

# PROSTAT KANSERİNDE PATOLOJİK EVRE İLE KLİNİK EVRE, PSA, GLEASON GRADE ARASINDAKİ İLİŞKİ: GATA HAYDARPAŞA DENEYİMLERİ

## RELATION BETWEEN PATHOLOGIC STAGE AND CLINICAL STAGE, PSA, GLEASON GRADE IN PROSTATIC CANCER: GATA HAYDARPAŞA EXPERIENCES

BAYKAL, K., ALBAYRAK, S., KALCI, E., YILDIRIM, Ş., İNAL, H., ÖNOL., Y.

### ÖZET

Kliniğimizde 1990-1995 yılları arasında, Staging Lenfadenektomi ve Radikal retropubik Prostatektomi (RRP) ameliyatı planlanan 48 hastanın 8'inde frozen sectionda lenf nodu pozitif bulundu. 6 vakaya RRP uygulanmadı, iki olguda tek lenf nodu pozitif bulundu. Bir vakada frozen negatif olduğu halde normal takipte metastaz belirlendi. Vakaların klinik evreleri, PSA sonuçları, tru-cut biyopsilerinde ki Gleason skorları ve patolojik evreleri retrospektif olarak karşılaştırıldı. Klinik evresi A2 ve B1 olanların %77'sinde (20/26) tümör organa sınırlı iken, B2 olan vakalarda bu oran %33 (7/22) olarak bulundu. Gleason skoru 4'ün altındaki vakaların %75'inde (9/12) tümör organa sınırlı, %25'inde (3/12) Evre C veya D, Gleason skoru 5-7 arasında olan vakaların %58'inde (18/31) tümör organa sınırlı ve %42'sinde (13/31) Evre C veya D, Gleason skoru 8 ve üzerinde olan vakaların %100'ünde (5/5) Evre C veya D hastalık tespit edildi. PSA değeri 10 ng/ml 4'nin altındaki vakaların %58'inde (4/7) tümör organa sınırlı iken, %42'sinde (3/7) Evre C ve D, PSA değeri 10-20 ng/ml arasındaki vakaların %66'ında (12/18) tümör organa sınırlı ve %34'inde (6/18) Evre C ve D, PSA değeri 20 ng/ml'nin üzerindeki vakaların %47'sinde (11/23) tümör organa sınırlı, %53'ünde (12/23) Evre C ve D hastalık tespit edildi. Sonuç olarak patolojik evrenin preoperatif tahmininde Gleason skorunun önemli olduğu ve PSA'nın ise diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesiyle daha iyi sonuç alınacağı kanaatindeyiz.

### SUMMARY

Between 1990-1995, 8 of 48 patients who were candidates for staging lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy (RRP) had positive lymph node in frozen sections. RRP was not performed on 6 patients while the other two had only one positive lymph node. Lymph node metastasis was recognized in postoperative pathologic examination in one patient although frozen section was negative. Clinical stages, PSA results, gleason grades in tru-cut biopsies and pathologic stages were retrospectively compared. Tumors were confined to the organ in 77% (20/26) of the stage A2 and B1 cases and in 33% (7/22) of the stage B2 cases. In patients with Gleason grade 4 and less than 4, tumors were confined to the organ in 75% (9/12) and were stage C or D<sub>1</sub> in 25% (3/12) of the cases. In patients with Gleason grade between 5-7, tumors were confined to the organ, in 58% (18/31) and were stage C or D<sub>1</sub> in 42% (13-31) of the cases. All 5 patients with a Gleason Score 8 or above had stage C or D<sub>1</sub> disease. In 58 % of patients (4/7) with PSA values less than 10 ng/ml tumors were organ-confined while 42% (3/7) were stage C or D<sub>1</sub>. Patients having PSA values between 10-20 ng/ml showed such a distribution that 66% (12/18) had organ confined tumor while the tumors were stage C or D<sub>1</sub> in 34% (6/18). In

patients with PSA values grater than 20 ng/ml tumors were confined to the organ in 47% (11/23) and was stage C or D<sub>1</sub> in 53% (12/23). We believe that in preoperative determination of pathologic stage Gleason grade is very important and PSA will bring better results when evaluated with other parameters.

**ANAHTAR KELİMELER:** Prostat kanseri, evre, PSA, Gleason grade.

**KEY WORDS:** Prostat Ca, Stage, PSA, Gleason grade.

## GİRİŞ

Prostat kanseri A.B.D.'de yapılan istatistiklerden erkeklerde en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta ölüme sebep olan solid organ kanseridir (1). Üstelik her yıl yeni vaka sayısında yaklaşık %20'lik bir artış olmaktadır. Bu artış prostat kanserinin diğer bulgularının olmayıp sadece prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği olan hastaların araştırılması ve transrektal ultrasaund (TRUS) eşliğinde prostat biyopsilerinin yaygınlaşması sonucudur (2). Prostat kanserinin tanısındaki bu olumlu gelişmelerin yanı sıra, kanserin erken klinik evrelerde yakalanma oranları da artmıştır. TRUS, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezanans (MR) gibi yöntemlerin klinik uygulamasının yaygınlaşmasından önce sadece dijital rektal muayene (DRM) ile organa sınırlı olarak değerlendirilen klinik evre B2 olguların 2/3'ünde lokal ekstraprostatik yayılım gözlenmekte idi (3). Ancak tüm bu tanı yöntemleri ile bile organa sınırlılığın gösterilmesinde istenen seviyelere gelinememiştir.

Biz çalışmamızda radikal prostatektomi ameliyatı yaptığımız olgularımızın patolojik evreleri ile preoparetif Gleason skorları, PSA seviyeleri ve klinik evrelerini retrospektif olarak karşılaştırarak klinik evrelemenin ne ölçüde patolojik evreye yansıdığını araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği'nde 1990-1995 yılları arasında klinik evre A2, B1 ve B2 prostat kanseri saptadığımız 48 olguya RRP planladık. Hastaların yaşları 55-77 arasındaydı (ort. 64 yaş). Ortalama takip süresi 3-55 ay (ortalama 25 ay) dir.

Radikal prostatektomi için 10 yıllık yaşam beklentisi ve 70 yaş sınırı kabul edilmekle beraber vakanın performans statüsü çok daha önemlidir. Performans statüleri 70 yaş altındakiler kadar iyi olduğundan 70 yaş üzerinde iki olgumuza RRP yapıldı.

Tanı ve evreleme için rutin olarak DRM, serum PSA ve prostatik asit fosfataz seviyeleri, prostat biyopsisi, riegafi, kemik sintigrafisi, transabdominal ultrasaund ve olgularımızın bir kısmında TRUS yapıldı. Olgularımızın klinik evreleri 2 olguda A2, 24 olguda B1, 22 olguda B2 olarak belirlendi. A2 olan 2 olguda TUR-P sonrası prostat kanseri tanısı konulurken, diğer olgularda tanı nodülden parmak yardımı ile veya TRUS eşliğinde iğne biyopsisi yapılarak konulmuştur. Klinik lokal evreleme ilk 28 olguda sadece DRM ve PSA ile yapılırken, son 20 olguda DRM, PSA ve TRUS kullanılmıştır. BT'nin lokal evrelemedeki değeri %60'ın MR'ın %70'in altında olması ve TRUS'a üstünlükleri olmaması sebebiyle kullanılmamışlardır.

Serum PSA ölçümleri monoklonal anti-PSA antikorları ile PSA seviyesinin saptandığı enzim immün assey yöntemi ile yapıldı (EIA-PSA kit CIS biointernational). Preoparetif serum PSA seviyelerine göre olgular 3 gruba ayrıldı. Buna göre 7 olguda 10 ng/ml altında, 18 olguda 10-20 ng/ml arasında, 23 olguda 20 ng/ml üzerinde PSA seviyesi tespit edilerek bu gruplar patolojik evre ile karşılaştırıldı.

Olgular iğne biyopsilerindeki Gleason grade'e göre 3 gruba ayrıldı. 11 olguda Gleason grade 4 ve 6, 32 olguda 4-7 arası, 5 olguda 8 ve üzeri olarak tespit edildi. Bu gruplar patolojik evre ile karşılaştırıldı.

Olgularımızın tamamında bilateral pelvik lenf

nod diseksiyonu (BPLND) yapıldı. Lenf nodlarının peroperatif incelenmesi sonucu lenf nodlarında tümör tespit edilmeyen 40 olgu ile sadece tek nodda tümör bulunan iki olgu olmak üzere toplam 42 olguya radikal prostatektomi yapıldı. Radikal prostatektomi spesimenin whole section yöntemi ile apikalden bazale doğru 3 mm kalınlığında hazırlanan slaytlar normal patolojik takibe alındı. 5 mikron kalınlığındaki parafin kesitler Hematoksilen-eozin ile boyandı. Bunun sonuçlarına göre patolojik evreleme yapıldı. Patolojik evrelemede 1992 TNM sistemi kullanıldı (4).

## SONUÇLAR

Klinik evresi organa sınırlı olarak kabul ettiğimiz 48 olgunun, patolojik inceleme sonucunda 12'sinin (%25) lokal ilerlemiş (ekstrakapsüler), 9'unun (%18) lenf nodu tutulumu yapmış olduğu tespit edildi. Peroperatuar (frozen section ile) lenf nod pozitifliği saptanan 8 olgunun 2'sinde sadece birer lenf nodunda, diğerlerinde birden fazla nodda tümör mevcuttu. Bir olguda ise peroperatuar negatif bildirilen lenf nodlarının RRP sonrası normal takipte tümör içerdiği rapor edildi. Lenf nodu tutulumu olan 9 olgunun klinik evreleri; 7'sinde B2, 2'sinde B1 idi. Lokal ilerlemiş olan olguların klinik evreleri 8'inde B2, 4'ünde B1 idi.

Klinik evresi A2 ve B1 olanların %77'sinde (20/26) patolojik olarak organa sınırlı tümör bulunurken, B2 olan olgularda bu oran %33 (7/22) olarak bulundu (Tablo 1).

Klinik olarak lokalize prostat kanseri olarak evrelendirilen 48 olgunun 7'sinde PSA seviyesi 10 ng/ml'nin altında, 18'inde 10-20 ng/ml arasında, 23 ise 20 ng/ml'nin üzerinde idi. 20 ng/ml üzerindeki vakaların ortalaması 29.7 ng/ml olup,

maksimum PSA değeri 58 ng/ml idi.

Olgular PSA seviyelerine göre bu şekilde 3 kategoriye ayrıldığında PSA seviyeleri ile patolojik evre arasındaki ilişki Tablo 2'de ve buna bağlı olarak PSA ile organa sınırlılık ve organ dışı yayılım arasındaki sayısal ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir.

Olguların preoperatif Gleason Grade'lerine bakıldığında 12 olgu 4 ve altında, 31'i 5-7 arasında ve 5'i 8 veya üzerinde idi. Olgular Gleason grade'lerine göre bu şekilde 3 gruba ayrıldıklarında Gleason grade ile patolojik evre arasındaki ilişki Tablo 4'de, organa sınırlılık ve organ dışı yayılım arasındaki ilişki ise Tablo 5'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Prostat kanserinin tanı ve klinik evrelemede son zamanlarda önemli ilerlemeler olmuştur. Özellikle PSA'nın ve TRUS'un daha yaygın olarak klinik kullanıma girmesi ile prostat kanserleri daha erken evrede yakalanabilmektedir. Ancak gene de kesin evrelemede BT, MR ve TRUS'un duyarlılıkları ve özgünlükleri istenilen seviyede değildir (2, 5, 6)

Radikal Prostatektomi yapılacak hastanın ameliyat öncesi patolojik evresinin tahmini çok önemlidir. Çünkü ameliyat sonrasında progresyonun en önemli göstergeleri Gleason grade ile birlikte cerrahi sınırdaki tümör pozitifliğidir (7). Bu nedenle eldeki tüm mevcut tetkiklerin beraber değerlendirilmesi ve hastanın gerçek patolojik evresine en yakın doğrulukta klinik evreleme yapılması gereklidir.

Serimizde özellikle klinik evre B2 olan olguların çoğunda tümörün patolojik olarak organa sı-

**Tablo 1:** Klinik evre ile patolojik evrenin karşılaştırılması.

	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T3c	D1	Toplam
A2(T1)	1	-	1	-	-	-	-	2
B1(T2a)	8	9	1	1	-	3	2*	24
B2(T2b)	-	7	-	1	-	7	7**	22
Toplam	9	16	2	2	-	10	9	48

\* Frozen'da tek ve 2 cm'den küçük lenf nodu olduğundan iki olguda RRP+Bilateral orşiektomi yapıldı.

\*\* Bu olgulardan birinde frozen negatif gelmesine rağmen RRP sonrası lenf nodlarının normal takibinde lenf nodu tutulumu saptandı, diğerlerine sadece bilateral orşiektomi yapıldı.

**Tablo 2:** PSA ile patolojik evrenin karşılaştırılması.

	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T3c	D1	Toplam
10 ng/ml altı	1	3	–	–	–	1	2	7
10-20 ng/ml	4	6	2	–	–	3	3	18
20 ng/ml üstü	4	7	–	2	–	6	4	23
Toplam	9	16	2	2	–	10	9	48

**Tablo 3:** PSA ile organa sınırlılık ve organ dışı yayılım ilişkisi.

PSA	Organa sınırlı	Organ dışı yayılım	Lok. yayılım Lenf nod (+)	Toplam
10 ng/ml altı	4 (%58)	3 (%42)	1 3	7
10-20 ng/ml	12 (%66)	6 (34)	3 3	18
20 ng/ml üstü	11 (%47)	12 (%53)	8 3	23
Toplam	27	21	12 9	48

**Tablo 4:** Gleason skor ile patolojik evrenin karşılaştırılması.

	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T3c	D1	Toplam
8 - 10	–	–	–	–	–	1	4	5
5 - 7	3	13	2	1	–	8	4	31
4 ve altı	6	3	–	1	–	1	1	12
Toplam	9	16	2	2	–	10	9	48

**Tablo 5:** Gleason ile organa sınırlılık ve organ dışı yayılım ilişkisi.

	Organa sınırlı	Organ dışı yayılım	Lok. yayılım Lenf nod (+)	Toplam
4 veya altı	9 (%75)	3 (%25)	2 1	12
5-7 arası	18 (%58)	13 (%42)	9 4	31
8 veya üstü		5 (%100)	1 4	5
Toplam	27	21	12 9	48

nırlılığı aştığını gözledik. Patolojik evre C veya D1 prostat kanseri, B2 evresindeki olgularımızın 2/3 ünde, B1 olgularımızın ise 1/4 ünde mevcuttu. Literatürdeki bazı geniş seriler incelendiğinde RRP spesmenlerinde cerrahi sınır pozitifliği insidensi %23-%48 arasında değişmektedir (8,9,10). Vakalarımızın tümü göz önüne alındığında cerrahi sınır pozitifliği 12/48 (%25) ve lenf nodu tutulumu 9/48 (%18) olup 21/48 (%43) vakada patolojik evre lokalize hastalık sınırları dışına çıkmıştır.

Birçok çalışmada serum PSA ile artan klinik evre, tümör volümü, patolojik evre arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (11, 12, 13, 14). PSA seviyesi 4 ng/ml altında olan hastaların bir çoğunda (%70-80) organa sınırlı hastalık görülmüştür. PSA seviyesi 10 ng/ml üzerindeki hastaların çoğunda cerrahide pozitif pelvik lenf nodları vardır. Ancak klinik olarak lokalize prostat kanserli hastaların yaklaşık %60 ında PSA 4 ile 50 ng/ml arasındadır ki bu grupta PSA'nın preoperatif evrelemedeki değeri sınırlıdır (12, 15). Preoperatif PSA seviyesi ile klinik evre arasında korelasyon olduğu birçok yayında belirtilmekte ise de serimizde bu durum belirgin değildi. PSA değeri 10 ng/ml nin altındaki vakaların %58 inde (4/7)tümör organa sınırlı iken, %42 sinde (3/7) Evre C ve D, PSA değeri 10-20 ng/ml arasındaki vakaların %65 inde (11/17) tümör organa sınırlı ve %35 inde (6/17) Evre C ve D, PSA değeri 20 ng/ml nin üzerindeki vakaların %47 sinde (11/23) tümör organa sınırlı, %53'ünde (12/23) Evre C ve D hastalık tespit edildi. Ancak PSA seviyesi Gleason skor ve klinik evre birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı sonuçlar görüldü. Gleason skoru 7 nin altında, PSA 20 ng/ml nin altında ve klinik evresi A2 ve B1 olan vakaların %90 nında (18/20) tümör organa sınırlı iken, %10 unda (2/20) Evre C ve D tespit edildi. Bu kriterlerin hiç birine sahip olmayan iki hastada (Gleason>7, PSA>20 ng/ml, evre B2) lenf nodu metastazı tespit edildi. Gleason skoru 8 ve üstünde, klinik evreleri B2 olup birinde ekstra kapsüler yayılım, ikisinde de lenf nodu metastazı bulunan üç vakada PSA 6.9, 2.8, 2.0 ng/ml olması PSA'nın tekbaşına preoperatif evrelemede, özellikle yüksek gradeli tümörlerde güvenli olmadığını göstermektedir.

Gleason skoru radikal prostatektomi sonrasında progresyon riskinin tahmininde en önemli kri-

terdir. Bir çalışmada Gleason skoru 7 den az olan hastaların %13'ü progresyon gösterirken 7'den fazla olan hastalarda bu oran %59'dur. Aynı şekilde hastalığın prostata lokalize olması veya cerrahi sınır pozitifliğinin de progresyondaki önemi büyüktür. Aynı çalışmada cerrahi sınır pozitif olan vakaların %48'inde progresyon görülmüştür. Dolayısıyla Gleason grade ile patolojik evre arasında sıkı bir korelasyon vardır. Serimizde iğne biyopsileri ile belirlenen Gleason grade ile radikal prostatektomi spesmenindeki tümörün Gleason grade'i tam bir uyum içerisindeydi. Gleason grade ile patolojik evreler karşılaştırıldığında kuvvetli bir uyum göze çarpmaktadır. Gleason skoru ve 8 ve üzerinde olan 5 vakanın hepsinde prostat dışı yayılım vardır. Buna karşılık Gleason 4 ve altında olan 12 vakanın 9'unda (%75) hastalık organa sınırlıydı.

Günümüzde kanserin davranışını belirlemeye yönelik ve tümörün grade'ine alternatif bir çok çalışma yapılmaktadır. Örneğin DNA ploidi ve p53 geninin tespiti bunlardan bazılarıdır. Ancak bu yöntemler yeterince yaygınlaşmamış ve daha çok patolojik evre C ve D1 prostat tümürlü olguların progresyonunun tahmininde kullanılmaktadır (16).

Bu retrospektif çalışmamız Gleason grade'inin tümörün davranışı, muhtemel patolojik evrenin tahmini açısından halen elimizdeki çok değerli bir kriter olduğunu, PSA'nın ise diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesiyle daha iyi sonuçlar alınacağını ve en hassas görüntüleme yöntemlerine rağmen klinik ve patolojik evre arasında %40'lara varan farklılıklar olabileceğini göstermiştir. Yüksek grade, görüntüleme yöntemleri ve DRM ile tespit edilmiş yüksek klinik evre (B2) ve çok yüksek PSA seviyeleri tümörün organ dışına yayılım veya lenf nodu metastazı yaptığının göstergeleri olabilirler.

#### KAYNAKLAR

- 1) Boring, C.C., Squires, T.S., Tang, T., Montgomery, S.: Cancer statistics 1994. J. Clin. Cancer, 44: 7-26, 1994.
- 2) Richie, J.P.: Management of patients with positive surgical margins following radical prostatectomy. Urol. Clin. of North Am. Vol. 21-4: 717, 1994.
- 3) Elder, J.S., Jewett, H.J., Walsh, P.C.: Radical perineal prostatectomy for clinical stage B2 carcinoma

- ma of the prostate. *J. Urol.* 217: 704-708, 1982.
- 4) **Schroder, F.H., Hermanek, P., Fair, W.R., Gospadorowich, Pavone-Maculoso, M.:** The TNM classification of prostate carcinoma. *Prostate* 1992, Suppl 4: 129-138.
  - 5) **Lee, F., Littrup, P.J., Torp-Pedersen, S.D., et al.:** Prostate cancer: Comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology*, 168: 389-394, 1988.
  - 6) **Mc Sherry, S.A., Levy, F., Schibler, M.L., Keefe, B., et al.:** Preoperative prediction of pathological tumor volume and stage in clinically localized prostate cancer: Comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J.Urol.*, 146: 85-89, 1991.
  - 7) **Epstein, J.I., Carmichael, M., Partin, A.W., Walsh, P.C.:** Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinoma of the prostate with 5 years of follow up. *J.Urol.*, 149: 1478-1481, 1993.
  - 8) **Stamey, T.A., Viller, A.A., Mc Neal, J.E., et al.:** Positive surgical margins at radical prostatectomy: Importance of the apical dissection. *J.Urol.*, 143: 1166-1173, 1990.
  - 9) **Catalona, W.J., Bigg, S.W.:** Nerve sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J.Urol.*, 143: 538-544, 1990.
  - 10) **Rosen, M.A., Goldstone, L., Lapin, S., et al.:** Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J.Urol.*, 148: 331-337, 1992.
  - 11) **Oosterling, J.E., Chan, D.W., Epstein, J.I., et al.:** Prostate-specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J.Urol.* 139: 766, 1988.
  - 12) **Partin, A.W., Carter, H.b., Chan, D.W., et al.:** Prostate-specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J.Urol.* 143: 747-752, 1980.
  - 13) **Ercole, C.J., Lange, P.H., Mathiesen, M., et al.:** Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J.Urol.*, 138: 1181, 1987.
  - 14) **Hudson, M., Bahnson, R.R., Catalona, W.J.:** Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J.Urol.*, 142: 1011, 1989.
  - 15) **Kleer, E., Larson-Keller, J.J., Zincke, H., et al.:** Ability of preoperative serum prostate specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. *Urology* 41: 207, 1993.
  - 16) **Winkler, H.Z., Rainwater, L.M., Myers, R.P., et al.:** Prognostic significance of DNA ploidy in stage C and D1 prostate cancer. *J.Urol.* 139: 337, 1988.