

RADİKAL RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA KAPSÜL DIŞI YAYILIM, SEMİNAL VEZİKÜL TUTULUMU VE LENF NODU POZİTİFLİĞİ İÇİN ÖNEMLİ PREOPERATİF FAKTÖRLER

IMPORTANT PREOPERATIVE PROGNOSTIC FACTORS FOR EXTRACAPSULAR EXTENSION, SEMİNAL VESICLE INVASION AND LYMPH NODE INVOLVEMENT IN CASES WITH RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY

ÖZGÜR A., ÖNOL F.F., TÜRKERİ L.N.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Initial diagnostic evaluation may provide information about the extent of disease after radical retropubic prostatectomy (RRP). The aim of this study is to investigate the predictive value of various diagnostic studies in determining the extent of disease in radical retropubic prostatectomy specimens.

Material and Methods: A retrospective analysis was performed for 157 patients who underwent RRP for organ confined prostate cancer and whose follow-up data was accessible. The correlation of preoperative serum PSA level, local disease extension in TRUS, and Gleason score at TRUS biopsy specimen with postoperative extracapsular extension (EC), seminal vesicle invasion (SV), lymph node involvement (LN) and surgical margin status (SM) on RRP specimens were statistically analyzed.

Results: The mean preoperative serum PSA level of all patients was 11.8 (median 8.72) ng/ml. After the evaluation of RRP spesimens, 61 (39%) patients were found to have EC extension, 36 (%23) patients had SV invasion, 7 (0.5%) had LN involvement, and 53 (%34) had positive surgical margin(s). Comparing the preoperative TRUS findings and postoperative evaluation of RRP specimens, the sensitivity of TRUS in predicting the EC extension was 15.4% and specificity was 94.7%. Sensitivity of TRUS in predicting SV invasion was 12.9% and its specificity was 97.9%.

The median PSA level was 9 ng/ml. and median Gleason score in TRUS biopsy was 7 in patients with EC extension while median serum PSA level was 6.5 ng/ml ($p<0.05$) and median Gleason score was 6 ($p<0.05$) in patients without any EC extension. The median serum PSA level was 9.7 ng/ml and median Gleason score was 7.0 in patients with SV invasion while median serum PSA level was 5.4 ng/ml ($p<0.05$) and median Gleason score was 6 ($p<0.05$) in patients without SV invasion. The median PSA level was 15.1 ng/ml and Gleason score was 8.0 in patients with LN involvement while median PSA level was 8.6 ng/ml ($p<0.05$) and median Gleason score was 6 ($p<0.05$) in patients without LN involvement. The median PSA level was 14.7 ng/ml and Gleason score was 7.0 in patients with positive SM while median PSA level was 14.2 ng/ml ($p<0.05$) and median Gleason score was 6 ($p<0.05$) in patients without positive SM.

Conclusions: Gleason score and serum PSA level appears to be the most important predictive factors for extraprostatic disease in RRP specimens.

Key Words: Prostate neoplasms, Gleason, PSA

ÖZET

Radikal retropubik prostatektomi (RRP) olgularında prostat kanseri için kullanılan tanısal tetkiklerin sonuçları klinisyene operasyon sonrası hastalığın durumu ve yaygınlığı hakkında bilgi verebilmektedir. Bu çalışmanın amacı RRP'li olgularda operasyon öncesi yapılan tetkiklerin hastalığın yaygınlık derecesini göstermedeki öngörü değerini saptamaktır.

Klinik olarak organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle RRP operasyonu geçiren ve izlemlerinde yeterli bilgi saptanabilen 157 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların operasyon öncesi serum PSA değeri, transrektal ultrasonografide (TRUS) saptanan lokal yayılım derecesi ve TRUS biyopsi sonrası elde edilen Gleason skoru ile postoperatif patolojik inceleme sonucu saptanan ekstrakapsüler yayılım (EK), seminal vezikül invazyonu (SV), lenf nodu tutulumu (LN) ve cerrahi sınır (CS) pozitifliği bulgularının ilişkisi araştırıldı.

Hastaların operasyon öncesi serum PSA değeri ortalama (mean) 11,8 (ortanca 8,7) ng/ml. olarak saptandı. RRP sonrası yapılan patolojik incelemede 61 (%39) hastada EK yayılım, 36 (%23) hastada SV tutulumu, 7 (%0,5) hastada LN tutulumu ve 53 (%34) hastada CS pozitifliği saptandı.

Ameliyat sonrası patoloji bulguları ile TRUS bulgularının karşılaştırılmasında TRUS'un EK yayılımı saptamada duyarlılığı %15,4 ve özgüllüğü %94,7 olarak bulunurken SV tutulumunu saptamada duyarlılığı %12,9 ve özgüllüğü %97,9 olarak bulundu.

EK tutulum saptanan olguların ortalama serum PSA değeri 9 ng/ml. ve TRUS biyopside ortalama Gleason skoru 7 olarak saptanırken, EK tutulum saptanmayan olguların ortalama serum PSA değeri 6,5 ng/ml. ($p<0,05$) ve TRUS biyopside ortalama Gleason skoru 6 ($p<0,05$) olarak bulundu. SV tutulumu görülen olguların ortalama serum PSA değeri 9,7 ng/ml. ve ortalama Gleason skoru 7 olarak bulunurken, SV tutulumu görülmeyen hastaların ortalama serum PSA değeri 5,4 ng/ml. ($p<0,05$) ve ortalama Gleason skoru 6 ($p<0,05$) olarak saptandı. LN tutulumu olan hastaların ortalama serum PSA değeri 15,1 ng/ml ve ortalama Gleason skoru 8 iken, LN tutulumu olmayan grubun ortalama serum PSA değeri 8,6 ng/ml ($p<0,05$) ve ortalama Gleason skoru 6 ($p<0,05$) olarak gözlemlendi. CS pozitifliği (Tablo 4) saptanan olgularda da ortalama serum PSA değeri 14,7 ng/ml ve TRUS-biyopsi ortalama Gleason skoru 7 olarak saptanırken CS pozitifliği saptanmayan olgularda ortalama serum PSA değeri 14,2 ng/ml ($p<0,05$) ve TRUS-biyopsi ortalama Gleason skoru 6 ($p<0,05$) olarak bulundu.

RRP sonrası prostat dışı hastalığı öngörmede Gleason skoru ve serum PSA düzeyi en önemli parametre olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat neoplazmları, Gleason, PSA

GİRİŞ

Serum PSA testinin yaygın kullanımı ile saptanan erken dönem prostat kanserli hasta sayısı günümüzde belirgin olarak artış göstermiştir¹. Bu hasta grubundan seçilmiş olgularda RRP uygun bir tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir^{2,3}. Ancak operasyon geçiren hastaların yaklaşık 1/3'ünde (%24-42) histo-patolojik inceleme sonrasında cerrahi sınırda tümör hücresi varlığı rapor edilmektedir^{4,5} ve bu hastalar lokal ve sistemik ilerleyici hastalık açısından artmış risk taşımaktadırlar.

RRP olgularında prostat kanseri için operasyon öncesi kullanılan tanısal tetkiklerin sonuçları klinisyene operasyon sonrası hastalığın durumu ve yaygınlığı hakkında değerli bilgiler verebilmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda RRP yapılan hastalarda operasyon öncesi tetkiklerin hastalığın yaygınlık derecesini göstermedeki öngörü değerini saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 1992-2002 yılları arasında klinik olarak organa sınırlı prostat kanseri nedeniyle RRP operasyonu geçiren hastalardan izlemlerinde yeterli bilgi saptanabilen 157 tanesi geriye dönük olarak değerlendirmeye alınmıştır. Tüm hastalar operasyon öncesi anamnez, fizik muayene, serum PSA değeri, TRUS'da saptanan lokal yayılım derecesi, TRUS-Biyopsi Gleason skoru ile değerlendirilmiş ve bu bulgularla operasyon sonrası histo-patolojik inceleme sonucu elde edilen prostatik kapsül dışına yayılım, seminal vezikül

invazyonu, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği bulguları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Verilerin analizi SPSS istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve tek yönlü (univariate) analizler için t-testi, çok yönlü (multivariate) analizler için ise "logistic regression" testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan hasta grubunun yaş ortalama değeri 65 ve izlem süresi ortalama değeri 27 ay olarak saptanmıştır. Hastaların tanı öncesi serum PSA değeri 0.19 ile 150 ng/ml arasında değişmekteydi (Ortalama 11.8, ortalama 8.7).

Tüm hastalara RRP ve bilateral pelvik lenf adenektomi operasyonu uygulanmıştır. RRP sonrası alınan dokuların histo-patolojik incelemesi sonrasında 61 (%39) hastada ekstrakapsüler (EK) yayılım, 36 hastada (%23) seminal vezikül (SV) tutulumu, 7 hastada (%0,5) lenf nodu (LN) tutulumu ve 53 (%34) hastada cerrahi sınır (CS) pozitifliği saptanmıştır. Postoperatif patoloji bulguları ile TRUS bulgularının karşılaştırılmasında TRUS'un EK yayılımı saptamada duyarlılığı %15,4, özgüllüğü %94,7 ve pozitif kestirim değeri %66 olarak bulunurken, SV tutulumunu saptamada duyarlılığı %12,9, özgüllüğü %97,9 ve pozitif kestirim değeri %66 olarak bulundu.

EK yayılım (Tablo 1) saptanan olguların ortalama serum PSA değeri 9 ng/ml ve TRUS-biyopsi ortalama Gleason skoru 7 olarak saptanırken EK yayılımı saptanmayan olgularda ortalama serum PSA değeri 6,5 ng/ml ($p<0,05$) ve TRUS-bi-

yopsi ortanca Gleason skoru 6 ($p<0.05$) olarak bulundu.

SV tutulumu (Tablo 2) olan hastaların ortanca serum PSA değeri 9 ng/ml ve TRUS-biyopsi ortanca Gleason skoru 7 olarak saptanırken, SV tutulumu olmayan olgularda ortanca serum PSA değeri 5,4 ng/ml ($p<0.05$) ve TRUS-biyopsi ortanca Gleason skoru 6 ($p<0.05$) olarak belirlendi.

LN pozitifliği (Tablo 3) olan hastalarda ise ortanca serum PSA değeri 15,1 ng/ml ve TRUS-biyopsi ortanca Gleason skoru 8 olarak saptanırken LN tutulumu bulunmayan olgularda ortanca serum PSA değeri 8,6 ng/ml ($p<0.05$) ve TRUS-biyopsi ortanca Gleason skoru 6 ($p<0.05$) olarak saptandı.

CS pozitifliği (Tablo 4) saptanan olgularda da ortanca serum PSA değeri 14,7 ng/ml ve TRUS-biyopsi ortanca Gleason skoru 7 olarak saptanırken, CS pozitifliği saptanmayan olgularda ortanca serum PSA değeri 14,2 ng/ml ($p<$

0.05) ve TRUS-biyopsi ortanca Gleason skoru 6 ($p<0.05$) olarak bulundu.

Yaş ve klinik evrenin ise EK yayılım, CS pozitifliği, LN ve SV tutulumu ile ilişkisi saptanmadı.

Serum PSA düzeylerini <4 ng/ml ve ≥ 4 ng/ml şeklinde iki grupta incelediğimizde PSA düzeyi ≥ 4 ng/ml olan grupta CS pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Serum PSA düzeyi ≥ 10 ng/ml olduğunda ise SV ve LN tutulumu da istatistiksel olarak anlamlı kazanmıştır ($p<0.05$). Serum PSA düzeylerine göre grupların istatistiksel değerlendirmeleri tablo 5'te daha detaylı olarak verilmiştir.

Biyopsi Gleason skoruna göre de 3 grupta incelenen hastalarda Gleason skoru 2-6 olan grupla Gleason skoru ≥ 7 olan grup arasında EK yayılım, SV tutulumu, CS pozitifliği ve LN tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Gleason skoru 7 ve >7 olan gruplar arasında ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 6).

			p değeri	
	Var	Yok	t-test	Logistic-regression
DRE anor.	59 (%40)	88 (%60)	0,009	0,011
PSA(ortanca)	9 ng /dl	6,5 ng /dl	NS	0,014
TRUS anor.	53 (%41)	75 (%59)	0,022	NS
TRUS biyopsi Gleason skoru (ortanca)	7	6	0,013	0,034
Pozitif biyop. Kor sayısı	58 (%38)	93 (%62)	0,06	NS

Tablo 1. Ek yayılım

			p değeri	
	Var	Yok	t-test	Logistic-regression
DRE anor.	39 (%26)	108 (%74)	0,009	0,001
PSA(ortanca)	9,7 ng /dl	5,4ng /dl	0,018	0,022
TRUS anor.	33 (%26)	95 (%74)	0,001	NS
TRUS biyopsi Gleason skoru (ortanca)	7	6	0,014	0,002
Pozitif biyop. Kor sayısı	58 (%38)	93 (%62)	NS	NS

Tablo 2. SV Tutulumu

			p değeri	
	Var	Yok	t-test	Logistic-regression
DRE anor.	7 (%5)	144 (%95)	NS	NS
PSA(ortanca)	15,1 ng /dl	8,6ng /dl	0,004	0,005
TRUS anor.	7 (%6)	120 (%94)	NS	NS
TRUS biyopsi Gleason skoru (ortanca)	8	6	0,001	0,003
Pozitif biyop. Kor sayısı	7 (%5)	144 (%95)	NS	NS

Tablo 3. LN Pozitifliği

	Var	Yok	p değeri	
			t-test	Logistic-regression
DRE anor.	51 (%35)	96 (%65)	NS	NS
PSA(ortanca)	14,7 ng /dl	14,2ng /dl	NS	0,006
TRUS anor.	43 (%34)	85 (%66)	NS	NS
TRUS biyopsi Gleason skoru (ortanca)	7	6	0005	0,014
Pozitif biyop. Kor sayısı	51 (%34)	100 (%66)	0,055	NS

Tablo 4. CS Pozitifliği

Serum PSA düzeyi	EK yayılım	SV tutulumu	CS pozitifliği	LN tutulumu
<4 - 4-10 ng/ml	NS	NS	NS	NS
4-10 - ≥10 ng/ml	NS	0.014	0.035	0.046
<10 - ≥10 ng/ml	NS	0.007	0.006	0.02

Tablo 5. Serum PSA düzeylerine göre p değerleri

Gleason skoru	EK yayılım	SV tutulumu	CS pozitifliği	LN tutulumu
2-6 - 7	0.011	0.018	0.0029	NS
7 - >7	NS	NS	NS	NS
2-6 - ≥7	0.014	0.006	0.01	0.012

Tablo 6. Gleason skoruna göre grupların p değerleri

Verilerin çok değişkenli "Logistic-regression" analizinde EK yayılım ve SV tutulumunu ön görmede DRE, serum PSA düzeyi ve Gleason skoru istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CS pozitifliği ve LN tutulumu açısından DRE istatistiksel anlamını yitirmiş ve serum PSA düzeyi ve Gleason skoru bağımsız değişkenler olarak karşımıza çıkmıştır.

TARTIŞMA

Partin ve arkadaşları tarafından 1997 yılında histo-patolojik olarak organa sınırlı hastalık olasılığını ortaya koymak amacıyla çok merkezli, 4133 hastalık bir çalışma serisi yayınlamıştır⁶. Günümüzde bu çalışmalar ışığında bir çok klinisyen tarafından serum PSA değeri, Gleason skoru ve klinik evre RRP hasta seçimi amacıyla kullanılmaktadır.

Ayrıca günümüzde operasyon öncesi cerrahi sınır pozitifliği riski taşıyan hastaların belirlenmesi sınır koruyucu cerrahi uygulanabilecek olguların ve uygulanacak cerrahi tekniğin seçiminde önem kazanmıştır⁷. Cerrahi sınır pozitifliğinin varlığı RRP uygulanmış olan hastalarda kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır⁸⁻¹⁰.

Yapılan bir çalışmada, 108 RRP uygulanmış olan hastada cerrahi sınır durumunun en iyi göstergesi TRUS-biyopsideki pozitif odak sayısı olarak belirtilmiş, operasyon öncesi serum PSA

düzeyinin, biyopsi Gleason skorunun ve primer evrenin cerrahi sınır durumu ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir¹¹. Ancak, bizim çalışma grubumuzda serum PSA düzeyi 4 ng/ml üstünde olanlarda CS pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), serum PSA düzeyi ≥ 10 ng/ml olan grupta SV ve LN tutulumu da istatistiksel olarak anlamlı kazanmıştır ($p<0.05$). Bir diğer çalışmada da cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda biyopsi Gleason skorunun negatif olanlara oranla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir¹². Bizim çalışmamızda da Gleason skoru ≥ 7 olanlarda CS pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ek olarak, çalışma grubumuzda Gleason skoru ≥ 7 olanlarda EK yayılım, SV tutulumu ve LN tutulumu açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Araştırmamızda yapılan çok değişkenli analizde prostat dışı hastalığı öngörmede TRUS-biyopsi Gleason skoru ve serum PSA düzeyi bağımsız değişkenler olarak saptanırken, diğer veriler için istatistiksel olarak bir anlam saptanmamıştır.

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında prostat dışı hastalığı öngörmede TRUS-biyopsi Gleason skoru ve serum PSA düzeyi en önemli parametreler olarak ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- **Mettlin C:** The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project and national patterns of prostate cancer detection and treatment. *CA Cancer J Clin.* 47:265-272, 1997
- 2- **Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, et al:** Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 276:615-619, 1996
- 3- **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
- 4- **Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, et al:** Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol.* 165: 119-125, 2001
- 5- **Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, et al:** Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 18: 15: 2862-2868, 2000
- Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al:** Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. *J. Amer. Med. Assn.,* 277: 1445, 1997
- 7- **Stephensen RA, Middleton RG, Abbott TM:** Wide excision (nonnerve sparing) radical retropubic prostatectomy using an initial perirectal dissection. *J Urol.* 157: 251-255, 1997
- 8- **Wieder JA., Soloway MS:** Incidence, etiology, location, prevention, and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 152:1850-1857, 1994
- 9- **Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, et al:** Pathologic classification of prostate carcinoma: The impact of margin status. *Cancer.* 82: 902-908, 1998
- 10- **Cheng L, Darson MF, Bergstralh EJ, et al:** Correlation of margin status and extraprostatic extension after radical prostatectomy. *Urology.* 50: 733-739, 1997
- 11- **Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K, et al:** Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology.* 54: 689-693, 1999
- 12- **Watson RB, Civantos F, Soloway MS:** Positive surgical margins with radical prostatectomy: Detailed pathological analysis and prognosis. *Urology.* 48: 80-90, 1996