

RADİKAL RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ SONRASI CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ İLE SERUM PSA DÜZEYİ VE HİSTOPATOLOJİK KRİTERLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE ASSOCIATION OF SERUM PSA LEVELS AND HISTOPATHOLOGICAL CRITERIA WITH POSITIVE SURGICAL MARGIN IN RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY

Engin KANDIRALI*, Abdullah ARMAĞAN**, Faruk ÖZCAN***, Tarık ESEN***, Necdet ARAS***, Murat TUNÇ***

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, BOLU

** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ISPARTA

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Radical prostatectomy is a common therapeutic procedure applied when clinically organ confined prostate cancer is diagnosed. Unfortunately, approximately one third of patients who undergo radical prostatectomy have positive surgical margins, and these patients have increased risk of local and systemic cancer progression. The aim of this study is to determine the association between preoperative serum prostate specific antigen levels (PSA) and biopsy Gleason sum with surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical retropubic prostatectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy.

Materials and Methods: In this study, 259 patients who underwent radical retropubic prostatectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy in our clinic with the diagnosis of organ confined prostate cancer were included. All patients were evaluated by detailed medical examination, digital rectal examination, serum PSA levels, and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Pelvic computerized tomography, magnetic resonance imaging and bone scan were performed as clinically indicated. The correlation of data including preoperative serum PSA levels, biopsy Gleason sum, postoperative Gleason sum, and pathologic stage with postoperative surgical margin status was examined. Fisher's exact test was used for statistical analysis and p values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: The mean age of patients was 64.4±6.1 years (range 46-78 years), and the mean preoperative serum PSA level was 11.3±14.1 ng/ml (range 0.6-150 ng/ml). The overall positive surgical margin rate was 21.2% (55/259). Histopathological evaluation of radical retropubic prostatectomy specimens revealed that 2.6% (n=3) of patients with pT2, 26.7% (n=27) with pT3a, 50% (n=16) with pT3b, and 69.2% (n=9) with pN1 had positive surgical margin. A positive surgical margin occurred in 16.7% of patients with a preoperative serum PSA level of 10 ng/ml or less compared to 27.6% of patients with serum PSA level greater than 10 ng/ml, and this difference was statistically significant (p<0.05). Of patients with biopsy Gleason sum 7 or greater, 33.9% had a positive surgical margin compared to 17.5% with biopsy Gleason sum less than 7; this difference was also statistically significant (p<0.05). Of patients with final Gleason sum 7 or greater, 34.6% had a positive surgical margin compared to 13.6% with Gleason sum less than 7 (p<0.05).

Conclusion: When biopsy Gleason sum and/or serum PSA levels increase, positive surgical margin status increases. Biopsy Gleason sum and serum PSA levels provide an estimation of the risk for positive surgical margin; thus, this information may be useful for the stratification of patients who undergo radical retropubic prostatectomy.

Key words: Prostate cancer, Prostate-specific antigen, Surgical margin, Gleason sum

ÖZET

Çalışmanın amacı açık radikal retropubik prostatektomi (RRP) öncesi serum PSA düzeyi ve Gleason skorunun ameliyat sonrası cerrahi sınır pozitifliği üzerine olan etkisini incelemektir.

Çalışmamıza sınır koruyucu olmayan açık radikal retropubik prostatektomi ve iki taraflı lenfadenektomi uygulanan ve ameliyat öncesi ve sonrası patoloji değerlendirmesi kliniğimizde yapılan 259 hasta alındı. Ameliyat öncesi PSA düzeyi, biyopsi Gleason skoru, ameliyat sonrası Gleason skoru, histopatolojik evre ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki incelendi.

Tüm hasta grubunda cerrahi sınır pozitifliği %21,2 idi. Cerrahi sınır pozitifliği evre pT2, pT3a, pT3b ve pN1'de sırasıyla %2,6 (3), %26,7 (27), %50 (16) ve %69,2 (9) olarak bulundu. Ameliyat öncesi serum PSA düzeyi 10 ng/ml ve altında olan hastalarda CS pozitifliği %16,7, üstünde %27,6 idi ($p<0.05$). Biyopsi Gleason skoru 7'nin altında CS pozitifliği %17,5, 7 ve üstünde %33,9 bulundu ($p<0.05$). Final Gleason skoru 7'nin altında CS pozitifliği %13,6, 7 ve üstünde %34,6 idi ($p<0.05$).

Serum PSA düzeyi ve biyopsi Gleason skoru arttıkça cerrahi sınır pozitifliği artmaktadır. Tedavi şekline karar vermede klinik ve patolojik ölçütler daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, Prostat spesifik antijen, Cerrahi sınır, Gleason skoru

GİRİŞ

Serum total prostat spesifik antijen (tPSA) düzeyinin yaygın olarak kullanımına bağlı olarak lokalize prostat kanserinin erken evrede yakalanma oranı artmıştır. Klinik olarak lokalize prostat kanserinde seçilmiş olgularda radikal prostatektomi en uygun tedavi yöntemidir¹. Radikal prostatektomi olan hastaların ortalama üçte birinde cerrahi sınır (CS) pozitifliği görülmektedir ve bu hastalar lokal ve sistemik kanser nüksü açısından risk altındadır^{2,3}. Kattan nomogramında cerrahi sınır durumu kullanılmış ve cerrahi sınır pozitif olan hastaların ameliyat sonrası nüks için daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir⁴. Partin tabloları yardımı ile ameliyat öncesi ölçütler kullanılarak ameliyat sonrası olası patolojik evre öngörümü yapılabilir, ancak Partin tabloları ile ameliyat sonrası olası cerrahi sınır durumu öngörümü yapılmamıştır⁵. Cerrahi sınır pozitifliği açısından risk altında olan hastaların ameliyat öncesi belirlenmesi, ameliyat sonrası cerrahi sınır pozitifliği ve nüks oranlarını düşürecektir. Bu çalışmanın amacı radikal retropubik prostatektomi (RRP) öncesi serum tPSA düzeyi ve Gleason toplamının ameliyat sonrası cerrahi sınır pozitifliği üzerine olan etkisini incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza sinir koruyucu olmayan radikal retropubik prostatektomi ve iki taraflı lenfadenektomi uygulanan ve ameliyat öncesi ve sonrası patoloji değerlendirmesi kliniğimizde yapılan 259 hasta alındı. Tüm hastalar ameliyat öncesi hormon tedavisi veya radyoterapi almamıştı.

Tüm hastalar ameliyat öncesi ayrıntılı fiziksel inceleme, serum tPSA düzeyi, transrektal ultrasonografi eşliğine prostat biyopsisi yapıldı. Değerlendirmede TNM 2002 sınıflaması kullanıldı. Serum tPSA>10ng/ml olanlara sistemik hastalık açısından pelvik bilgisayarlı tomografide/veya manyetik rezorans görüntüleme, >20ng/ml olanlara kemik sintigrafisi çekildi. Tüm hastalara, sinir koruyucu olmayan radikal retropubik prostatektomi ve

iki taraflı pelvik lenfadenektomi yapıldı. Bu hasta serimizde radikal prostatektomi geniş alan rezeksiyonu yapılarak uygulandı. Patolojik değerlendirmede Gleason skorlaması kullanıldı. Cerrahi sınır pozitifliği için prostatektomi gereci boyanıp 3 mm'lik transvers kesitlerle kesildi. Boyalı sınırda tümör görülmesi durumunda cerrahi sınır pozitif kabul edildi.

Ameliyat öncesi tPSA düzeyi, biyopsi Gleason toplamı, ameliyat sonrası Gleason toplamı, histopatolojik evre ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki incelendi. İstatistiksel değerlendirmede Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 64,4±6.1 (46-78) yıl, ortalama serum tPSA düzeyi 11,3±14.1 (0.6-150) ng/ml (medyan= 8,9 ng/ml) idi. Hastaların klinik evresi T1c (%61), T2a (%27), T2b (%9) ve T2c (%3)'tür. Histopatolojik evrelendirmede 113 hasta pT2 (%43,6), 101 hasta pT3a (%38,9), 32 hasta pT3b (%12,3) ve 13 hasta pN1 (%5) olarak bulundu. Tüm hasta grubunda cerrahi sınır pozitifliği % 21,2 idi. Cerrahi sınır pozitifliği evre pT2, pT3a, pT3b ve pN1'de sırasıyla %2,6 (3), %26,7 (27), % 50 (16) ve %69,2 (9) olarak bulundu. Serum tPSA düzeyi ve histopatolojik değerlendirme ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki Tablo 1'de verilmiştir. Ameliyat öncesi serum tPSA düzeyi 10 ng/ml ve altında olan hastalarda CS pozitifliği %16,7, üstünde %27,6 idi ($p<0.05$). Biyopsi Gleason toplamı 7'nin altında CS pozitifliği %17,5, 7 ve üstünde %33,9 bulundu ($p<0.05$). Ameliyat sonrası Gleason toplamı 7'nin altında CS pozitifliği % 13,6, 7 ve üstünde %34,6 idi ($p<0.05$) (Tablo 1). Biyopsi Gleason toplamı 7'nin altı ve serum tPSA düzeyi 10 ng/ml ve altında olan hastalarda CS pozitifliği %13,9, Gleason toplamı 7 ve üstü ve serum tPSA düzeyi 10 ng/ml üstü olan grupta bu oran %37,9 idi ($p<0.05$). Ayrıca ameliyat sonrası

RADİKAL RETROPUBİK PROSTATEKTOMİ SONRASI CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ
(Positive Surgical Margin in Radical Retropubic Prostatectomy)

Gleason toplamı 7'nin altı ve serum tPSA düzeyi 10 ng/ml ve altında olan hastalarda CS pozitifliği % 10, ameliyat sonrası Gleason toplamı 7 ve üstü ve serum tPSA düzeyi 10 ng/ml üstü olan grupta bu oran %36 olarak bulundu ($p<0.05$).

Tablo 1. Serum tPSA düzeyi ve Gleason toplamı (Ameliyat öncesi - sonrası) ile cerrahi sınır pozitifliği arasındaki ilişki			
		Cerrahi sınır +	p*
Tüm hastalar		% 21,2	
Ameliyat öncesi tPSA ng/ml	≤10	% 16,7	<0.05
	>10	% 27,6	
Biyopsi Gleason toplamı	<7	% 17,5	<0.05
	≥7	% 33,9	
Ameliyat sonrası Gleason toplamı	<7	% 13,6	<0.05
	≥7	% 34,6	
Biyopsi Gleason toplamı: <7 ameliyat öncesi tPSA: ≤10 ng/ml		% 13,9	<0.05
Biyopsi Gleason toplamı: ≥7 ameliyat öncesi tPSA: >10 ng/ml		% 37,9	
Ameliyat sonrası Gleason toplamı: <7 ameliyat öncesi tPSA: ≤10 ng/ml		% 10	<0.05
Ameliyat sonrası Gleason toplamı: ≥7 ameliyat öncesi tPSA: >10 ng/ml		% 36	

*: Fisher's Exact test

TARTIŞMA

Açık RRP sonrası cerrahi sınır pozitifliği oranı %11-46 arasında değişmektedir⁶⁻⁹. Bizim serimizde bu oran %21,2'dir ve yayınlarla uyum göstermektedir. Cerrahi sınır pozitifliği cerrahi deneyim arttıkça azalmaktadır^{1,10}. Bizim serimizde olgular çeşitli öğretim üyeleri tarafından yapılmış veya yaptırılmış olduğu için deneyimle cerrahi sınır pozitifliği oranında azalma olup olmadığı yönünde bir araştırma yapılmamıştır.

Serum tPSA düzeyi yüksekliği ile cerrahi sınır pozitifliği arasında pozitif ilişki mevcuttur¹¹. Serum tPSA düzeyi 10ng/ml üzerinde ise %25-43 oranında cerrahi sınır pozitifliği görülür. 10 ng/ml altında ise bu oran %8-30 arasındadır^{10,11}. Bizim çalışmamızda serum tPSA düzeyi 10ng/ml üzerinde %27,6, 10 ng/ml altında ise %16,7 oranında cerrahi sınır pozitifliği saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve yayınlarla uyum göstermektedir. Biyopsi Gleason toplamı 7'nin altında

cerrahi sınır pozitifliği oranı %11-30, 7 ve üstünde %17-43 arasında görülmektedir¹⁰⁻¹². Bizim serimizde biyopsi Gleason toplamı 7'nin altında bu oran %17,5, 7 ve üstünde olanlarda ise %33,9 bulunmuştur. Ayrıca yine yayınlarla uyumlu olarak ameliyat sonrası Gleason toplamı ile cerrahi sınır pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır¹⁰. Cerrahi sınır pozitifliğini ve dolayısıyla RRP'den fayda görecektir hastaları belirlemede serum tPSA düzeyi ve biyopsi Gleason toplamı kullanılabilir.

Swindle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, patolojik olarak organ sınırlı prostat kanserinde cerrahi sınır pozitifliği %6,8, iken kapsüler penetrasyon varlığında bu oran %23'e çıkmaktadır¹⁰. Diğer bir çalışmada organa sınırlı prostat kanserinde cerrahi sınır pozitifliği %1,7, pT3a'da %24,9, pT3b'de %27,1 oranında bulunmuştur¹. Bizim çalışmamızda da yayınlarla uyumlu olarak patolojik evre arttıkça cerrahi sınır pozitifliği artmaktadır. Serimizde klinik olarak organa sınırlı olduğu kabul edilen hastaların %38,9'unda kapsüler penetrasyon olması ve bunda cerrahi sınır pozitifliği açısından risk oluşturmaları tarama çalışmalarına önem verilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Partin tablolarında ameliyat öncesi klinik evre, serum tPSA düzeyi ve biyopsi Gleason toplamı kullanılarak RRP sonrası patolojik evre hakkında öngöründe bulunulmuştur^{5,12}. Yakın zamanda ekstrakapsüler invazyonun yeri ve lenf nodu invazyonunu öngören nomogramlar geliştirilmiştir^{13,14}. Bu tablolar kullanılarak ameliyat sonrası kapsül penetrasyonu olabilecek hastalar daha dikkatli ameliyata yönlendirilebilir, çünkü çalışmamız kapsüler penetrasyon olmasının cerrahi sınır pozitifliğini artırdığını göstermiştir ve diğer çalışmalarla uyumludur¹⁰. Kattan'ın ameliyat öncesi nomogramında da aynı ölçütler kullanılmış ve ameliyat sonrası tPSA nüks zamanı hakkında öngöründe bulunulmuştur. Kattan'ın ameliyat sonrası nomogramında ise ameliyat öncesi tPSA, ameliyat Gleason toplamı, patolojik evre ve cerrahi sınır durumu kullanılmış ve ameliyat sonrası tPSA nüksü konusunda öngöründe bulunulmuştur⁴. Partin ve Kattan nomogramlarının validasyonu yapılmıştır ve RRP yapılacak hastaları seçmede kullanılabilir^{15,16}. Klinik ve histopatolojik değerlendirmeler ve bu nomogramların kullanılması ile cerrahi sınır pozitifliğinden mümkün olduğunca kaçınmak mümkün olacaktır.

Radikal prostatektomi sonrası kanser nüksü ameliyat öncesi serum tPSA düzeyi, klinik evre, Gleason toplamı, patolojik evre ve cerrahi sınırların durumu ile ilişkilidir. Bu etkenlerden sadece cerrahi sınır durumu cerrahi teknik ile ilgilidir¹⁰. Biz genellikle seçilmiş olgular hariç çevre dokulara geniş cerrahi rezeksiyon ile radikal prostatektomi yapıyoruz. Özellikle apikal bölge disseksiyonunu dikkatli yapıyoruz çünkü cerrahi sınır pozitifliği bu bölgede daha fazla görülüyor¹⁷. Geniş rezeksiyon sayesinde iyatrojenik cerrahi sınır pozitifliğinden korunmuş oluyoruz. Serimizde iyatrojenik cerrahi sınır pozitifliği %2,6 olarak bulunmuşur ve diğer serilere göre (%6,8) düşük düzeydedir¹⁰.

Cerrahi sınır pozitifliğinin tedavisinde görüş birliği yoktur. Tedavi seçenekleri eksternal radyoterapi, adjuvan androjen ablasyonu ve tPSA nüksüne kadar takip ve nüks sonrası radyoterapi veya hormon tedavisidir¹¹. Biz genellikle tPSA nüksüne kadar hastaları düzenli aralıklarla izliyoruz ve nüks sonrası tedaviye başlıyoruz. Bunun nedeni, CS + hastaların bir kısmında nüks görülmemektedir. Adjuvan tedavi yaşam süresine etkisi kanıtlanmamıştır ve yan etkileri olan bir tedavi yöntemidir¹¹.

Sonuç olarak serum tPSA düzeyi ve biyopsi Gleason toplamı arttıkça cerrahi sınır pozitifliği artmaktadır. Tedavi şekline karar vermede klinik ve patolojik ölçütler daha dikkatli değerlendirmelidir. Cerrahi sınır pozitifliğinden korunmak için cerrahi sırasında en üst düzeyde gayret gösterilmelidir. Klinik lokalize prostat kanseri düşünülen hastalarda %38,9 kapsül penetrasyonu olması nedeni ile tarama protokollerine daha fazla önem verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Orvieto MA, Alsikafi NF, Shalhav AL, et al:** Impact of surgical margin status on long-term cancer control after radical prostatectomy. *BJU Int.* 98: 1199-1203, 2006.
- 2- **Ozgur A, Onol FF, Turkeri LN:** Important preoperative prognostic factors for extracapsular extension, seminal vesicle invasion and lymph node involvement in cases with radical retropubic prostatectomy. *Int Urol Nephrol.* 36: 369-373, 2004.
- 3- **Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al:** Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: Long-term results. *J Urol.* 172: 910-914, 2004.
- 4- **Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT:** Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 17: 1499-1507, 1999.
- 5- **Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al:** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 58: 843-848, 2001.
- 6- **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: 2862-2868, 2000.
- 7- **Obek C, Sadek S, Lai S, et al:** Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: Anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology.* 54: 682-688, 1999.
- 8- **Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, et al:** Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 170: 2292-2295, 2003.
- 9- **Günlüsoy B, Zeyrek N, Arslan M, et al:** Lokalize prostat kanseri tanısıyla radikal prostatektomi uygulanan hastalarda ameliyat öncesi cerrahi sınırdaki tümör varlığının öngörülmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 32: 30-36, 2006.
- 10- **Swindle P, Eastham JA, Otori M, et al:** Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 174: 903-907, 2005.
- 11- **Wieder JA, Soloway MS:** Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 160: 299-315, 1998.
- 12- **Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al:** Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. *Urology.* 69: 1095-1101, 2007.
- 13- **Steuber T, Graefen M, Haese A, et al:** Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol.* 175: 939-944, 2006.
- 14- **Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al:** A nomogram is more accurate than a regression tree in predicting lymph node invasion in prostate cancer. *BJU Int.* 101: 556-560, 2008.
- 15- **Eskicorapci SY, Karabulut E, Türkeri L, et al:** Validation of 2001 Partin tables in Turkey: A multicenter study. *Eur Urol.* 47: 185-189, 2005.
- 16- **Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, et al:** International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 20: 3206-3212, 2002.
- 17- **Khan MA, Partin AW:** Surgical margin status after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 95: 281-284, 2005.