

RADİKAL PROSTATEKTOMİ ÖNCESİ KLİNİK EVRE, PSA VE GLEASON SKORUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ

THE PROGNOSTIC VALUE OF PSA, BIOPSY GLEASON SCORE AND CLINICAL STAGE IN PATIENTS TREATED WITH RADICAL PROSTATECTOMY

ADAYENER C., KARADEMİR K., ŞENKUL T., BAYKAL K., İŞERİ C., ERDEN D.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Organa sınırlı prostat kanserli olgularda radikal prostatektomi, hastayı tamamen kansersiz bırakma avantajı nedeniyle ilk seçilen tedavi şeklidir. Ancak cerrahi sonrasında olguların yarıya yakınında ekstraprostatik yayılım ve uzun takiplerde %40'lara varan nüks oranları bildirilmektedir. Çalışmanın amacı klinik evre, preoperatif PSA düzeyi ve ameliyat öncesi biyopsi Gleason skorunun nüks ile olan ilişkisinin saptanması ve prognozda risk faktörü olarak değerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla 1991-2000 yılları arasında yaş ortalaması 64 olan toplam 70 radikal prostatektomili olgu araştırıldı. Ortalama 57 ay takip edilen olgularda sağ kalım oranı %93 (65/70) ve hastalıksız sağ kalım oranı %73 (51/70) olarak tespit edildi. Olguların preoperatif PSA ortalamaları 17.8 ng/ml idi. Hastalar klinik evrelerine göre T1: 12 olgu, T2a: 51 olgu ve T2b: 7 olgu idiler (2000 TNM sınıflamasına göre). Ameliyat öncesi biyopsi Gleason skorlarına göre 2-4 arası 28, 5-6 arası 34 ve 7-10 arası 8 olgu mevcut idi.

Ameliyat öncesi biyopsi Gleason skoru 2-4 arası olgularda %14, 5-6 arası olgularda %35 ve 7-10 arası olgularda %50 oranında PSA progresyonu saptandı. Klinik evrelerine göre cT1 12 olgu %25 oranında, cT2a 51 olgu %27 oranında ve cT2b 7 olgu %28 oranında progresyon gösterdi. Olgular ameliyat öncesi PSA değerlerine göre değerlendirildiğinde 0-9.9 ng/ml arası olguların %5'i, 10-19.9 ng/ml arası olguların %26'sı ve 20 ng/ml ve üzeri olan olguların %48'inin progresyon gösterdiği saptandı.

Sonuç olarak ameliyat öncesi PSA değerinin hastalığın nüksü ile yakın ilişkisi nedeniyle en iyi prognostik faktör olduğu, biyopsi Gleason skoru ile rekürrens yakın ilişkili olduğu ancak %43 oranında düşük derecelendirme yapıldığı ve cerrahi tedavi uygulanan olgularda klinik evrenin rekürrens ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, PSA, nüks

ABSTRACT

Radical prostatectomy is the first choice treatment in organ confined prostate cancer with the advantage of ultimate cure. Almost half of cases have extraprostatic disease at pathologic evaluation and long-term follow up of 40% of cases display biochemical recurrence. The purpose of our study was to determine the relation between preoperative PSA, biopsy Gleason scores and the clinical stage with the recurrence of the disease after surgery. We have retrospectively evaluated 70 cases having undergone radical prostatectomy in our clinic between 1991 and 2000. The progression free survival rate was 73% and overall survival rate was 93% at a median follow up of 57 months. The mean preoperative PSA level was 17.8 ng/ml. There were 12 cases with a clinical stage of T1, 51 with T2a and 7 cases with T2b. There were 28, 34 and 8 cases for preoperative biopsy Gleason scores of 2-4, 5-6 and 7-10 respectively.

The PSA progression rate was 14%, 35% and 50% in cases with preoperative biopsy Gleason scores of 2-4, 5-6 and 7-10 respectively. The progression rate was 25% in 12 cases with cT1, 27% in 51 cases with cT2a and 28% in 7 cases with cT2b. The progression rates of the cases with preoperative PSA values of 0-9.9 ng/ml, 10-19.9 ng/ml and above 20 ng/ml were 5%, 26% and 48% respectively.

Clinical stage was not correlated with the progression rate, but the preoperative PSA level was found to be the best prognostic factor. Although a 43% downgrading was detected when comparing biopsy and specimen Gleason scores, these scores were still found to be correlated with the progression rates.

Key Words: Prostatic cancer, PSA, recurrence

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebep olan kanserdir ve her geçen yıl yeni olgu sayısı giderek artmaktadır¹. Hastalığın görülme oranı 1984'te 84/100.000 iken 1992'de 190/100.000

olmuştur². Son yirmi yılda prostat spesifik antijenin tanı amaçlı yaygın kullanımı ile prostat kanserini semptom vermeden önce erken evrede yakalama oranı artmıştır^{3,4}. Yeni istatistikler prostat kanseri nedenli ölümlerin oranında azalma olduğu şeklindedir².

Genç hastalarda lokalize hastalığın tedavisinde radikal prostatektomi, hastaları tamamen kansersiz bırakma şansı ve yeni tekniklerin kullanımı sonrası komplikasyonlarının azlığı ile ilk düşünülen tedavi şeklidir. Bununla birlikte çok merkezli çalışmalarda klinik olarak lokalize tanısı konan olguların yarısından fazlasının gerçekte organa sınırlı olmadığı saptanmış⁵ ve geniş serili bir diğer araştırmada cerrahi esnasında gerçekten organa sınırlı olguların oranının %37 olduğu belirtilmiştir⁶. Yine radikal prostatektomi sonrası uzun süreli takiplerde %20-50 oranında nüks bildirilmiştir.

Gerçek organa sınırlı prostat kanserli olguları daha iyi belirleyebilmek ve cerrahi için hastaları seçebilmek için görüntüleme yöntemleri yetersizdir. Doğru klinik evre ve nüks riski yüksek hastaların belirlenmesi için preoperatif PSA ve biyopsi Gleason skoru gibi bulguların iyi değerlendirilmeleri gerekmektedir. Biz çalışmamızda radikal prostatektomi sonrası hastalığın nüksü ile preoperatif PSA, preoperatif biyopsi Gleason skoru ve klinik evre arasındaki ilişkiyi, dolayısı ile hastalığın prognozunu ameliyat öncesi öngörülebilirliğini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

1991-2000 yılları arasında yaş ortalaması 64 olan toplam 70 olgu çalışmaya alındı. Olguların ameliyat öncesi PSA, ameliyat öncesi biyopsi ve patolojik spesimen Gleason skorları ve klinik ve patolojik evreleri tek tek değerlendirildi. Olgular ameliyat öncesi PSA değerlerine göre 0-9.9 ng/ml arası 20, 10-19.9 ng/ml arası 27 olgu ve 20 ng/ml ve üstü olan 23 olgu olarak 3 gruba ayrıldılar. Olgu başına ortalama 5.8 kadrın biyopsi alınmış olup olguların 56'sından 6 kadrın sistematik, 10'undan 4 kadrın, birinden 8 kadrın ve birinden 12 kadrın biyopsi alınmıştı. 2 olguya ise TUR Prostat patoloji sonuçları ile tanı konmuştu. Ameliyat öncesi biyopsi Gleason skorlarına göre olgular 2-4, 5-6 ve 7-10 arası olacak şekilde üç grupta değerlendirildi. PSA değerleri ameliyat sonrası takip esnasında herhangi bir zamanda üst üste iki kez 0.4 ng/ml ve üzeri ölçülen olgular nüks (+) olarak değerlendirildiler. Ortalama 57 ay takip edilen olgularda sağ kalım %93 (65/70) ve hastalıksız sağ kalım %73 (51/70) olarak tespit edildi. Gleason skorları 2-4, 5-6 ve 7-10 olarak değerlendirildiğinde sırasıyla 28, 34 ve 8

olgu idi. Hastalar klinik evrelerine göre T1: 12 olgu, T2a: 51 olgu ve T2b: 7 olgu idiler. Olguların preoperatif PSA değerleri, preoperatif biyopsi Gleason skorları ve klinik evreleri ile biyokimyasal nüks oranları arasındaki ilişki Ki-kare testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Ameliyat öncesi biyopsi Gleason skoru 2-4 arası olan olgularda %14 (28 olgunun 4'ünde ortalama 42 ayda), 5-6 arası olan olgularda %35 (34 olgunun 11'inde ortalama 14 ayda) ve 7-10 arası olan olgularda %50 (8 olgunun 4'ünde ortalama 20 ayda) oranında PSA progresyonu saptandı (Tablo 1). RRP öncesi biyopsi Gleason skorları ve biyokimyasal nüks oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p = 0.05).

	Olgu sayısı	Progresyon sayısı	% oranı
Gleason skoru 2- 4	28	4	% 14
Gleason skoru 5-6	34	11	% 35
Gleason skoru 7-10	8	4	% 50
			p = 0.05
Klinik evre T1	12	3	% 25
Klinik evre T2a	51	14	% 27
Klinik evre T2b	7	2	% 28
			p = 0.981
PSA 0 – 9.9 ng/ml	20	1	% 5
PSA 10-19.9 ng/ml	27	7	% 26
PSA 20 ng/ml ve üzeri	23	11	% 48
			p < 0.01

Tablo 1. Ameliyat öncesi biyopsi Gleason skoru, klinik evre ve preoperatif PSA değerlerine göre progresyon oranları

Patoloji spesimenlerindeki Gleason skorları değerlendirildiğinde, Gleason skoru 2-4 arası olan olgularda %18 (11 olgunun 2'sinde ortalama 42 ayda), 5-6 arası olan olgularda %24 (41 olgunun 10'unda ortalama 15.5 ayda) ve Gleason skoru 7-10 arası olan olgularda %41 (17 olgunun 7'sinde ortalama 16 ayda) oranında PSA progresyonu saptandı.

Bununla birlikte ameliyat öncesi biyopsilerinde iyi differansiye olan 28 olgunun 13 ünün patoloji spesimeninde orta diferansiye, 4'ünde kötü diferansiye tümör saptandı. RRP öncesi biyopsilerinde orta diferansiye tümör tanısı konan 34 olgunun patolojilerinde 5 iyi, 10 kötü diferansiye tümör saptanırken, 8 kötü diferansiye biyop-

sili olgunun 3'ünde orta diferansiye tümör saptandı. Düşük derecelendirme yapılan 30 olgunun (30/70: %43) patoloji spesimenlerinde 8 olgunun Gleason skorunda 1, 16 olgunun 2, 4 olgunun 3, 1 olgunun 4 ve 1 olgunun ise 6 birim artış olduğu saptandı. 28 olgunun Gleason skoru aynı kalırken 4 olgunun 1 birim, 6 olgunun 2 birim ve 1 olgunun ise 3 birim düştüğü saptandı.

Çalışmamızda klinik evrelerine göre T1: 12 olgu, T2a: 51 olgu ve T2b: 7 olgu mevcuttu. Klinik evre T1 olgular %25 (12 olgunun 3'ü ortalama 20 ayda), T2a olgular %27 (51 olgunun 14'ü ortalama 18 ayda) ve T2b olgular %28 (7 olgunun 2'si ortalama 24 ayda) oranında progresyon gösterdi. Çalışmaya alınan olguların patolojik evreleri değerlendirildiğinde ameliyat öncesi toplam 21 olguda (%30) düşük evreleme yapıldığı görüldü. Klinik evre ile biyokimyasal nüks oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.981$).

Olgular ameliyat öncesi PSA'larına göre değerlendirildiğinde 0-9.9 ng/ml arası olgularda %5 (20 olgunun 1'i 8. ayda), 10-19.9 ng/ml arası olgularda %26 (27 olgunun 7'si ortalama 25 ayda) ve PSA değerleri 20 ng/ml ve üzeri olan olgularda %48 (23 olgunun 11'i ortalama 16. ayda) oranında progresyon tespit edildi. Olguların preoperatif PSA değerleri ve progresyon oranları arasında yakın bir ilişki olduğu ($p<0.01$) ve bu ilişkinin özellikle PSA değerinin 20 ng/ml'nin üzerinde olduğunda daha anlamlı olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Her ne kadar Walsh ve arkadaşları klinik evrenin ameliyat sonrası hastalığın nüksü ile yakın ilişkili olduğunu ve klinik evre arttıkça ameliyat sonrası PSA progresyonu oranının arttığını belirtse de, literatürde klinik evrenin progresyon için risk faktörü olarak kullanılamayacağını belirten çalışmalar da mevcuttur⁷. Bir çok çalışmada tanı esnasında düşük evreleme oranı %30'lar civarında bildirilmektedir. Feyaerts ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük evreleme oranını %37 oranında bildirmişlerdir⁸. Biz de çalışmamızda bu oranı %30 olarak saptadık. Klinik evre T2 olarak değerlendirilen 21 olgumuzun patolojik spesimenlerinde organa sınırlı olmadığını tespit ettik. Olgularımızın klinik evreleri ve rekürrens oranları arasında istatistiki an-

lamda bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeninin olgularımızın bir çoğunun klinik evre T2a olması ve evre T1 ve evre T2b olguların sayısal yetersizliği olduğunu düşünmekteyiz.

Gleason skorunun progresyon için kötü bir risk faktörü olduğunu bildiren bir çok çalışma mevcuttur. Soloway ve arkadaşları patoloji spesimeni Gleason skorunun 7 olması durumunda 5 yıllık hastaliksızlık oranının %60'lara 7'nin üzerindeki olgularda ise aynı oranın %45'lere düştüğünü rapor etmişlerdir. Yine bir çok çalışmada 15 yıllık uzun takipler sonrasında Gleason skorunun 7 ve üzeri olduğu durumda biyokimyasal rekürrensin belirgin olarak arttığı rapor edilmiştir^{9,10,11,12}. Biz çalışmamızda olgularımızın biyopsi Gleason skorlarını değerlendirdiğimizde Gleason skoru ile nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu saptadık. Biyopsi Gleason skoru 7 ve üzeri olan 17 olgunun 7'sinde (%41) nüks saptadık. Ancak biyopsi ile patoloji spesimeni Gleason skorları karşılaştırıldığında 30 olguda düşük derecelendirme yapıldığını tespit ettik (%43). Düşük derecelendirme yapılan olguların biyopsi Gleason skorlarının spesimen skorlarından ortalama 2 birim daha az olduğu görüldü.

Bir çalışmada preoperatif PSA değerinin progresyon için önemli bir risk faktörü olduğu ve PSA değerinin 10 ng/ml üzerinde olduğu durumda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranının %70'lere düştüğü bildirilmiştir. Literatürde hastaliksız sağ kalım oranının PSA değerinin 20 ve daha fazla olduğu durumda % 25'lere kadar düştüğünü rapor eden çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise progresyon oranları preoperatif PSA değeri 0-9.9 ng/ml olgular için %5, 10-19.9 ng/ml olgular için %26 ve 20 ve üzeri PSA değeri için %48 olarak saptandı.

SONUÇ

Radikal prostatektomi sonrası hastalığın prognozunu belirlemenmesi hastaların daha yakın takibi için gereklidir. Bu çalışmada preoperatif bulgulardan klinik evre, PSA ve Gleason skorunun prognostik değerleri araştırıldı. %30 olguda düşük evreleme yapıldığı görüldü. Bu oran literatür oranları ile uyumlu idi. Klinik evrenin hastalığın nüksü ile ilişkili olmadığı saptandı.

Ameliyat öncesi biyopsi Gleason skorunun hastalığın nüksü ile ilişkili olduğu ancak biyopsi ve patoloji spesimenlerindeki Gleason skorları karşılaştırıldığında %43 oranında düşük derecelendirme yapıldığı saptandı.

Radikal prostatektomi sonrası hastalığın prognozunu belirlenmesinde en değerli prognostik faktörün PSA olduğu ve ameliyat öncesi PSA değeri 10-20 ng/ml arası olan olguların ¼'ünden fazlasının, >20 PSA değerine sahip olguların ise yarıya yakınının progresyon gösterdiği saptandı.

KAYNAKLAR

- 1- **Boring C, Squires T, Tang T, Montgomery S:** Cancer statistics 1994. *Cancer J. Clin*, 44: 7-26, 1994
- 2- **Partin A, Feneley M:** Radical retropubic prostatectomy: Limitations in high-risk disease. *American Society of Clinical Oncology*. 36. Annual meeting May 19-23, p303-309, 2000
- 3- **Gann Ph, Hennekens CH., Stampfer MJ:** A prospective evaluation of plasma prostate specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA* 274: 289-294, 1995
- 4- **Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, et al:** Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 274: 1445-1449, 1995
- 5- **Pound CR, Partin A, Epstein JI, et al:** Prostate specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urologic Clinics of North America*. 24: 395-406, 1997.
- 6- **Partin A, Pound CR, Clemens JQ, et al:** Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: The Johns Hopkins Experience after ten years. *Urologic Clinics of North America* 20: 713-725, 1993
- 7- **Lerner SE, Blute ML, Zincke H:** Risk factors for progression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol May*, 14(2 Suppl 2) 12-20, 1996
- 8- **Feyaerts A, Delree A, Lorge F, Opsomer RJ, et al:** Recurrence following radical surgery for prostatic cancer. Analysis of clinical, biological and anatomo-pathological prognostic factors. *Acta Urol Belg Mar*, 65(1) 11-18, 1997
- 9- **Catalona WJ, Smith DJ:** Five-year tumor recurrence rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 152: 1837-1842, 1994
- 10- **Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, et al:** Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 154: 1818-1824, 1995
- 11- **Trapasso JG, DeKernion JB, Smith RB, et al:** The incidence and significance of detectable levels of serum PSA after radical prostatectomy. *J Urol* 152: 1821-1825, 1994
- 12- **Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al:** Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 152:1850-1857, 1994