

# Prostatın Küçük Hücreli Karsinomu: Nadir Bir Olgu ve Güncel Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Small Cell Carcinoma of the Prostate: A Rare Case and Review of Current Literature

Abdullah GÜL<sup>a</sup>, Salim ZENGİN<sup>a</sup>, Abdulkali KALKAN<sup>a</sup>, Nazmi MUTLU<sup>b</sup>, Özgür EKİCİ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

<sup>b</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

<sup>c</sup>Sağlık Bakanlığı Mardin Nusaybin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

**ÖZET** Küçük hücreli prostat karsinomu (KHPK) oldukça nadir görülmekte olup, tüm prostat kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Agresif seyirli olup tanı anında hastaların yaklaşık yarısı metastatik evdedir. KHPK, klasik prostat adenokarsinomuyla kıyaslandığında akciğer ve karaciğer başta olmak üzere hızla gelişen viseral metastazlar, osteolitik kemik metastazları, beyin tutulumu ve paraneoplastik sendromlar gibi belirgin olarak farklı klinik özelliklere sahiptir. Tümör yüküyle orantısız olarak serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi düşük seviyededir. CD56, sinaptofizin, kromogranin A gibi biyobelirteçler ayırıcı tanıda önemli yere sahiptir. Tedavinin temelini kemoterapi ve radyoterapi oluşturur. Bu yazıda, serum PSA düzeyi normal olan alt üriner sistem semptomları nedeniyle cerrahi tedavi uyguladığımız hastada tespit edilen KHPK olgusunu güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

**ABSTRACT** Small cell carcinoma of the prostate (SCCP) is a very rare condition that constitutes approximately 1% of all prostate cancers. It has an aggressive course and about half of the patients are in the metastatic stage at the time of diagnosis. SCCP has distinctly different clinical features such as rapidly developing visceral metastases, especially lung and liver, brain and osteolytic bone metastases, paraneoplastic syndromes compared to classical adenocarcinoma of the prostate. It has low serum prostate specific antigen (PSA) level disproportionately to the tumor burden. Biomarkers such as CD56, synaptophysin and chromogranin A play an important role for the differential diagnosis. The mainstay of treatment is chemotherapy and radiotherapy. In this paper, we aimed to present a case of SCCP detected in a patient with normal serum PSA level, who underwent surgical treatment for lower urinary tract symptoms, in the light of current literature.

**Anahtar Kelimeler:** Alt üriner sistem semptomları; karsinom, küçük hücreli; prostat neoplazileri; prostat spesifik antijen

**Keywords:** Lower urinary tract symptoms; carcinoma, small cell; prostatic neoplasms; prostate-specific antigen

Nadir görülen küçük hücreli prostat karsinomu (KHPK), tüm prostat kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturan yüksek dereceli bir nöroendokrin neoplazmdir.<sup>1</sup> İlk olarak 1977 yılında Wenk ve ark. tarafından tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Agresif seyir gösterir ve tanı anından itibaren ortalama sağkalım süresi 1-2 yıldır.<sup>3</sup> Hastaların yaklaşık yarısında mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı bulgular vardır.<sup>4</sup> KHPK morfolojisinin teşhisi, prostat adenokarsinomu için tipik olarak kabul edilmeyen klinik özelliklerle ilişkilidir; karaci-

ğer ve akciğer gibi viseral organ metastazı, osteolitik kemik metastazları ve paraneoplastik sendrom bulguları görülebilir.<sup>1,5</sup> Prostat adenokarsinomunun aksine serum prostat spesifik antijen (PSA) KHPK için güvenilir olmayan bir tümör belirteçidir ve metastatik hastalık olduğunda bile genellikle normal düzeydedir. Aynı zamanda androjen deprivasyon tedavisine (ADT) belirgin yanıt vermezler.<sup>1,5</sup> CD56, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz ve kromogranin A gibi nöroendokrin biyobelirteçlerin pozitif bulunması prostat

**Correspondence:** Abdullah GÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

**E-mail:** dr\_abdullahgul@hotmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Reconstructive Urology.

**Received:** 10 Feb 2022

**Received in revised form:** 18 May 2022

**Accepted:** 14 Jun 2022

**Available online:** 21 Jun 2022

2587-0483 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

adenokarsinomu ile ayırım yapılmasına yardımcı olur.<sup>6</sup> Tedavinin temelini küçük hücreli akciğer kanserine benzer olarak kemoterapi ve radyoterapi oluştururken, hormonoterapiye duyarısızdırlar.<sup>7</sup>

Bu yazıda, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle cerrahi tedavi uyguladığımız hastada tespit edilen küçük hücreli prostat kanseri olgusunu güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

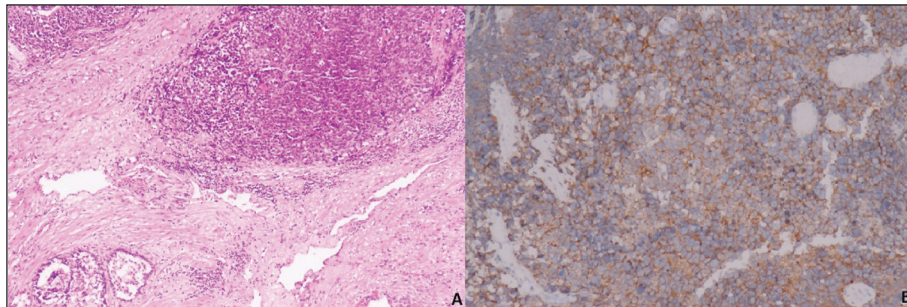
## OLGU SUNUMU

Dış merkezde akut üriner retansiyon, glob vezikale nedeniyle üretral sonda takılan 63 yaşında erkek hasta polikliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinde yaklaşık 1 yıldır AÜSS şikâyetleri olduğu öğrenildi. Ayrıca herhangi bir kronik hastalık ve geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü yoktu. Hastada prostata yönelik parmakla rektal muayene yapılmak istendi ancak hasta kabul etmediği için yapılamadı. Serum total PSA 0,56 ng/mL, serbest PSA 0,12 ng/mL, serum kreatinin 0,97 mg/dL düzeylerinde saptandı. Üriner ultrasonografide, üst üriner sistem doğal görünümde, mesanede sonda balonuna ait görünüm ve prostat 126 cc olarak tespit edildi. Tarafımızca alfa bloker (dok-sazosin mesilat 8 mg 1×1) tedavisi başlandı. Bir haftalık alfa bloker tedavisi sonrasında sonda çıkarıldı fakat akut üriner retansiyon, glob vezikale gelişmesinden dolayı tekrar üretral kateterize edildi. Cerrahi girişim kararı alınan hastaya transüretral prostatektomi operasyonu uygulandı. Postoperatif 3. günde sondası çekilen hastanın takiplerinde sorun yaşanmadı ve taburcu edildi. Polikliniğimize kontrole gelen hastanın patoloji sonucu, küçük hücreli nöroendokrin karsinom olarak raporlandı ve hasta medi-

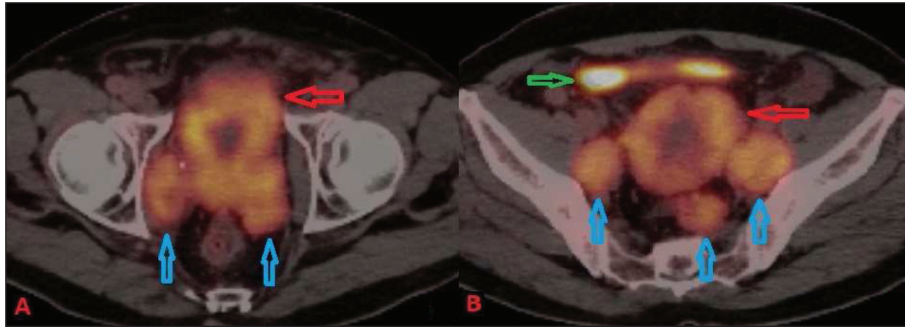
kal onkolojiye konsülte edildi (Resim 1). Medikal onkoloji tarafından evreleme amacıyla fluorine-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi [fluorine-18 fluorodeoxyglucose pozitron emission tomography-computed tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET-CT)] ve kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme istendi. <sup>18</sup>F-FDG PET-CT’de prostat glandını tümüyle kaplayan, posteriora rektumla, anteriorunda mesane ve komşu pelvik bağırsak ansları ile sınır ayırımı net yapılamayan yaklaşık 98×63 mm boyutunda (SUV<sub>max</sub>: 17,9) kitlesel lezyon, pelvik düzeyde ve paraaortik alanda multipl metastatik lenfadenopatiler saptandı (Resim 2). Kraniyal MR’de patolojik bulgu izlenmedi. Hasta üroonkoloji konseyinde değerlendirildi ve hastanın mevcut klinik tablosu, fizik muayene bulguları ve bazal kan değerlerinin paraneoplastik sendromlar açısından şüpheli olmaması nedeniyle ileri hormonal değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca üroonkoloji konseyinde hasta medikal onkolog ve radyasyon onkologları ile birlikte yapılan değerlendirme neticesinde mevcut klinik tabloda tedavinin bu aşamasında, palyatif amaçlı radyoterapi düşünülmemiştir. Medikal onkoloji tarafından, hastaya karboplatin ve etoposid bazlı kemoterapi protokolü başlandı. Hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur/onam formunu imzalamıştır.

## TARTIŞMA

Nöroendokrin prostat tümörünün 3 alt tipi tanımlanmıştır.<sup>8</sup> İlki ve en nadir görüleni karsinoid benzeri tümörlerdir. İkincisi ve en yaygın olanı, fokal nöroendokrin farklılaşması olan pür prostat adenokarsinomudur. Üçüncüsü ise pür KHPK’dir.<sup>8</sup>



**RESİM 1: A)** Hematoksilin eozin ile x100 büyütme altında küçük hücreli prostat karsinomu görüntüsü; **B)** Sinaptofizin için x200 büyütme altında pozitif boyanma görüntüsü.



**RESİM 2: A)** Olgunun  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT görüntüsü (kırmızı ok, düzensiz prostat dokusu; mavi ok, bilateral metastatik pelvik lenf nodları); **B)** (kırmızı ok, düzensiz prostat dokusu; mavi ok, bilateral metastatik pelvik lenf nodları; yeşil ok, mesane).

Sunduğumuz olgu, 3. tip olan pür KHPK'ye uy-maktadır. Farklılaşmış nöroendokrin hücreler, androjen reseptöründen yoksun olup spesifik biyolojik aktiviteleri androjenlerden bağımsızdır.<sup>3,8</sup> Bu nedenle ADT'ye belirgin yanıt yoktur.<sup>3,8</sup> Bu malignitelerde prognoz, nöroendokrin farklılaşmanın düzeyine bağ-lıdır.<sup>8</sup> Hastalığın hızlı ve agresif ilerlemesiyle birlikte tümör yüküyle orantısız, beklenen düzeyden daha düşük veya saptanamayan bir PSA düzeyi görülebi-lir.<sup>8</sup> Sunduğumuz olgunun PSA düzeyi 0,56 ng/mL tespit edilmiş olup literatürle uyumlu olarak bekleni-lenden düşüktür.

KHPK, tüm prostat neoplazmlarının %0,5-2'sini oluşturur ancak kastrasyona dirençli prostat kanserinden ölen erkeklerde yapılan otopsi çalış-malarında %10-20'ye kadar KHPK varlığı bildiril-miştir.<sup>7</sup> Nöroendokrin hücreler, metastatik hastalıkta androjen sinyal inhibisyonuna direnç gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.<sup>3,8</sup> ADT'ye dirençli, metastatik ve kastrasyona dirençli prostat kanserinde, KHPK ta-nısı düşünülebilir.<sup>3,8</sup>

KHPK, adenokarsinomlarda olduğu gibi perifer-al zon yerleşimli olabilir ancak yine de hastaların yaklaşık yarısında mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı AÜSS görülebilmektedir.<sup>4,5</sup> Hastamızda AÜSS ile kliniğimize başvurmuştu. Hastaların 1/3'ünde tanı anında kilo kaybı, iştahsızlık, nörolojik semptomlar, yan veya sırt ağrısı, hidronefroz ve metastatik hasta-lık ile ilişkili semptom veya bulgular bulunur.<sup>4</sup> Erken dönemde karaciğer, akciğer gibi viseral organlara, mesaneye, rektuma, santral sinir sistemine, pelvik ve uzak lenf düğümlerine ve kemiklerde osteolitik me-

tastazlar yapma eğilimindedir.<sup>3,4</sup> Ayrıca hormonların, nöroendokrin hücreler tarafından ektopik üretimine bağlı olarak, adrenokortikotropik hormon üretimine bağlı Cushing sendromu, hiperkalsemi, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, Eaton-Lambert sendromu gibi paraneoplastik sendromlar görülebilir.<sup>8,9</sup> Prostat adenokarsinomlarında bir transmembran proteini olan, prostat spesifik membran antijen (PSMA) ekspresyonu artar ve günümüzde yaygın olarak prostat adenokarsinomunda metastaz taramasında galyum-68 PSMA PET-CT kullanılmaktadı-r.<sup>10</sup> Nöroendokrin prostat kanserlerinde ise minimal PSA ekspresyonu gerçekleşmesi nedeniyle Ga-68 PSMA PET-CT görüntüleme ile değerlendirme yapılması önerilmemektedir.<sup>10</sup>  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT ise tümör hücrelerinin düşük glikolizinden dolayı prostat adenokarsinomunun değerlendirmesi için uygun de-ğildir.<sup>11</sup> Ancak diğer doku ve organlardaki yüksek de-receli nöroendokrin tümörlere benzer şekilde KHPK'de yüksek glikoliz ve güçlü FDG aviditesi vardır.<sup>11</sup> Bu nedenle  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT'nin, KHPK başlangıç evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>3,8</sup> Ayrıca prostat adenokarsinomuna benzer olarak metastatik hastalığın değerlendirilmesi kemik taramasının yanı sıra to-raks ve abdominopelvik CT ve beyin CT veya MR ile de yapılabilir.<sup>7</sup> Sunduğumuz olguda, evreleme amacıyla çekilen PET-CT'de, rektum, mesane ve komşu pelvik bağırsak ansları ile sınır ayrımı net yapılamayan yaklaşık 98×63 mm boyutunda kitle, pelvik düzeyde ve paraaortik alanda multipl metastatik lenfadenopatiler saptandı. Kraniyal MR'de metastaz bulgusu yoktu.

İmmünohistokimyasal teknikler kullanılarak KHPK vakalarında yaklaşık %90'ında bir veya daha fazla nöroendokrin biyobelirteç pozitifliği bulunmaktadır.<sup>6-8</sup> Örneğin CD56, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz ve kromogranin A KHPK için pozitifdir ve prostat adenokarsinomu ile ayırım yapılmasına yardımcı olur.<sup>6-8</sup> Ayrıca vakaların %24-35'inde, prostatik adenokarsinomda tipik olarak negatif olan p63 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin belirteç pozitifliği bildirilmiştir.<sup>7</sup> Çeşitli çalışmalarda kromogranin A'nın en güvenilir belirteç olduğu gösterilmiştir.<sup>12</sup> Yüksek serum kromogranin A seviyeleri, olumsuz hastalık sonuçları ve genel sağkalımla ilişkilendirilmiştir.<sup>3</sup> Ayrıca kromogranin A pozitifliği, ADT uygulanan hastalarda hormona dirençli hastalık gelişiminde bağımsız bir prediktif faktör olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Sunduğumuz olguda, patoloji preparatlarının immünohistokimyasal boyamasında, CD56 (+), sinaptofizin (+), pansitokeratin (+) ve kromogranin A (-) olarak raporlanmıştır.

Tedavide metastaz eğilimi yüksek olduğu için agresif yaklaşım gereklidir.<sup>8</sup> Tedavinin temelini küçük hücreli akciğer kanserine benzer şekilde platin bazlı kemoterapi oluşturur.<sup>3,8</sup> Pür küçük hücreli prostat kansinomlarının tedavisinde en sık sisplatin ve etoposid kombinasyonları kullanılırken, nöroendokrin farklılaşması bulunan adenokarsinomlarda ise hem nöroendokrin hem de adenokarsinom bileşenlerini tedavi eden dosetaksel veya karboplatin ve dosetaksel kombinasyonları tercih edilir.<sup>3</sup> Ayrıca siklofosfamid, doksorubisin ve vinkristin, gemsitabin-dosetaksel-karboplatin rejimi de kullanılabilir.<sup>13</sup> KHPK'de radyoterapi, metastatik hastalıkta semptomların kontrolü amacıyla veya lokalize hastalıkta lokal kontrolü sağlamak amacıyla kemoterapi ile kombine olarak kullanılabilir.<sup>3</sup> Anker ve ark. tarafından bildirilen metastatik KHPK olgusunda, kombine olarak sistemik kemoterapi ve radyoterapi tedavisi önerilmesine rağmen hasta tarafından kemoterapi kabul edilmemiş, 72 Gy dozda

pelvik alana radyoterapi uygulanmış ve 2 ay sonra pelvik kitlede büyük oranda rezolüsyon bildirilmiştir.<sup>14</sup> Eumuro ve ark. tarafından bildirilen metastatik KHPK olgusunda ise sistemik kemoterapi ve 67 Gy dozda radyoterapi uygulandığı bildirilmiştir.<sup>15</sup> Literatürde radyoterapi uygulama dozu ve tedavi şeması net olmayıp veriler olgu bazlıdır. Sunduğumuz olguda; hastaya, üroonkoloji konseyinde değerlendirilmesi sonrasında medikal onkoloji tarafından, karboplatin ve etoposid kombinasyon tedavisi başlandı.

Sonuç olarak KHPK, nadir görülüp agresif seyir gösterir. Adenokarsinomların aksine erken dönemde metastazlar görülür. KHPK, AÜSS ile başvuran, parmakla rektal muayenede anormal prostat bulgusu ve düşük bir serum PSA seviyesine sahip olan hastalarda şüphelenilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavisi temel olarak platin bazlı kemoterapi ve radyoterapidir.

#### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

#### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

#### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Abdullah Gül, Salim Zengin; **Tasarım:** Salim Zengin, Abdalbaki Kalkan; **Denetleme/Danışmanlık:** Abdullah Gül, Özgür Ekici; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Salim Zengin, Özgür Ekici; **Analiz ve/veya Yorum:** Abdullah Gül, Nazmi Mutlu; **Kaynak Taraması:** Abdalbaki Kalkan, Nazmi Mutlu; **Makalenin Yazımı:** Abdullah Gül, Salim Zengin; **Eleştirel İnceleme:** Abdullah Gül, Özgür Ekici; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Nazmi Mutlu, Özgür Ekici; **Malzemeler:** Salim Zengin, Abdalbaki Kalkan.



## KAYNAKLAR

1. Dickinson SI. Premalignant and malignant prostate lesions: pathologic review. *Cancer Control*. 2010;17(4):214-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(5):719-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Umar SA, Umar SA, MacLennan GT. Small cell carcinoma of the prostate. *J Urol*. 2009;181(2):838-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Trotz C. Prostate cancer with a normal PSA: small cell carcinoma of the prostate--a rare entity. *J Am Board Fam Pract*. 2003;16(4):343-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Wu C, Huang J. Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin pathway is essential for neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *J Biol Chem*. 2007;282(6):3571-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, Epstein JI, Eisenberger MA. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol*. 2014;11(4):213-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Bhandari R, Vengaloor Thomas T, Giri S, Kumar PP, Cook-Glenn C. Small cell carcinoma of the prostate: a case report and review of the literature. *Cureus*. 2020;12(2):e7074. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Nadig SN, Deibler AR, El Salamony TM, Hull GW, Bissada NK. Small cell carcinoma of the prostate: an underrecognized entity. *Can J Urol*. 2001;8(1):1207-10. [[PubMed](#)]
10. Parida GK, Tripathy S, Datta Gupta S, Singhal A, Kumar R, Bal C, et al. Adenocarcinoma prostate with neuroendocrine differentiation: potential utility of 18F-FDG PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT Over 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2018;43(4):248-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Liu Y. FDG PET-CT demonstration of metastatic neuroendocrine tumor of prostate. *World J Surg Oncol*. 2008;6:64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 1992;70(1 Suppl):254-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Ergin G, Kaya E, Yalçın S, Deveci MS, Özgök İY. Küçük hücreli prostat kanseri: nadir görülen bir olgu sunumu [Small cell carcinoma of the prostate: a rare case report]. *Uroonkoloji Bulteni-Bulletin of Urooncology*. 2015;14(3):238-40. [[Crossref](#)]
14. Anker CJ, Dechet C, Isaac JC, Akerley W, Shrieve DC. Small-cell carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1168-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Uemura KI, Nakagawa G, Chikui K, Moriya F, Nakiri M, Hayashi T, et al. A useful treatment for patients with advanced mixed-type small cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: A case report. *Oncol Lett*. 2013;5(3):793-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]