sayıda bez
tutulumu



YD-PİN

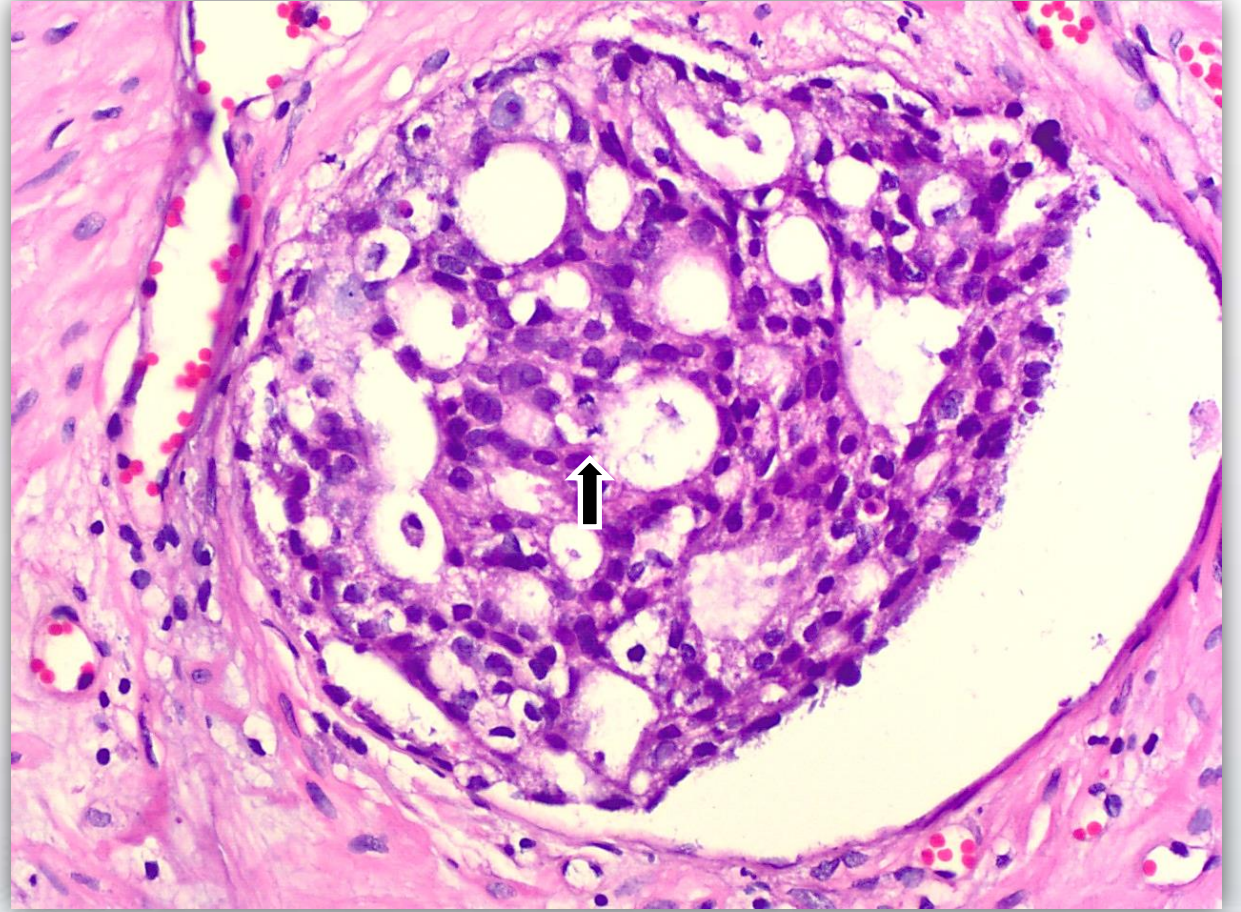


Çok ya da az sayıda bez tutulabilir.



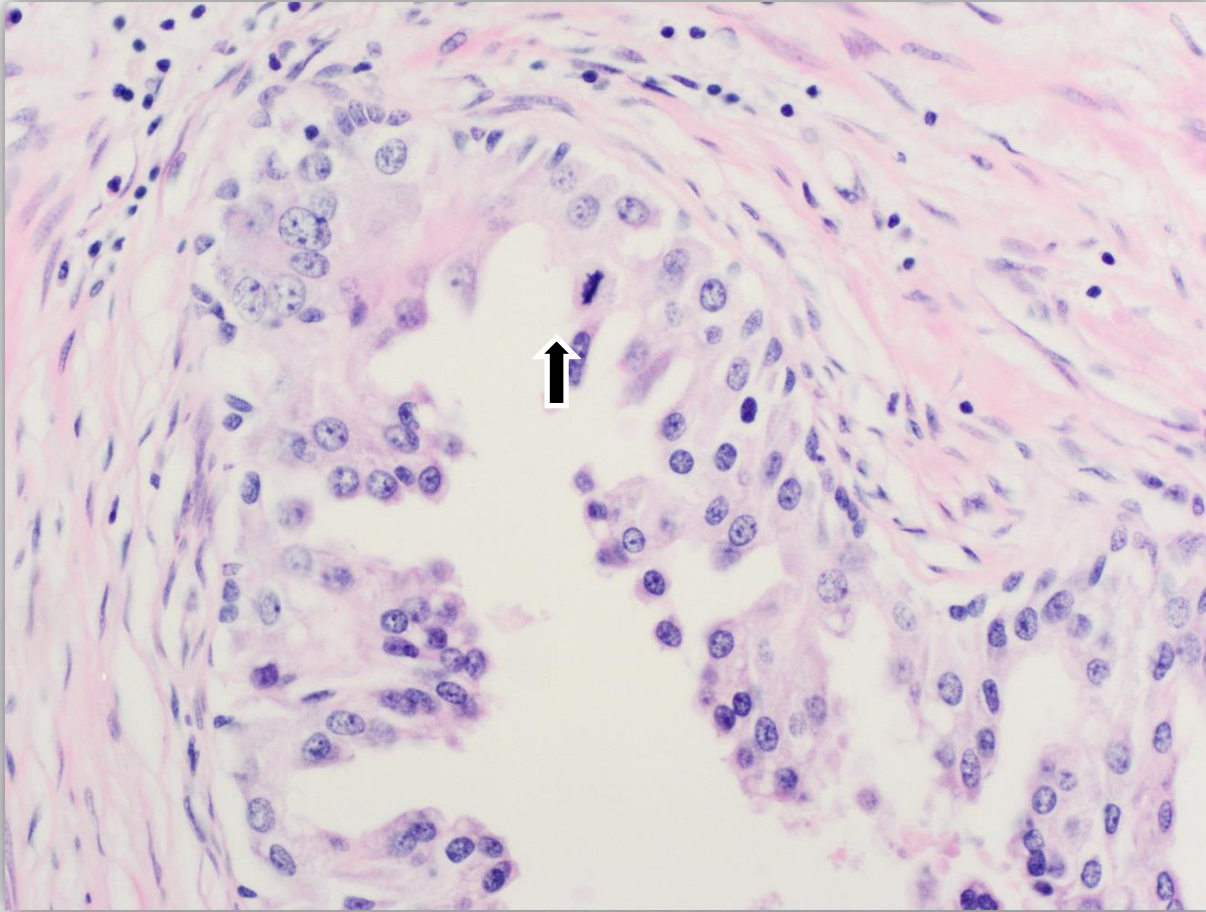
İDK

Artmış mitotik aktivite



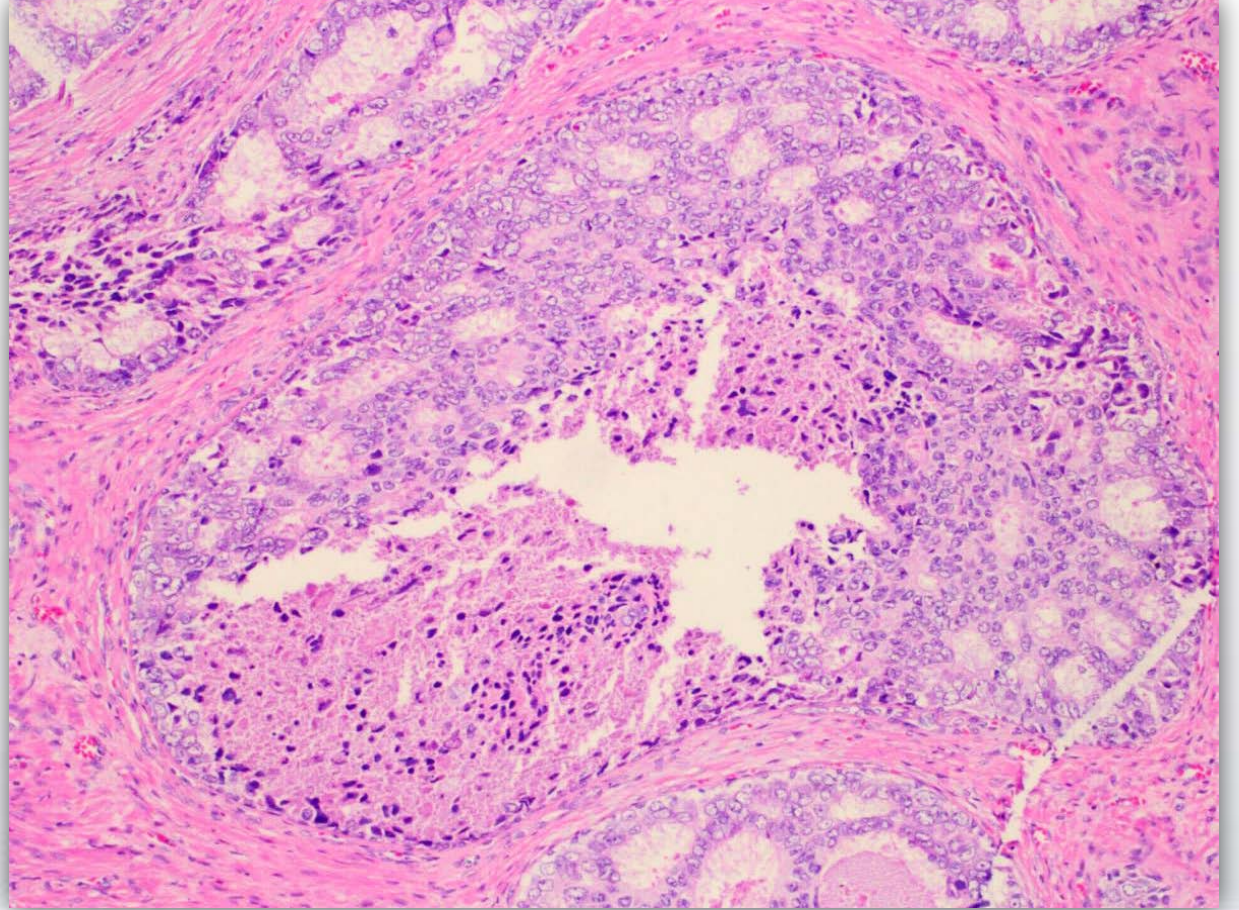
YD-PİN

Seyrek mitoz



İDK

Bez lümeninde nekrotik ya da karyorektik hücreler ile karakterli komedonekroz bulunması



25. Ulusal Patoloji Kongresi
6. Sitopatoloji Kongresi

14 - 17 Ekim 2015 / Merinos AKKM - BURSA



YD-PİN

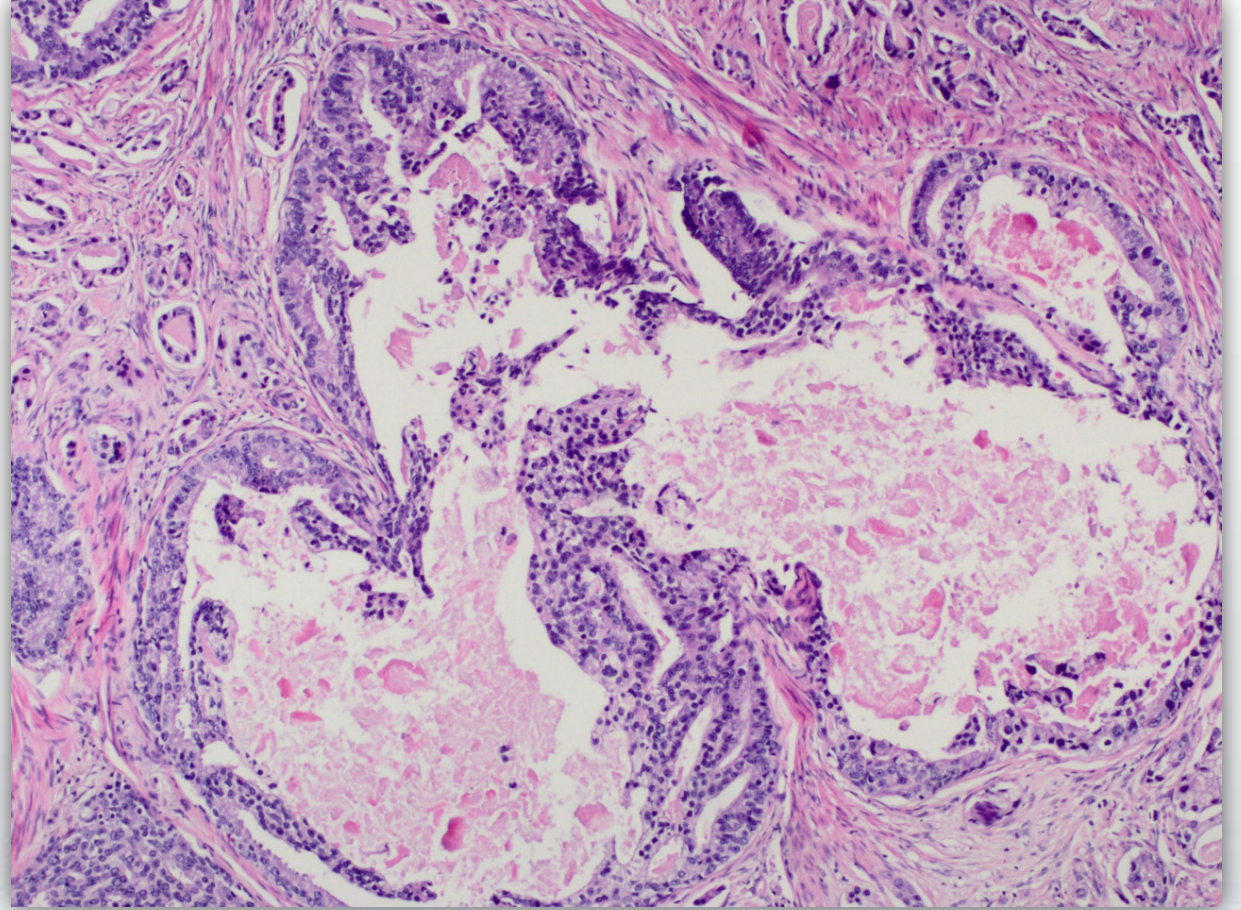
YD-PİN'de komedonekroz gözlenmez ancak komedo olmayan küçük nekroz odakları nadiren saptanabilir.



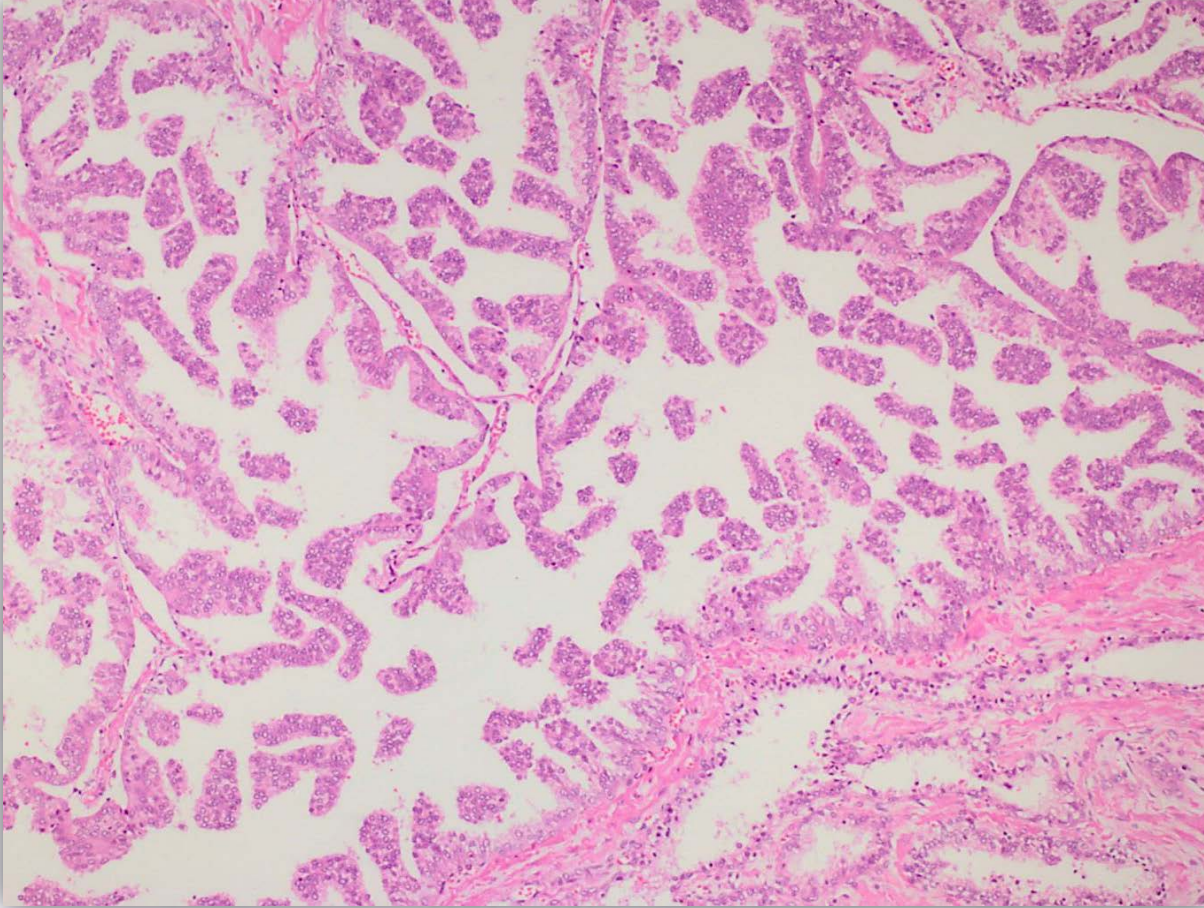
İDK

Gevşek kribriform ya da mikropapiller patern ve

- Belirgin nükleomegali (Normal sekretuar hücre nükleuslarının 6 katından fazla) ve atipi
- Odaksal olmayan (1'den fazla bezde) komedonekroz



YD-PİN

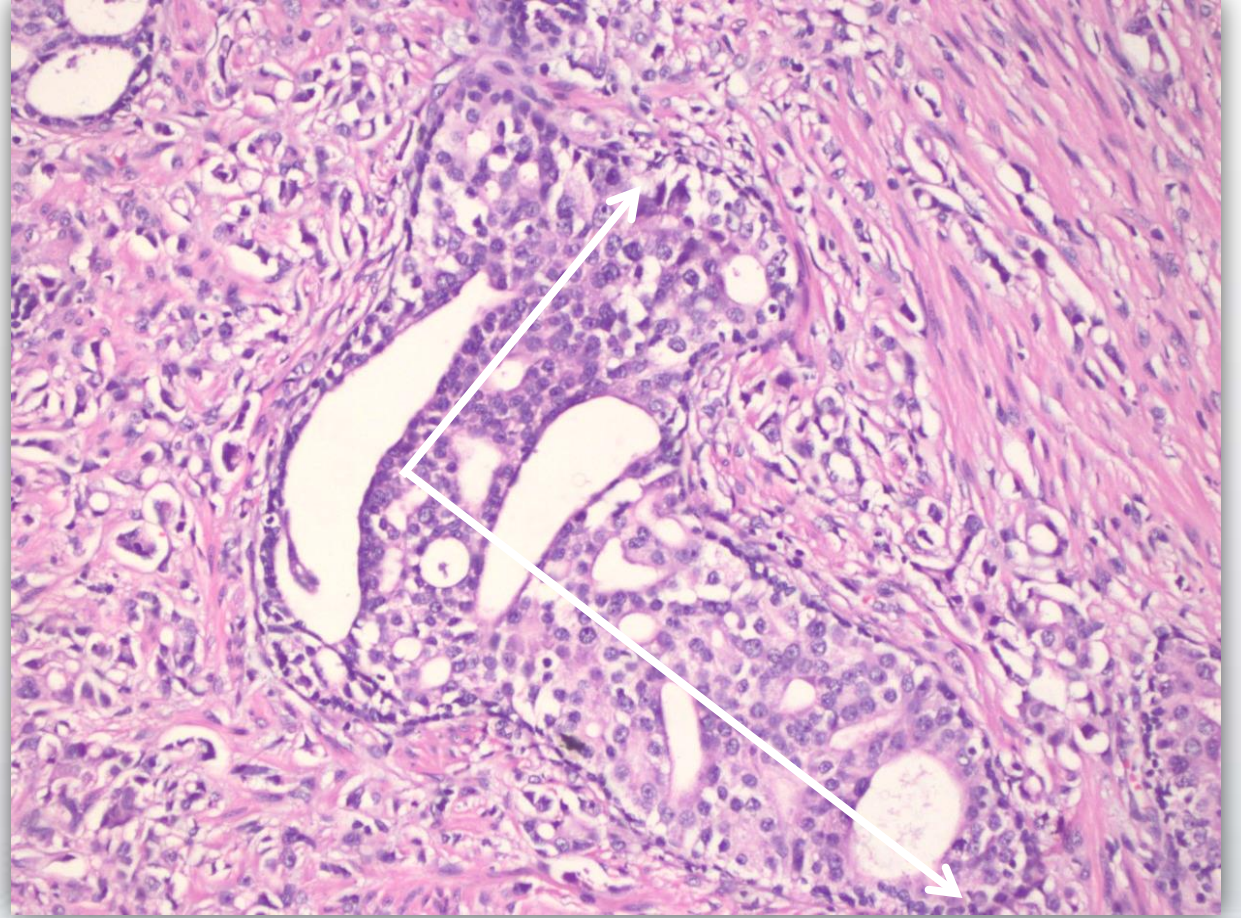


Gevşek kribriform ve mikropapiller patern görülebilir ancak pleomorfizm yoktur, normal sekretuar hücrelerin en çok 2 katı büyüklükte nükleuslar

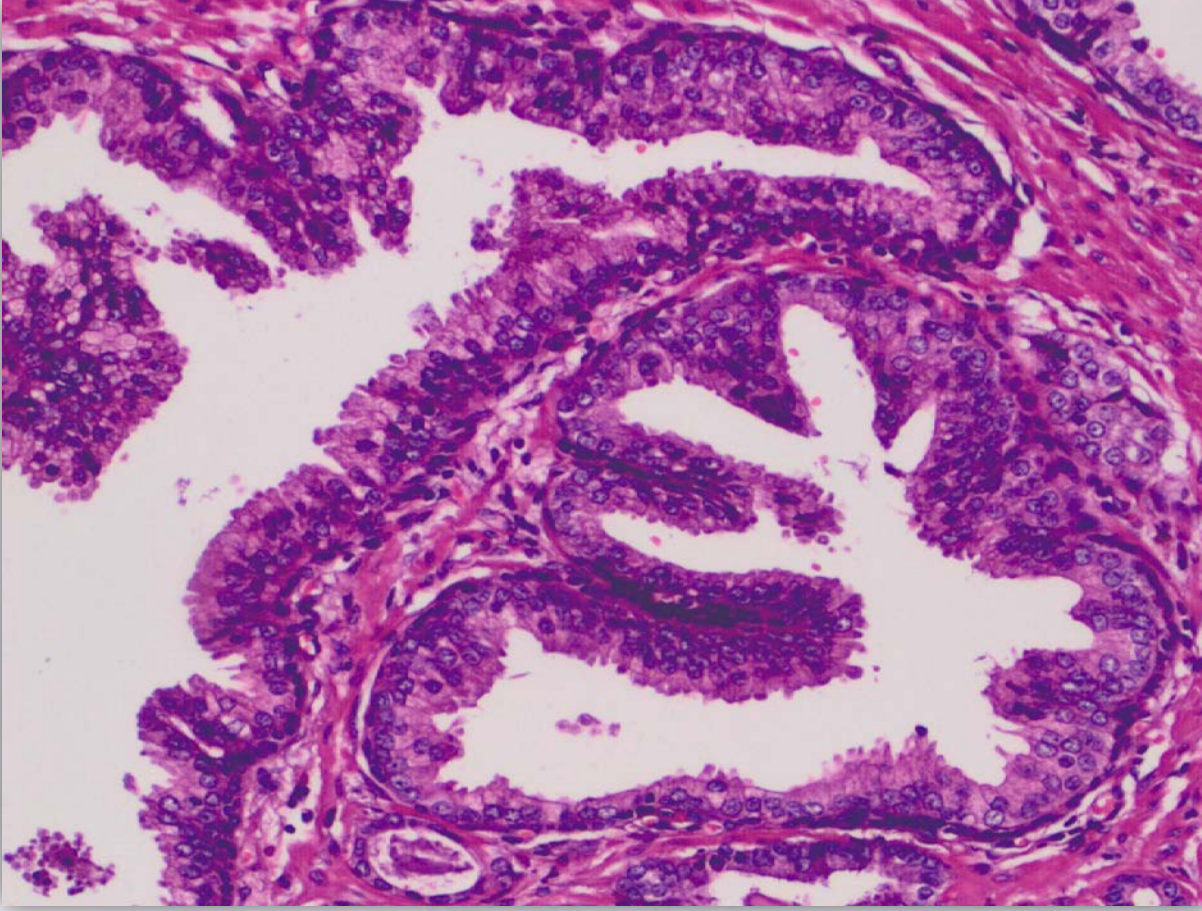


İDK

Bezlerin 90°
açılanma
göstermesi



YD-PİN

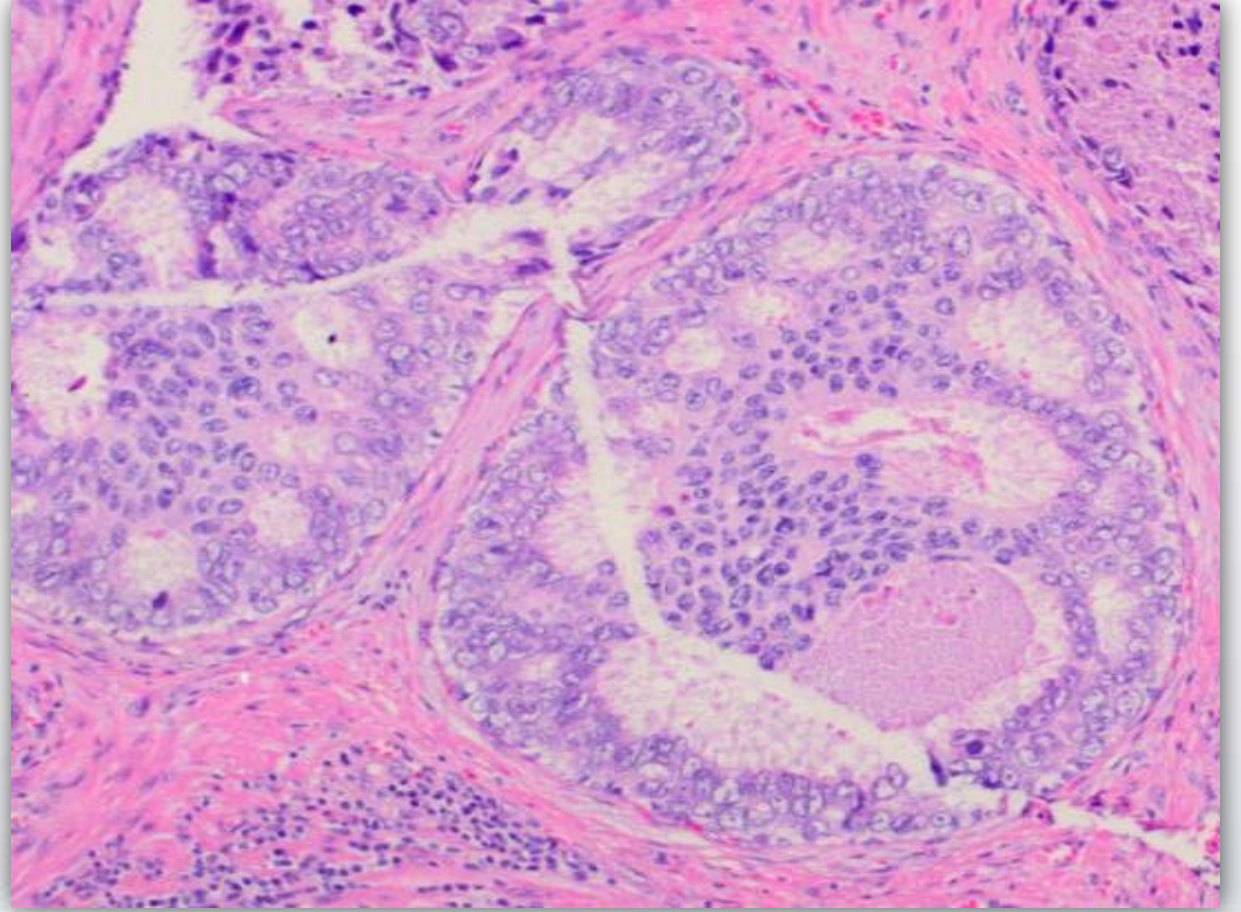


YD-PİN bezlerin
şeklini
değiştirmeden,
bezlerin
dallanmaları dar
açılıdır.

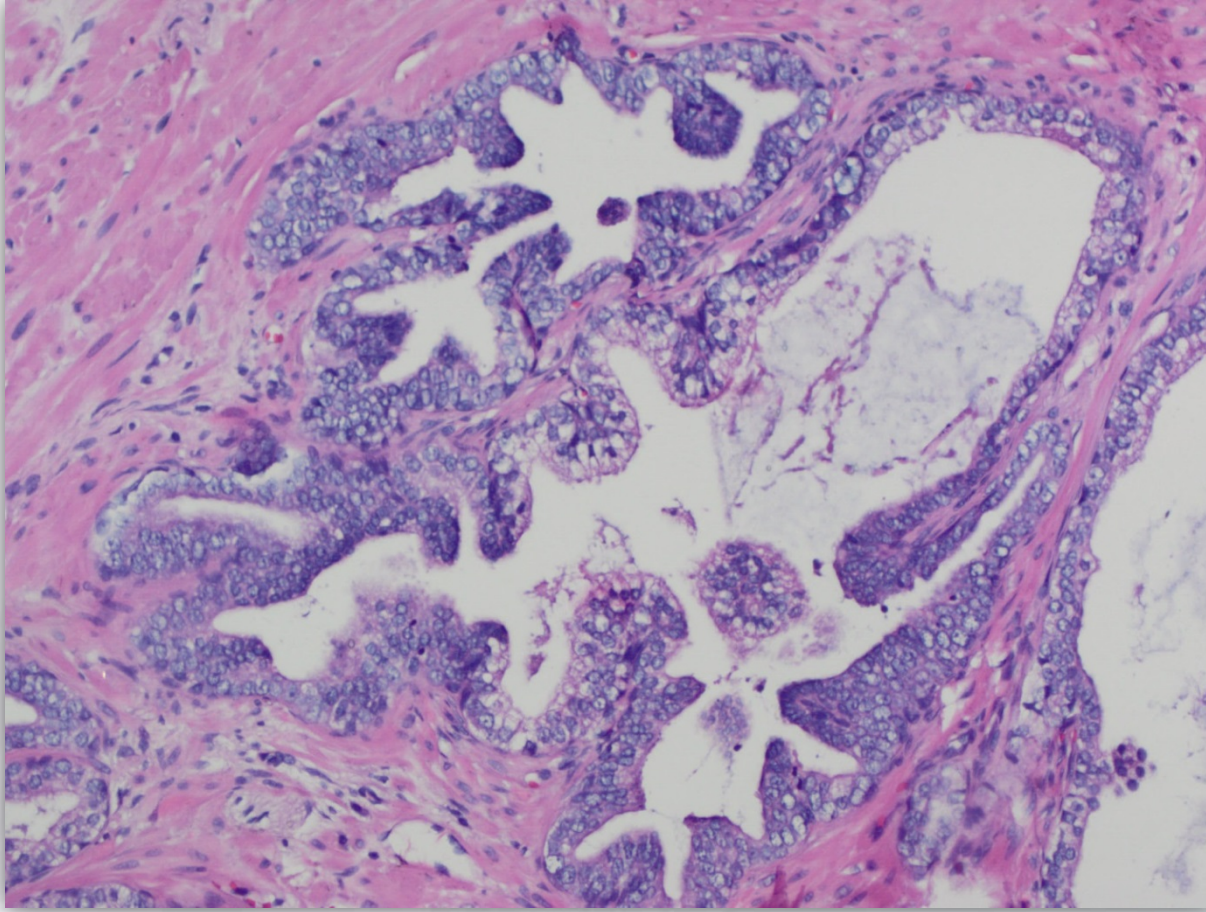


İDK

Bezlerin düzgün
yuvarlak şekilli
olması



YD-PİN

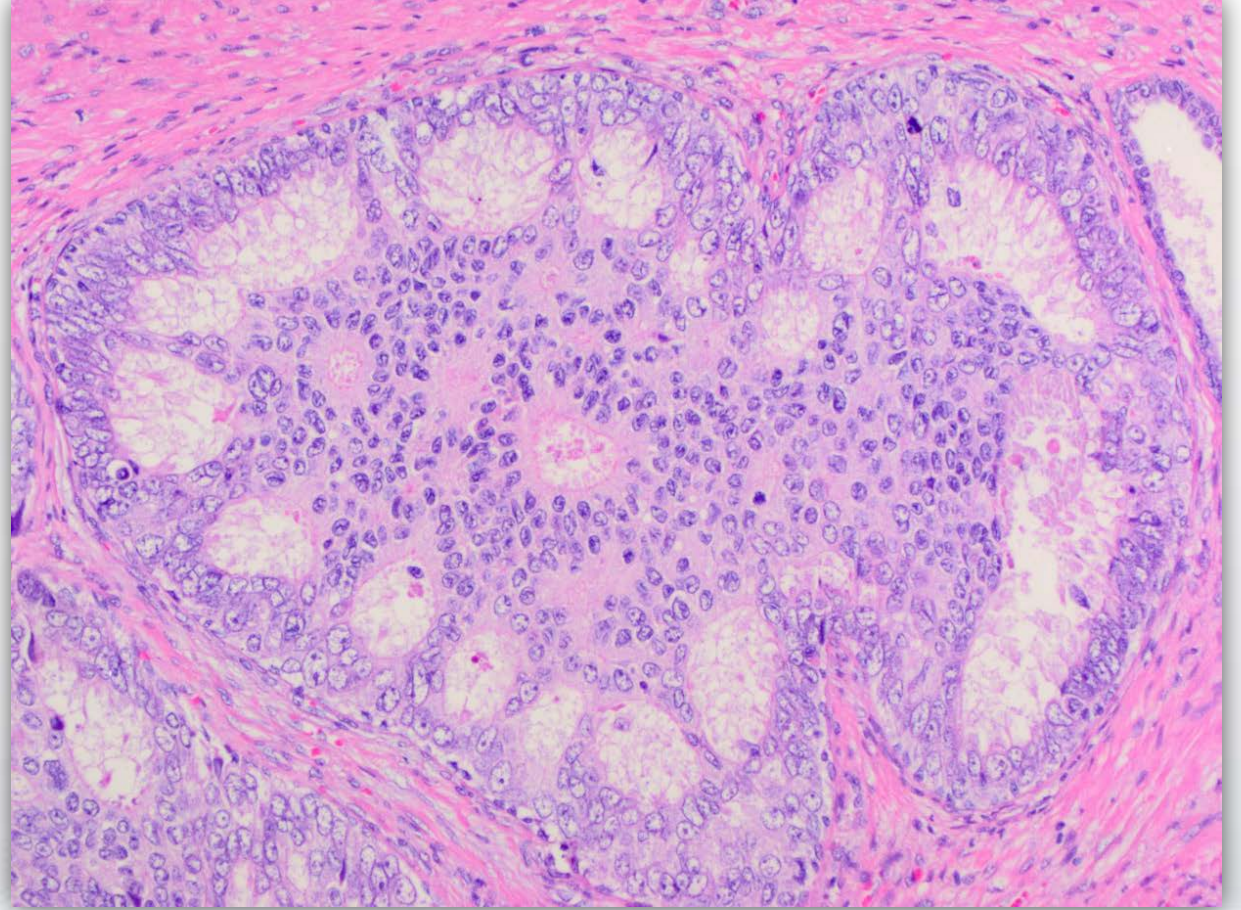


YD-PİN, bezlerin şekli değiştirmeden, bezlerin dış sınırları dalgalıdır.

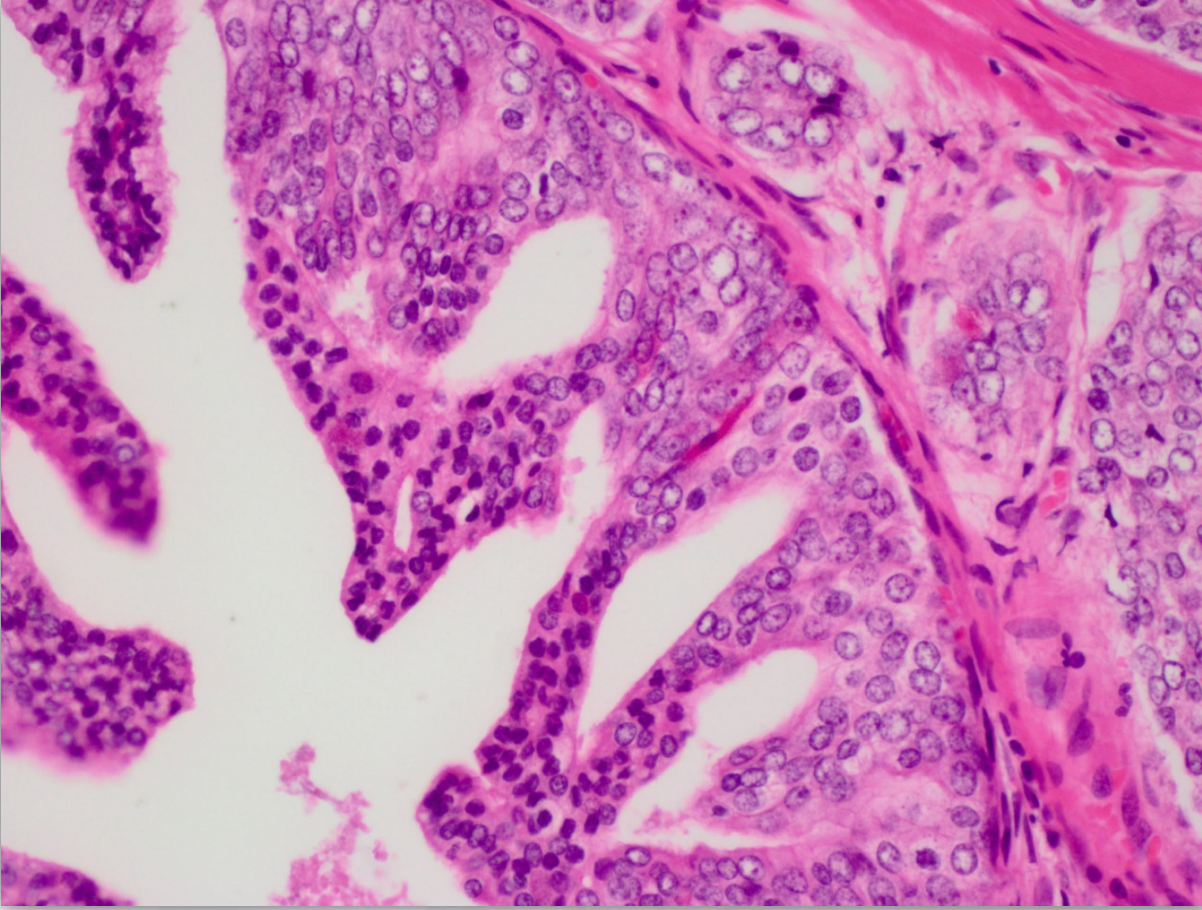


İDK

Matürasyon
fenomeninin
görülmesi



YD-PİN



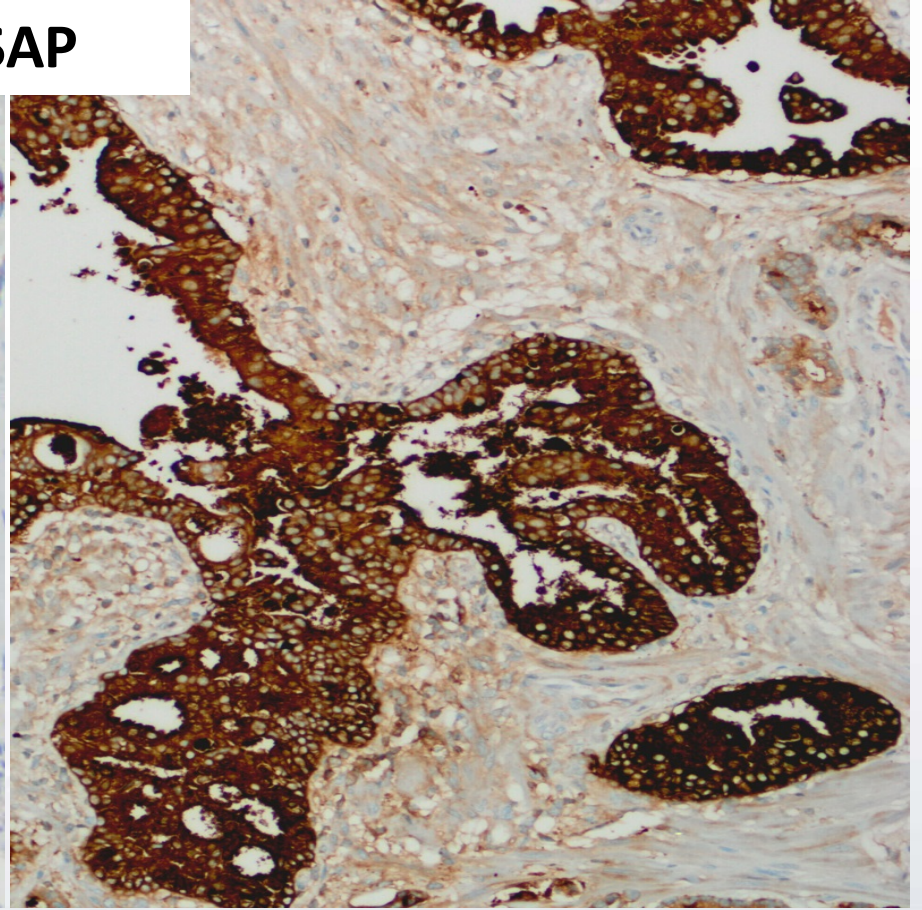
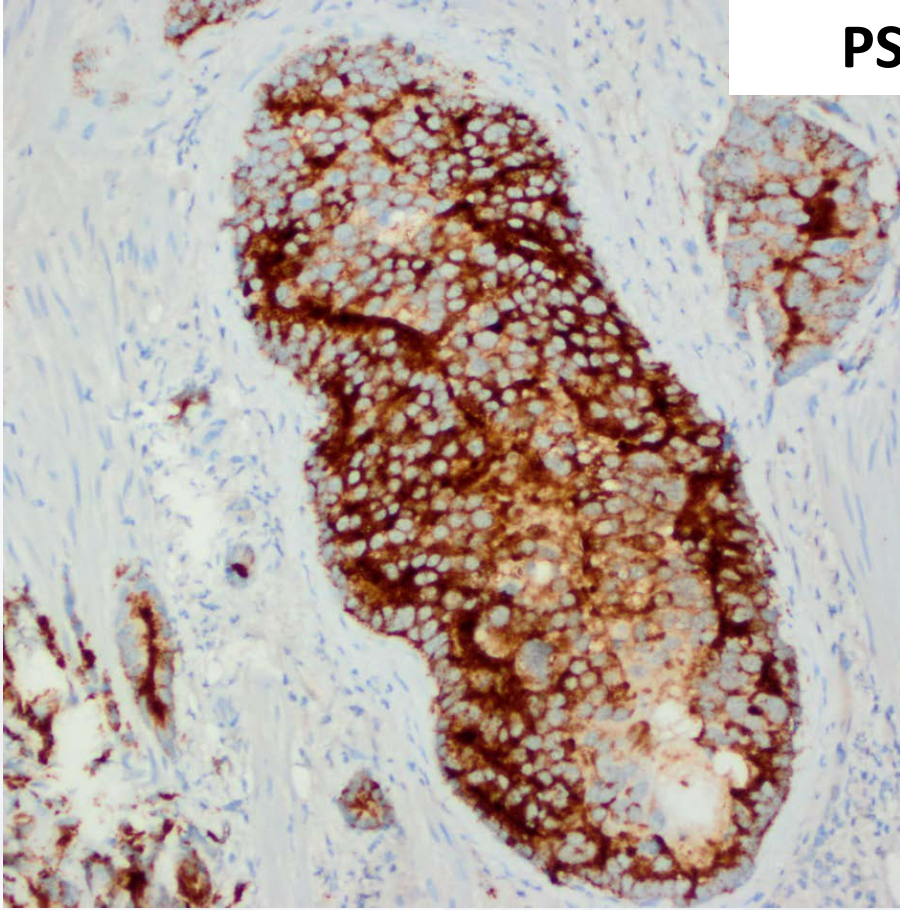
Matürasyon fenomeni daha çok intraduktal karsinomun özelliği olmakla birlikte çok nadiren YD-PİN'de de görülebilir



İDK

YD-PİN

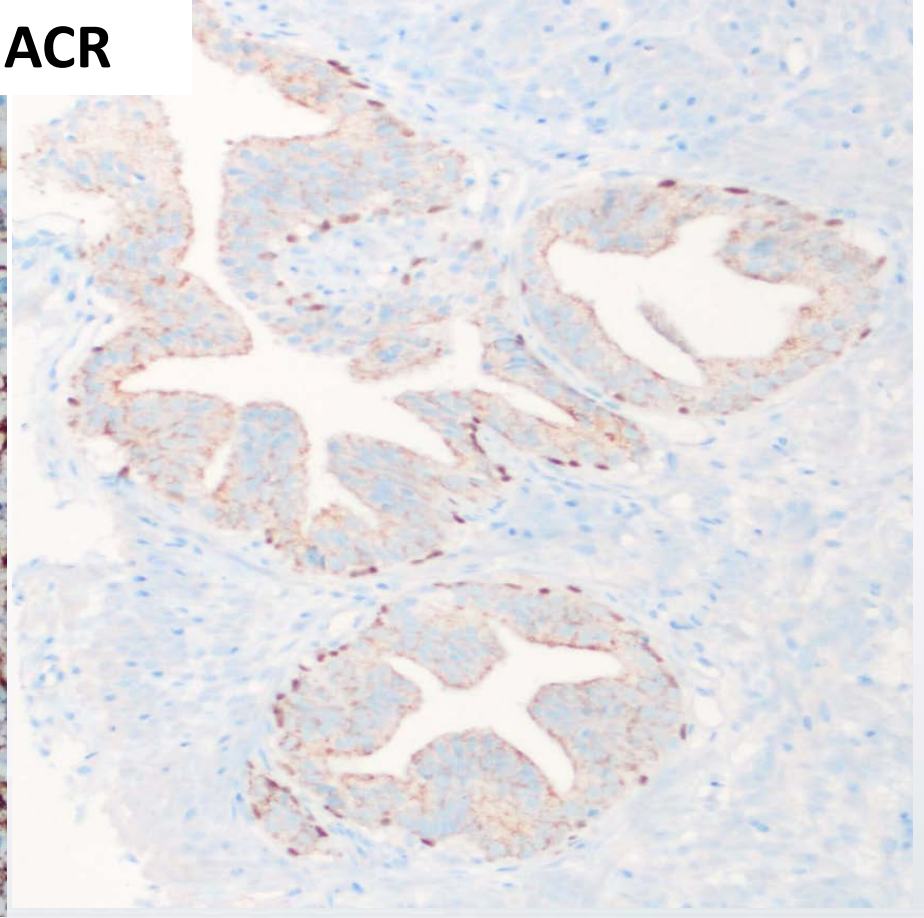
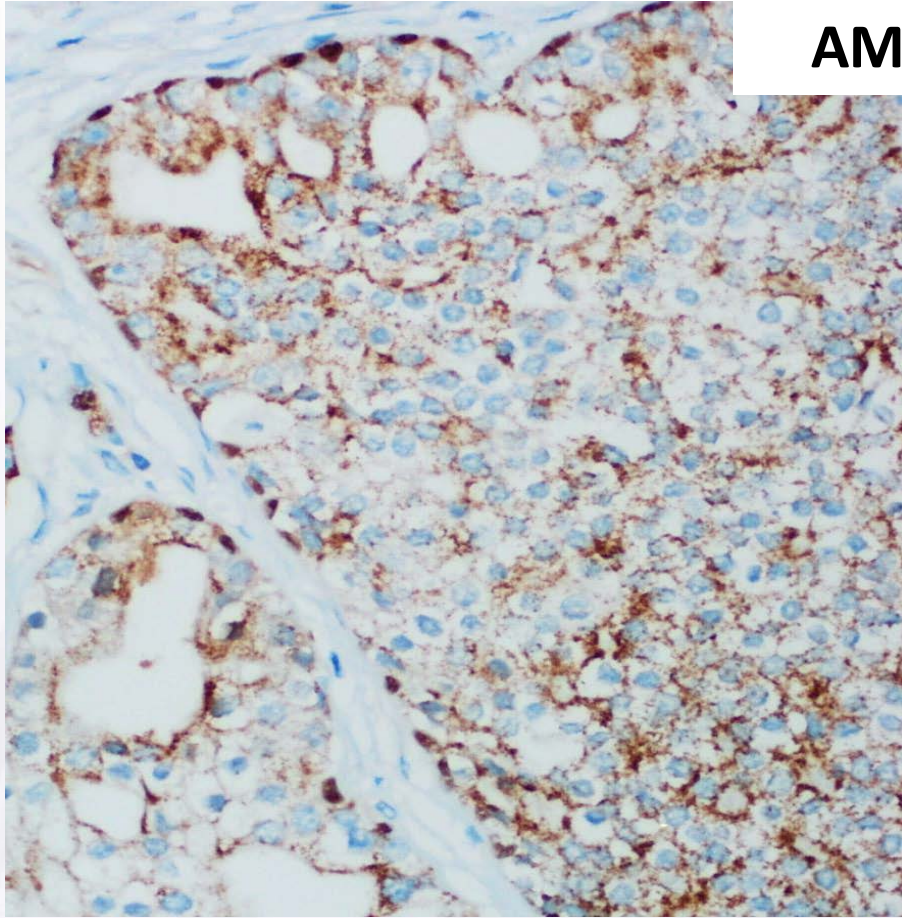
PSAP



iDK

YD-PiN

AMACR



İğne biyopsisinde YD-PİN mi? İDK mi?

Yine de ayıramıyorsa

«Atipik intraduktal proliferasyon »

«İntraduktal kribriform proliferasyon»

Tanım:

- Gevşek kribriform paternli atipisi yetersiz ve nekroz içermeyen
- Sitolojik olarak atipik
 - İDK denemiyor, YD-PİN'den de fazla (sınır lezyon)



İğne biyopsisinde YD-PIN mi? İDK mi?

Yine de ayıramıyorsa

«Atipik intraduktal proliferasyon »

«İntraduktal kribriform proliferasyon»

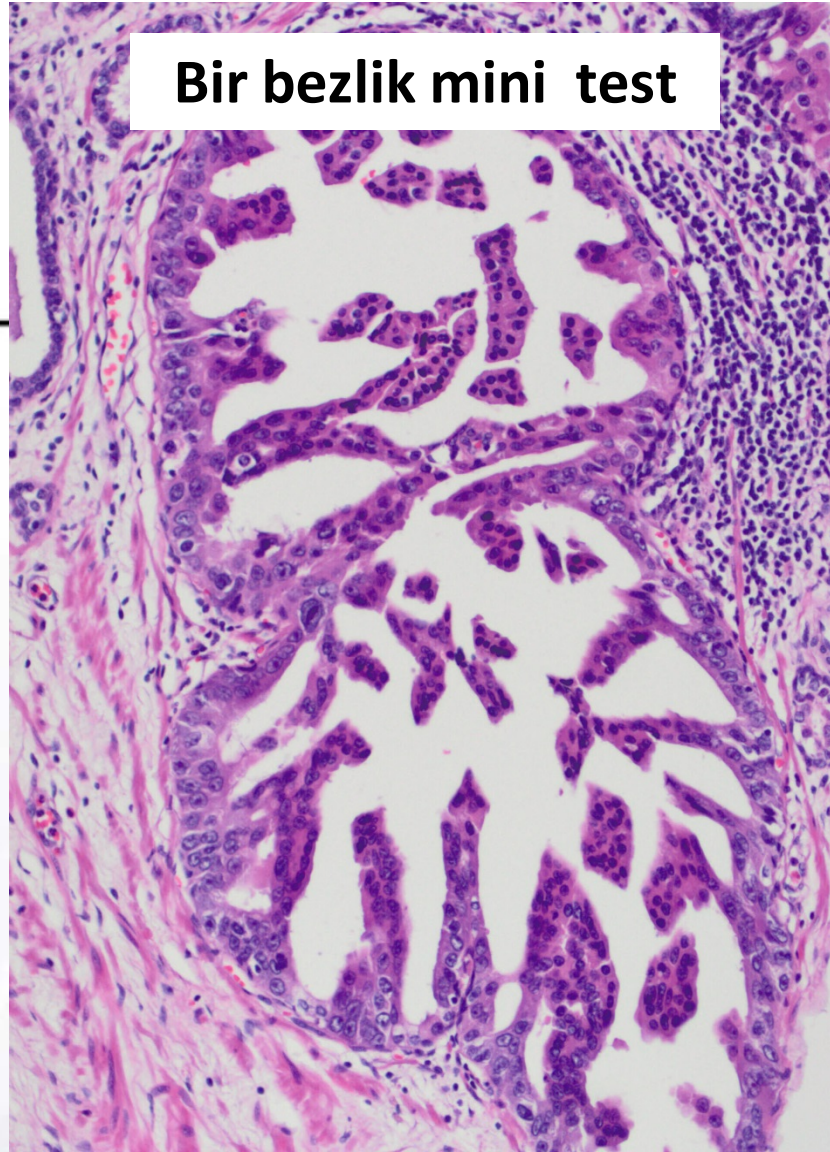
Yorum:

- İDK olasılığı
- «**Derhal**» biyopsi tekrarı



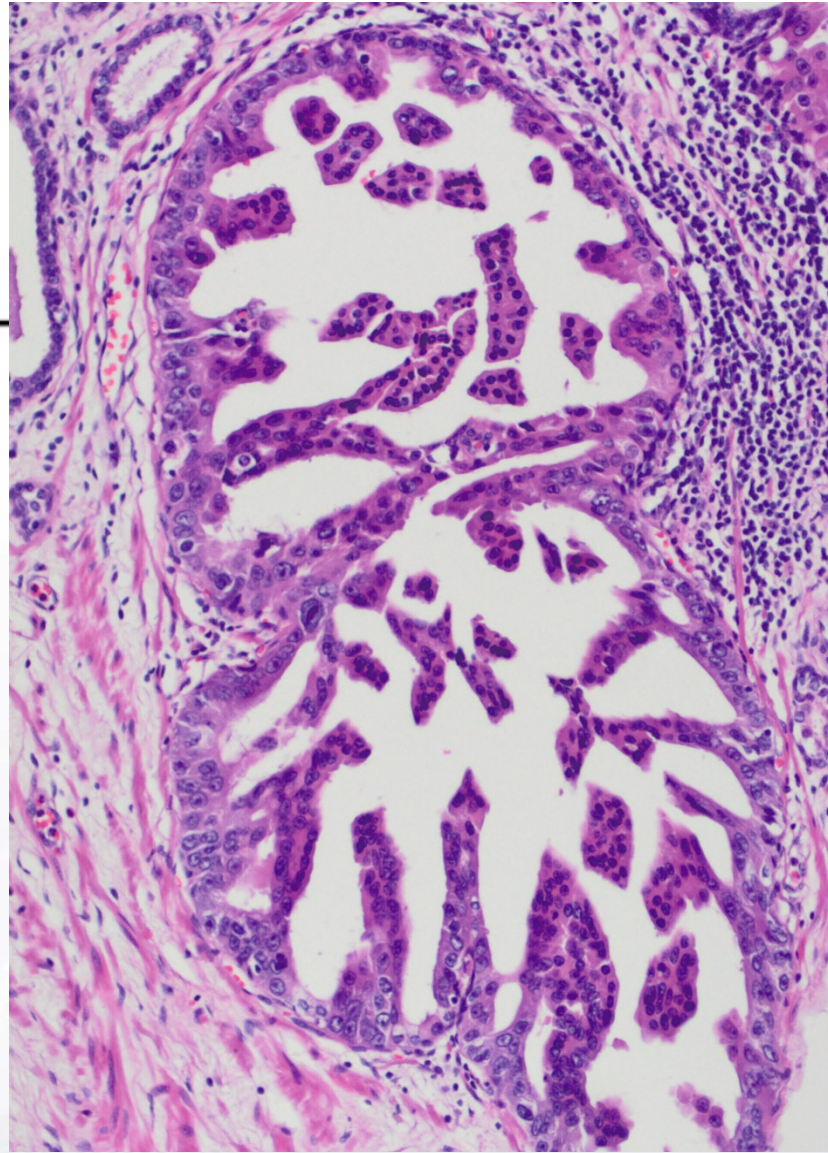


Bir bezlik mini test





- Bez büyük ve yuvarlak sınırlı.
- Atipik hücreler var.
- Karşı kıyıya ulaşıyor.
- Mikropapiller tip olabilir.
- Matürasyon fenomeni var.



- Hiperplastik bezdir.
- Pleomorfizm çarpıcı değil, nekroz yok.
- Karşı kıyıya ulaşmıyor sanki.
- Bez lümenini doldurmamış ki!
- Nadiren olur ki!



İntraduktal Karsinom? YD-PİN?

Bu ayırmda özgün moleküler değişikliklerden de yararlanılabilir:

- Heterozigosite kaybı (LOH) (%60)
- Kromozom kayıpları ve kazanımları (%70)
- PTEN gen ve sitoplazmik ekspresyon kaybı (%10-70)
- TMPRSS2-ERG füzyonu ve bunun sonucu olarak nükleer ERG aşırı ekspresyonu (%40-70)

**İDK'de bu değişiklikler YD-PİN'den fazla,
yüksek dereceli invaziv karsinoma benzer oranlardadır.**



ETS Gene Aberrations in Atypical Cribriform Lesions of the Prostate

Implications for the Distinction Between Intraductal Carcinoma of the Prostate and Cribriform High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

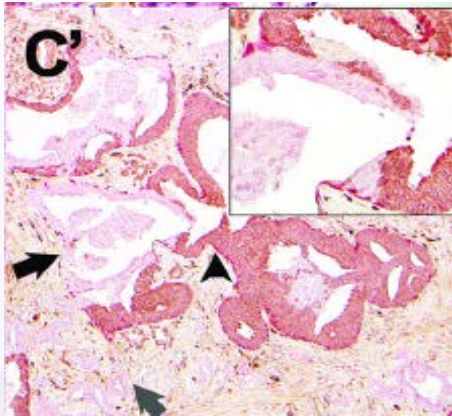
Bo Han, MD, PhD,† Khalid Suleman, MD,*† Lei Wang, MD,*† Javed Siddiqui, MS,*†
Linda Sercia, MS,‡ Cristina Magi-Galluzzi, MD,‡ Nallasivam Palanisamy, PhD,*†
Arul M. Chinnaiyan, MD, PhD,*†§||¶ Ming Zhou, MD, PhD,‡ and Rajal B. Shah, MD*†||¶*

- Radikal prostatektomi materyallerinde
- FISH ile ERG yeniden düzenlenimi (TMPRSS2-ERG fusion)
- Kribriform YD-PiN'de : %0 (0/16)
- iDK'de : %75 (36/48) (delesyon ya da insersiyon)



Cytoplasmic PTEN Protein Loss Distinguishes Intraductal Carcinoma of the Prostate from High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

Tamara L. Lotan^{1,2}, Berrak Gumuskaya¹, Hameed Rahimi¹, Jessica L. Hicks¹, Tsuyoshi Iwata³, Brian D. Robinson¹, Jonathan I. Epstein^{1,2,4}, and Angelo M. De Marzo^{1,2,4}



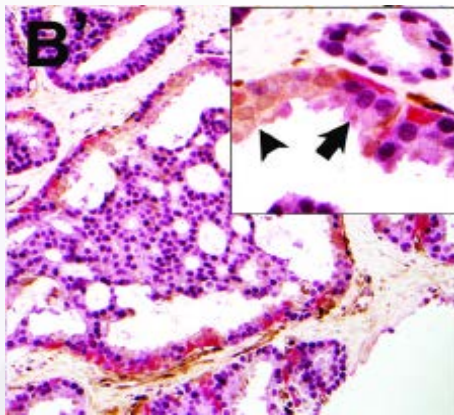
A: PTEN protein expression in intraductal lesions

RPM	Intraductal carcinoma	Intraductal cribriform proliferation	High grade PIN
PTEN positive	7 (16%)	0 (0%)	39 (100%)
PTEN negative	29 (64%)	13 (87%)	0 (0%)
heterogeneous	9 (20%)	2 (13%)	0 (0%)
	n=45	n=15	n=39



Cytoplasmic PTEN Protein Loss Distinguishes Intraductal Carcinoma of the Prostate from High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

Tamara L. Lotan^{1,2}, Berrak Gumuskaya¹, Hameed Rahimi¹, Jessica L. Hicks¹, Tsuyoshi Iwata³, Brian D. Robinson¹, Jonathan I. Epstein^{1,2,4}, and Angelo M. De Marzo^{1,2,4}



B: ERG protein expression in intraductal lesions

RPM	Intraductal carcinoma	Intraductal cribriform proliferation	High grade PIN
ERG negative	19 (42%)	5 (33%)	34 (87%)
ERG positive	25 (56%)	10 (67%)	1 (3%)
heterogeneous	1 (2%)	0 (0%)	4 (10%)
	n=45	n=15	n=39



Cytoplasmic PTEN Protein Loss Distinguishes Intraductal Carcinoma of the Prostate from High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

Tamara L. Lotan^{1,2}, Berrak Gumuskaya¹, Hameed Rahimi¹, Jessica L. Hicks¹, Tsuyoshi Iwata³, Brian D. Robinson¹, Jonathan I. Epstein^{1,2,4}, and Angelo M. De Marzo^{1,2,4}

- İDK, PTEN kaybının morfolojik göstergesi
 - PTEN kaybı İDK'nın kötü prognozundan sorumlu moleküler değişiklik
- PTEN kaybı, TMPRSS2-ERG füzyonundan sonra ortaya çıkan geç bir moleküler olay
- İntraduktal kribriform proliferasyonlarda da yüksek PTEN kaybı olması bu lezyonların morfolojik kriterleri karşılayamayan İDK olduklarını düşündürüyor
- PTEN ekspresyon kaybı tedaviyi belirleyebilir mi?
- ERG ekspresyonu daha az sensitif



(*Am J Surg Pathol* 2015;39:169–178)

Utility of PTEN and ERG Immunostaining for Distinguishing High-grade PIN From Intraductal Carcinoma of the Prostate on Needle Biopsy

Carlos L. Morais, MD, Jeong S. Han, MD,* Jennifer Gordetsky, MD,* Michael S. Nagar, MD,† Ann E. Anderson, MD,† Stephen Lee, MD,* Jessica L. Hicks,* Ming Zhou, MD, PhD,‡ Cristina Magi-Galluzzi, MD, PhD,‡ Rajal B. Shah, MD,§ Jonathan I. Epstein, MD,* || ¶ Angelo M. De Marzo, MD, PhD,* || ¶ and Tamara L. Lotan, MD* ||*



Intraduktal Karsinom Gelişimi

3 hipotez

1. Yüksek dereceli bir tümörün invazyon süreciyle duktuslara yayılımı.
 - Öncül değil.

2. İnvazyon başlamadan önce YD-PİN'den gelişmesi.
 - Daha nadir.
 - İnvaziv tümör saptanmayan olguları açıklar.
 - Öncül bir lezyon olduğu durum.

3. De novo intraduktal gelişim?



Intraduktal Karsinom ve YD-PiN Gelişimi

[J Pathol.](#) 2015 Aug 31.

Molecular evidence that invasive adenocarcinoma can mimic prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and intraductal carcinoma through retrograde glandular colonization.

[Haffner MC](#)¹, [Weier C](#)¹, [Xu M](#)², [Vaghasia A](#)¹, [Gürel B](#)³, [Gümüşkaya B](#)³, [Esopi DM](#)¹, [Fedor H](#)³, [Tan HL](#)³, [Kulac I](#)³, [Hicks J](#)³, [Isaacs WB](#)^{1,4}, [Lotan TL](#)^{1,3}, [Nelson WG](#)^{1,3,4}, [Yegnasubramanian S](#)¹, [De Marzo AM](#)^{1,3,4}.

YD-PiN'de,
komşu alanındaki invaziv komponentdekine eş
fokal ERG ekspresyonu ve PTEN kaybı varsa
retrograd glanduler kolonizasyondur.



