

**PREOPERATİF SERUM PROSTAT  
SPESİFİK ANTİJEN DÜZEYİ İLE BİYOPSİ GLEASON SKORU  
KOMBİNASYONUNUN PROSTAT KANSERİNDE LENF NOD METASTAZ  
RİSKİNİ ÖNCEDEN BELİRLEMEDE YARARI**

**UTILITY OF PREOPERATIVE SERUM PROSTATE  
SPECIFIC ANTIGEN CONCENTRATION AND BIOPSY GLEASON SCORE  
IN PREDICTING RISK OF LYMPH NODE METASTASES IN PROSTATE CANCER**

VATANDAŞLAR, F., SEZGİN, S., FİLİZEL, F., KAZANCI, G., GÜLER, S.

**ÖZET**

**Amaç:** Prostat kanserinde preoperatif evrelendirme sıklıkla yanıltıcıdır. Biz klinik lokalize prostat kanserli hastalarda preoperatif serum prostat-spesifik antijen (PSA) düzeyi ile biyopsi Gleason skoru kombinasyonunun lenf nod metastaz riskini önceden belirlemedeki yararını araştırdık.

**Materyal ve Metod:** Klinik lokalize prostat kanserli 10 hastanın (9 radikal prostatektomili, 1 laparoskopik lenf nod diseksiyonlu) dosya kayıtları incelendi. Preoperatif serum PSA düzeyi ile biyopsi materyeli Gleason skorunun metastazlara ait yalancı negatiflik oranları ayrı ayrı ve birlikte belirlendi. Ayrıca kesin patolojik (rezeksiyon materyelinin) Gleason skor bazında lenf nodlarının durumu tesbit edilerek sonuçlar karşılaştırıldı.

**Bulgular ve Sonuç:** Bu çalışmada biyopsi Gleason skorunu yalnız başına veya preoperatif PSA kombinasyonu ile lenf nod metastazlarını önceden belirlemede yararlı bulmadık. Buna karşılık preoperatif PSA yalnız başına yüksek tahmin gücüne sahipti. Metastazlara ait yalancı negatiflik oranı PSA  $\leq$  10 ng/ml için %0 (0/3) yüksek PSA  $\geq$  10.1 ng/ml için %85.7 (6/7) idi. Diğer taraftan kesin patolojik Gleason skoru ile metastaz arasında iyi bir korelasyon vardı. Gleason skoru  $\leq$  5 için lenf nod pozitifliği oranı % 0 (0/3) iken Gleason skoru  $\geq$  6 için %85.7 (6/7) idi. Sonuçlar arasında bu tutarsızlık hastaların çoğunda biyopsi Gleason skorunun olduğundan daha düşük tahmin edilmesinden idi.

Sonuç olarak biyopsi Gleason skorunun metastaz araştırmasında kullanılmasında düşünülürken biyopsi materyelinin derecelendirme yanılgılarının tahmin sonuçlarını etkileyebileceği akla getirilmelidir.

**SUMMARY**

**Objective:** Preoperative staging in prostatic carcinoma is often misleading. We investigated the

**ANAHTAR KELİMELER:** Prostat kanseri, Gleason skor, Preoperatif PSA.

**KEY WORDS:** Prostate cancer, Gleason score, Preoperative PSA.

predictive value of the risk of lymph node metastases by combining Gleason scoring of prostatic biopsy specimens with preoperative serum prostate-specific antigen (PSA) in clinically localised prostatic cancer patients.

**Material and Methods:** Medical records of 10 patients with clinically localised prostatic cancer (of 9 radical prostatectomised, 1 laparoscopic lymph node dissection) were reviewed retrospectively using preoperative serum PSA levels with biopsy specimen Gleason score. The rates of false negativity were evaluated singly or in combination. In addition based on final pathological Gleason score the conditions of lymph nodes were assessed and the results were compared.

**Results and Conclusion:** In this study we were not able to demonstrate any predictive value of biopsy Gleason score individually or in combination with PSA in detection of lymph node metastases. Contrary to this, for preoperative PSA per se was having a highly predictive value. The rates of false negativity for PSA  $\leq 10$  ng/ml and  $> 10.1$  ng/ml were 0% (0/3) and 85.7% (6/7) respectively. On the other hand there was a good correlation between final pathological Gleason grading and metastatic findings. The rates of positive lymph node for Gleason score  $\leq 5$  and  $\geq 6$  were 0% and 85.7% respectively. In majority of the patients discordance of results was closely related to the under estimation of biopsy Gleason grading.

In conclusion, if biopsy Gleason grading is used to predict metastases; it should be kept in mind that grading errors of the biopsy materials may affect the results.

## GİRİŞ

Klinik lokalize prostat kanserinde tümör ameliyat sırasında prostata sınırlı kalmışsa radikal prostatektomi en etkin tedavi şeklidir (1). Ancak mevcut preoperatif evrelendirme yöntemlerine rağmen ameliyatta bu hastaların üçte birinden fazlasında hastalık prostat dışına yayılım gösterdiğinden bunlarda radikal prostatektominin yalnız başına küratif değeri yoktur (2). Özellikle pelvik lenf nodlarında tümör invazyonu tesbit edilmişse hastalığın prognozu üzerinde önemli bir engel teşkil eder (3). Bu sebepten mevcut evrelendirme tekniklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bazı araştırmacılar düşük dereceli (Grade) kanserlerin metastaz yapma olasılığının daha az olduğunu ve tümör derecesi ile preoperatif PSA düzeyinin birlikte kullanılması halinde lenf nodlarının durumunun önceden daha doğru bir şekilde belirlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (4,5). Bu bilgiler bazında biz klinik lokalize prostat kanserli bir grup hastada biyopsi Gleason skoru ile preoperatif serum PSA düzeyinin kobinasyonun lenf nod metastaz riskinin önceden belirlenmesindeki yararını araştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya alınan yaşları 53-72 olan (Ort. yaş: 63.7) klinik lokalize prostat kanserli 10 hastanın dosya kayıtları incelendi.

Hastaların preoperatif evrelendirmesinde dijital rektal muayene (DRM), perineal biyopsi materyelinden tümörün derecelendirilmesi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi kullanılmıştır. Serum PSA ölçümü metastaz markeri olarak güvenilirliği tartışmalı olduğu için preoperatif evrelendirmede kullanılmamıştır. Hastaların 9'unda radikal prostatektomi ve 1 hastaya da laparoskopik lenf nod diseksiyonu yapılmıştı. Whitmore-Jewett klinik evrelendirmesine göre 6'sı B (Prostat kapsülünü aşmamış palpabl nodül), 2'si C (Prostat kapsülünü aşmış palpabl nodül fakat klinik olarak metastaz bulgusu yok) evresindeydi. Serum PSA düzeylerinin tayini için RIA yöntemi ile monoklonal antikor ölçümü (Hybritech Tandem) kullanıldı. Normal referans değeri 0.0-4.0 ng/ml'dir. Değerlendirme için biyopsi öncesi PSA ölçümleri kullanıldı. Bütün biyopsi spesimenleri Gleason sistemine göre değerlendirildi. Bu da her tümör için baskın iki Gle-

ason derece toplamından elde edildi. Gleason derece sisteminde 5 derece bulunduğu için skor 2-10 arasındadır (6). Diferansiyasyon derecesine göre tümörleri iyi (Gleason skoru  $\leq 5$ , grup I), orta ve kötü (Gleason skoru  $\geq 6$ , grup II) olmak üzere ayırarak analizleri yapıldı. Gruplarda metastaza ait yalancı negatiflik oranları PSA  $\leq 10$  ng/ml ve PSA  $> 10.1$  ng/ml eşik değerlerinde belirlendi. Ayrıca kesin patolojik sonuçlara göre Gleason skoru ile lenf nod metastazları arasındaki ilişki değerlendirildi. Daha sonra sonuçlar karşılaştırıldı.

### BULGULAR

Kesin patolojik verilere göre pelvik lenf nod diseksiyonu yapılan 10 hastanın 6'sında (%60) lenf nodlarında metastaz bulunmuştu. Lenf nod tutulumu 3 hastada birden fazla, kalan üçünde tek olup metastatik lezyonlar hepsinde mikroskopik boyutlarda idi.

Hastaların preoperatif PSA değerleri 2.2-51.5 ng/ml olup ortalaması 23.9 ng/ml bulundu.

Patolojik Gleason skor dağılımı 2-9 arasında olup ortalaması 5.9'du. Bunların %50'sinde Gleason skoru yüksek olup 7-9 arasında bulundu. Gleason derecelendirme puanları karşılaştırıldığında 10 hastanın 6'sında biyopsi Gleason skoru kesin patolojik Gleason skorundan 1-4 puan daha düşük bulundu. Skorlar arasında büyük farklılık

nedeniyle biyopsi Gleason skorunun lenf nod metastazını önceden belirleyici değeri gösterilemedi. Tersine biyopsi Gleason skoru  $\leq 5$  iken daha çok lenf nod metastazı göstermesi gibi paradoks bir durum ortaya çıkmıştı. Diğer taraftan preoperatif serum PSA yalnız başına lenf nod metastazını önceden belirlemede yüksek tahmin gücüne sahip bulundu. Metastazlara ait yalancı negatiflik oranı PSA  $\leq 10$  ng/ml düzeyi için %0 (0/3) yüksek PSA  $> 10.1$  ng/ml düzeyi için %85.7 (6/7) idi (Tablo 1). Bir başka deyişle pozitif lenf nodlu hastaların hepsi preoperatif PSA değeri 10.1 ng/ml veya daha yüksek olan hastalardı. Halbuki kesin patolojik Gleason skoru ile lenf nod metastazları arasında preoperatif PSA örneğinde olduğu gibi iyi bir korelasyon mevcuttu. Buna göre Gleason skoru  $\leq 5$  ise preoperatif PSA  $\leq 10$  ng/ml değeri için hiçbir hastada lenf nod metastazı yoktu (0/3). Buna karşılık Gleason skoru  $\geq 6$  ise yüksek preoperatif PSA  $> 10.1$  ng/ml değeri için pozitif lenf nod oranı %85.7 (6/7) idi (Tablo 2).

### TARTIŞMA

Bugün klinik lokalize prostat kanserinde preoperatif evrelendirmede dijital rektal muayene (DRM), bilgisayarlı tomografi (BT), transrektal ultrasonografi (TRUS) ve tümör marker'i olarak PSA sıklıkla birlikte kullanılmaktadır. Ancak bunlar hastalığın kesin patolojik bulgularını önceden belirlemede zayıf kalmaktadır. Diğer taraf-

**Tablo I:** Biyopsi Gleason skoru ve preoperatif PSA düzeylerine göre pozitif lenf nodlu hastalar.

Grup	Gleason skoru	PSA (ng/ml)		Toplam (%)
		0-10	> 10.1	
I	$\leq 5$	0/3	4/4	4/7 (57.1)
II	$\geq 6$	-	2/3	2/3 (66.6)
Toplam (%)		0/3 (0)	6/7 (85.7)	6/10 (60)

**Tablo II:** Kesin patolojik Gleason skoru ve preoperatif PSA düzeylerine göre pozitif lenf nodlu hastalar.

Grup	Gleason skoru	PSA (ng/ml)		Toplam (%)
		0-10	> 10.1	
I	$\leq 5$	0/3	-	0/3 (0)
II	$\geq 6$	-	6/7	6/7 (85.7)
Toplam (%)		0/3 (0)	6/7 (85.7)	6/10 (60)

tan lenf nodlarının durumunun önceden bilinmesi primer tümörün tedavi şekline karar vermede önemli bir faktördür. Hasta serimizde lenf nod pozitiflik oranını biraz abartılı olarak (%60) yüksek bulduk. Bize göre bunun nedeni hasta sayısının az olmasının yanısıra seçilen hastaların %50'sinin tesadüfi olarak tümör evresi ve Gleason skorunun yüksek olmasındandı.

Bugün lenf nodlarının durumunu tayin için en güvenilir metod evrelendirme pelvik diseksiyonudur. Ancak lenfadenektomi invaziv bir işlem olup, tedavi değeri de yoktur (7). Lenf nodlarında metastaz bulunup bulunmadığı preoperatif olarak yüksek doğruluk oranı ile bilinebilirse lenf nod diseksiyonundan vazgeçilebilir veya daha az invaziv tedaviler planlanabilir.

Metastazda marker olarak sıklıkla kullanılan PSA'nın güvenilirliği ise tartışmalıdır. Genel kural olarak PSA 4.0 ng/ml'den az olan erkeklerin %70-80'inde ameliyat sırasında tümör prostata sınırlı, PSA 10 ng/ml'den fazla olanların %50'den fazlasında kapsül penetrasyonu, PSA 50 ng/ml'den fazla olanların çoğunda lenf nod pozitifliği bulunur (8,9). Bazıları PSA'nın yalnız başına lenf nod metastazını önceden belirlemede güvenilir bulmazken (4), başkaları PSA'nın pelvik lenf nod metastazını en iyi tahmin ettirici olduğunu bildirmişlerdir (10).

Biz çalışmamızda preoperatif PSA'nın konservatif eşik değerler kullanımıyla lenf nod metastazlarını önceden belirlemede yalnız başına yüksek tahmin değerine sahip olduğunu bulduk. Preoperatif PSA 10 ng/ml veya altında ise lenf nod pozitiflik oranı %0 (0/3) iken PSA 10 ng/ml'nin üstünde bu oran %85.5 idi.

Yakın zamanda yapılan araştırmalar biyopsi materyelinin Gleason değerlendirmesinin lenf nod metastazı bulguları arasında önemli sayılabilecek bir korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir. Oesterling ve arkadaşlarının hasta serisinde Gleason skoru  $\leq 5$  olan hastaların yalnız %4'ünde lenf nod tutulumu mevcuttu (11). Buna karşılık yüksek Gleason skorlu (8-10) klinik lokalize prostat kanserli hastalarda lenf nodlarında pozitiflik oranının %40'a kadar çıktığı bildirilmiştir (12). Ancak biyopsi materyelinin Gleason derecelendirmesinin yanıltıcı olabileceği gözardı edilmemelidir. Narayan ve arkadaşları preoperatif Gleason skoru  $\leq 5$  olan hastaların %18'inde kesin

patolojik Gleason skoruna göre iki veya daha fazla puanlık bir düşüklük saptamışlardır. Aynı araştırmacılar biyopsi Gleason derecelendirme yanılığını azaltmak için örnekte görülen en yüksek derecenin esas alınmasını önermişlerdir (5).

Bizim çalışmamızda hastaların çoğunda biyopsi Gleason skorlarında kesin patolojik Gleason skorlarına göre 2-4 puanlık düşüklük tesbit ettik. Halbuki patolojik Gleason skoru ile lenf nodlarının durumu arasında iyi bir korelasyon mevcuttu. Histolojik skorlar arasında bu farklılık niçin biyolojik Gleason derecesi ile lenf nod metastaz bulgusu arasında bir korelasyon bulamadığımızı açıklar. Biyopsi materyelinin derecelendirme yanılığının preoperatif PSA değerleri ile kombine edilerek dengelenebileceğini ve bu şekilde lenf nod metastazının tahmin gücünü artırabileceği bildirilmiştir (5,10). Örneğin Narayan ve arkadaşlarının hasta serisinde preoperatif PSA 10 ng/ml eşik değerinde Gleason skoru  $\leq 6$  için yalnızca negatiflik oranı %3'den az bulunmuştur. Bu oran kullanıldığında hastaların %42'sinin kabul edilen bir riskle lenadenektomiye gerek kalmadan doğru bir şekilde evrelendirilebileceği gösterilmiştir. Bu oran bizim küçük hasta serimizde patolojik Gleason skoru kullanıldığında aynı eşik değerlerde bulduğumuz %0'lık yalnızca negatiflik oranı ile uyumludur. Bizim hasta grubunda biyopsi Gleason derecelendirmesinin beklenildiğinden daha düşük çıkmasının sebebi tam açık değildir. Bu durum biyopsi alımındaki teknik yetersizlikten ileri gelebileceği gibi tümör dokusunun heterojen yapısından da kaynaklanmış olabilir.

## SONUÇ

Sonuç olarak biyopsi Gleason skorunun metastaz araştırmasında kullanılması düşünüldüğünde biyopsi materyelinin derecelendirme yanılığının tahmin sonuçlarını etkileyebileceği akla getirilmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1) Morton, R.A., Steiner, M.S. and Walsh, P.C.: Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim report. J. Urol., 145: 1197-1991.
- 2) Partin, A.W., Yoo, J., Carter, H.B., Pearson, J.D., Chan, D.W., Epstein, J.I. and Walsh, P.C.: The

- use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J. Urol.* 150: 110, 1993.
- 3) **Scardino, P.T.:** Early detection of prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.* 16: 635, 1989.
  - 4) **Fournier, G.R.Jr. and Narayan, P.:** Reevaluation of the need for pelvic lymphadenectomy in low grade prostate cancer. *Br. J.Urol.* 72: 484, 1993.
  - 5) **Narayan, P., Wolf, Jr.J.S., Fournier, G., Jacob, G., Gajendran, V., Nicolaisen, G., Leiclich, R., Palmer, K., Lo, R. and Freiha, F.:** Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology* 44: 519, 1994.
  - 6) **Stamey, T.A., Mc Neal, J.E.:** Adenocarcinoma of the prostate in: *Campbell's Urology*. Edited by P.C. Walsh, A.B. Retik, T.A. Stamey, E.D. Vaughan Jr. 6th Edit W.B. Saunders Co. Vol. 2, chapt. 29, pp. 1159-1221, 1992.
  - 7) **Gervasi, L.A., Mata, J., Bosley, J.D., Wilbanks, J.H., Seale, Hawkins, C., Carlton, C.E. Jr. and Scardino, P.T.:** Prognostic significance of lymph node metastases in prostate cancer, *J. Urol.* 142: 332, 1989.
  - 8) **Partin, A.W., Carter, H.B., Chan, D.W., Epstein, J.I., Oesterling, J.E., Rock, R.C., Weber, J.P. and Walsh, P.C.:** Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation tumor volume and benign hyperplasia, *J. Urol.* 143: 747, 1990.
  - 9) **Kleer, E., Larson-Keller, J.J., Zincke, H. and Oesterling, J.E.:** Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA polidy. Influence of clinical stage and tumor grade. *Urology* 41: 207, 1993.
  - 10) **Bluestein, D.L., Bostwick, D.G., Erik, J., Bergstralh, G.J. and Oesterling, J.E.:** Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer, *J. Urol.* 151: 1315, 1994.
  - 11) **Oesterling, J.E., Brendler, C.B., Epstein, J.I., Kimball, A.W.Jr. and Walsh, P.C.:** Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 138: 92, 1987.
  - 12) **Partin, A.W., Lee, B.R., Carmichael, M. et al.:** Radical prostatectomy for high grade disease: A Reevaluation. *J. Urol.* 151: 1583, 1994.

## EDİTÖRÜN YORUMU

Bu çalışmayı okuyunca benim çıkardığım sonuç ve bence yazının sonuçlarının yorumu preoperatif PSA değerinin hiçbir ek parametreye gerek olmadan fevkalade olarak lenf metastazını belirliyor olmasıdır. Preoperatif PSA $\geq$ 10 ng/ml ise % 85.7 oranında PSA $\geq$ 10 ng/ml ve Gleason  $\geq$ 6 olanlarda n yine % 85.7 oranında lenf nodu pozitivliği saptanmaktadır. Diğer bir deyişle histolojik grade önemli derecede bir katkıda bulunmamaktadır. Kesin patolojinin düşük gradeli hastalarda lenf nodu pozitivliğinin % 0'a indirdiği görülmektedir. Ancak bu gruptaki 3 hastanın PSA değerleri ile lenf nodu durumunu tahmin etmeğe çalışırsak yine % 0 bulmaktayız. Yine histolojik grade bu grupta da ek fayda getirmemektedir. Bu kısıtlı seride preoperatif PSA 10 ng/ml altı ve üstü olarak alındığında lenf nodunu belirlemektedir. Daha güvenilir değerler için geniş serilere ihtiyaç vardır.

Prof. Dr. Haluk Özen  
Hacettepe Tıp Fak. Üroloji A.B.D.