

Küçük Hücreli ve Nöroendokrin Prostat Kanseri

Elif ŞAHİN¹

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), dünya genelinde erkeklerde en sık rastlanan kanser türlerinden biri olup, tedavi ve tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen halen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Bununla birlikte, prostat kanserinin alt tipleri içerisinde, genellikle agresif bir seyir gösteren ve özgün tedavi stratejilerini gerektiren küçük hücreli ve nöroendokrin prostat kanserleri (NEPK), klinik pratiğin özel bir alanını oluşturmaktadır.

NEPK, fokal nöroendokrin farklılaşma gösteren adenokarsinomlar, karsinoid benzeri tümörler, nöroendokrin karsinomlar (küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom) olarak üç gruba ayrılabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022'de yayınladığı son sınıflamaya göre, prostat nöroendokrin tümörleri, diğer nöroendokrin tümörler gibi, bulunduğu bölgeden bağımsız ayrı tek bir başlık altında ('Nöroendokrin tümörler') sınıflanmıştır (2). Yalnızca tedavi-ilişkili prostat nöroendokrin karsinomu, prostat tümörleri başlığı altında değerlendirilmiştir. Bu nedenle 'düşük dereceli (iyi diferansiye) prostat nöroendokrin tümörleri' konusu detaylı anlatılmayacaktır. Zira bu tümörlerin yönetimi normal bir nöroendokrin tümörden farklı değildir.

Nöroendokrin (NE) kanserler, klinik seyri ve tedaviye yanıtları itibarıyla diğer prostat kanseri alt tiplerinden belirgin olarak ayrılır. Bu alt tipler, genellikle prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerinin yüksek olmadığı, ancak hızla yayılan ve erken evrelerde metastaz yapma eğiliminde olan kanserlerdir (3). Tanı ve tedavide karşılaşılan özgül zorluklar, klinisyenler için hem tanısal hem de tedavi pro-

¹ Uzm. Dr., Kocaeli Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği dr_elifsahin48@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1976-3951

tanmıştır. Büyük hücreli NEPK'nde tümör hücreleri, değişken PSA, PAP, CK7 ve CK20 ekspresyonuyla birlikte bir veya daha fazla NE belirteci (kromogranin A, sinaptofizin, CD 56) eksprese eder. Bu tümörler genellikle androjen reseptörü bulundurmaz. Ki-67 indeksi sıklıkla %50'yi aşar (6). Literatürde yalnızca 20 tane büyük hücreli NEPK vakası bildirilmiş olup bunların yalnızca 9 tanesi denovodur (22). Büyük hücreli NEPK hastalarında prognoz kötüdür ve yaygın metastazlar vardır. Bu hastalığın yönetimi ve tedavisi küçük hücreli NEPK ile aynı şekilde planlanabilir (23).

SONUÇ

NEPK tanımı farklı tümörlerin bir arada olduğu bir spektrumu ifade etmektedir. NE farklılaşma gösteren prostat adenokanserleri, konvansiyonel prostat kanseri gibi tedavi edilir. İyi differansiye NE prostat tümörleri (karsinoid benzeri tümörler) yavaş seyirlidir ve herhangi bir bölgedeki nöroendokrin **tümörler** gibi yönetilir. Küçük ve büyük hücreli NEPK ise agresif seyirli, kötü prognozlu ve standart PK hormonoterapisine iyi yanıt vermeyen tümörlerdir; yaklaşım küçük hücreli akciğer kanserlerine benzerdir.

KAYNAKLAR

1. H. Sung *et al.*, 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
2. J. G. Kench *et al.*, 'WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer', *Histopathology*, 2022, doi: 10.1111/his.14711.
3. K. Bildirici, 'Prostat Karsinomunda Nöroendokrin Differansiyasyon', *O.M. Ü Tıp Derg.*, vol. 18, no. 3, pp. 225–231, 2001.
4. P. A. Di Sant'Agnes, 'Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications', *Cancer*, vol. 70, no. 1 S, pp. 254–268, 1992, doi: 10.1002/1097-0142(19920701)70:1+<254::AID-CNCR2820701312>3.0.CO;2-E.
5. S. W. Fine, 'Neuroendocrine tumors of the prostate', *Mod. Pathol.*, vol. 31, pp. 122–132, 2018, doi: 10.1038/modpathol.2017.164.
6. J. Hu, B. Han, and J. Huang, 'Morphologic spectrum of neuroendocrine tumors of the prostate an updated review', *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 144, no. 3, pp. 320–325, 2020, doi: 10.5858/arpa.2019-0434-RA.
7. A. N. Shehabeldin and J. Y. Ro, 'Neuroendocrine tumors of genitourinary tract: Recent advances', *Ann. Diagn. Pathol.*, vol. 42, pp. 48–58, 2019, doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.06.009.
8. C. C. Guo and B. Czerniak, 'Updates of Prostate Cancer from the 2022 World Health Organization Classification of the Urinary and Male Genital Tumors', *J. Clin. Transl. Pathol.*, vol. 000, no. 000, pp. 000–000, 2023, doi: 10.14218/jctp.2022.00029.

9. Y. Xie, S. Ning, and J. Hu, 'Molecular mechanisms of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression', *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 148, no. 7, pp. 1813–1823, 2022, doi: 10.1007/s00432-022-04061-7.
10. M. Tsoli, E. Chatzellis, A. Koumariou, D. Kolomodi, and G. Kaltsas, 'Current best practice in the management of neuroendocrine tumors', *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, vol. 10, 2019, doi: 10.1177/2042018818804698.
11. A. Cacciatore, D. Albino, C. V. Catapano, and G. M. Carbone, 'Preclinical Models of Neuroendocrine Prostate Cancer', *Curr. Protoc.*, vol. 3, no. 5, pp. 1–21, 2023, doi: 10.1002/cpz1.742.
12. R. Aggarwal, T. Zhang, E. J. Small, and A. J. Armstrong, 'Neuroendocrine prostate cancer: Subtypes, biology, and clinical outcomes', *JNCCN J. Natl. Compr. Cancer Netw.*, vol. 12, no. 5, pp. 719–726, 2014, doi: 10.6004/jnccn.2014.0073.
13. J. Wang, W; Epstein, 'Small cell carcinoma of the prostate: a morphologic and immunohistochemical study of 95 cases', *Am J Surg Pathol.*, vol. 32, no. 1, pp. 65–71, 2008.
14. J. I. Epstein *et al.*, 'Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation', *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 38, no. 6, pp. 756–767, 2014, doi: 10.1097/PAS.0000000000000208.
15. A. Sella, M. Konichezky, D. Flex, A. Sulkes, and J. Baniel, 'Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer', *Eur. Urol.*, vol. 38, no. 3, pp. 250–254, 2000, doi: 10.1159/000020289.
16. H. Beltran and F. Demichelis, 'Therapy considerations in neuroendocrine prostate cancer: What next?', *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 28, no. 8, pp. T67–T78, 2021, doi: 10.1530/ERC-21-0140.
17. V. Conteduca *et al.*, 'Clinical features of neuroendocrine prostate cancer', *Eur. J. Cancer*, vol. 121, pp. 7–18, 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.011.
18. S. Akamatsu, T. Inoue, O. Ogawa, and M. E. Gleave, 'Clinical and molecular features of treatment-related neuroendocrine prostate cancer', *Int. J. Urol.*, vol. 25, no. 4, pp. 345–351, 2018, doi: 10.1111/iju.13526.
19. H. T. Wang, Y. H. Yao, B. G. Li, Y. Tang, J. W. Chang, and J. Zhang, 'Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) Progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: Factors associated with time to development of neps and survival from NEPC Diagnosis-A systematic review and pooled analysis', *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 30, pp. 3383–3390, 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.3553.
20. A. M. Aparicio *et al.*, 'Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer', *Clin. Cancer Res.*, vol. 19, no. 13, pp. 3621–3630, 2013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3791.
21. P. G. Corn *et al.*, 'Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial', *Lancet Oncol.*, vol. 20, no. 10, pp. 1432–1443, 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30408-5.
22. X. Tu *et al.*, 'Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Prostate: A Systematic Review and Pooled Analysis', *Urol. Int.*, vol. 103, no. 4, pp. 383–390, 2019, doi: 10.1159/000499883.
23. W. Sleiman *et al.*, 'Large-cell neuroendocrine tumor of the prostate: a case report and review of the literature', *J. Med. Case Rep.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–5, 2021, doi: 10.1186/s13256-021-02830-5.