

Prostat kanserinde dereceleme sistemleri (hangi dereceleme kullanılmalı?)

Dr. Burçin Tuna

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ABSTRACT

Prostate carcinoma has changed dramatically since late 1960s when the Gleason grading system was described in the 1960s. There was no screening for prostate carcinoma other than by digital rectal examination because serum prostate-specific antigen had not been discovered. The Gleason grading system also predated the use of immunohistochemistry. Further issues relating to radical prostatectomy specimens, such as the grading of multiple nodules within the same prostate as well as variants of prostate carcinoma or dealing with tertiary patterns were not addressed within the original Gleason system. As a result of these changes in prostate cancer, the system was updated at a 2005 consensus conference of international experts in urological pathology, supported by the International Society of Urological Pathology. It is remarkable that nearly 40 years after its inception, the Gleason system remains one of the most powerful prognostic factors in prostate cancer. This system has remain timely by minor adaptations to accommodate the changing practice of medicine.

ÖZET

Prostat kanseri, Gleason dereceleme sisteminin ortaya çıktığı 1960 lı yılların sonundan beri önemli ölçüde değişmiştir. Serum PSA 'sı henüz keşfedilmemiş olduğu için, prostat kanserini saptamak için parmakla rektal muayene dışında tarama yoktu. Gleason sistemi, immünohistokimya kullanımından da öncedir. Orijinal Gleason derecelenmesinde, birden fazla nodülün derecelenmesi gibi yeni varyantlar ve prostat karsinom paternleri ya da tersiyer patern olasılığı düşünülmemiştir. Prostat kanserindeki bu değişikliklerin sonucu olarak, 2005 yılında Uluslar arası ürolojik patologlar topluluğu tarafından güncellenmiştir. Gleason dereceleme sisteminin başlangıcından hemen hemen 40 yıl sonra bile, prostat kanseri için en güçlü prognostik faktörlerden biri olarak kalması dikkat çekicidir. Bu sistem, değişen tıbbi uygulamalara uyum sağlamak için üropatologlar tarafından yapılan küçük değişiklikler ile güncelliğini korumaktadır

Prostat kanseri (PK) için en güçlü prognostik faktörlerden biri histolojik derecedir. Prostat kanserinin histolojik görünümü ile klinik olarak ifade ettiği biyolojik davranışı arasında güçlü bir ilişki olduğu 50 yılı aşkın bir süredir yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Az diferansiyel tümörler hızlı, iyi diferansiyel tümörler yavaş, orta derece diferansiyel tümörler ise ikisinin arasında bir progresyon gösterir. Önceki raporların çoğunda, histolojik paternler genelde iyi, orta ve az diferansiyel olarak derecelendirilmiştir. Fakat bu tür derecelendirmelerde standardizasyonunu sağlamak sorunlara neden olmuştur. Prostat kanseri için en az 12 farklı dereceleme sistemi önerilmiş ancak bunlardan bazılarının tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı çoğu patolojik derecelenmeyi yapma konusunda tereddüt içindedir. Günümüze kadar tekrarlanabilirliği gösterilmiş ve yaygın olarak kullanılan dereceleme sistemleri arasında Mostofi (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ]) ve Gleason derecelenmesi yer alır. Mostofi dereceleme sisteminde glandüler diferansiyasyon ve sellüler anaplazi esas alınırken, Gleason derecelenmesi (GD) ise değişik tümör büyüme paternlerine göre yapılır (1-3).

GD sistemi, birçok yönü ile benzersiz bir dereceleme sistemidir. Bunlar arasında;

a) derecelenmenin sadece yapısal paternlere göre yapılması ve sitolojik özelliklerin yer almaması, b) uygulaması ve kullanımı kolay olan Gleason sisteminin yapısal paternlerini gösteren şematik çizimin bu-

lunması, c) sitolojik özelliklerin göz önüne alındığı diğer dereceleme sistemlerine göre, sitolojik özelliklerin daha az yer alması ve d) tümör içindeki en yüksek derecenin, tümör derecesi olarak verilmemesi gibi özelliklere sahiptir (2).

Gleason derecelenmesi, tümörün yapısal glandüler diferansiyasyon derecesine göre yapılır. Baskın derece için birincil patern ve baskın olmayan derece için ikincil paternin verilmesi tümör heterojenitesini de açıklamaktadır. Gleason skoru bu 2 paternin toplanması ile elde edilir. Gleason ve Veterans Administration Cooperative Urologic Research Group (VACURG) tarafından, prostat kanserinde prognoz, birincil ve ikincil paternler arasında yer aldığı saptanmıştır (2-4).

Gleason dereceleme sisteminin tersine, sadece en kötü derecenin esas alındığı DSÖ derecelenmesinde tümör heterojenitesi ve multifokallite gözönünde bulundurulmamaktadır. Bu da Gleason derecelenmesini daha avantajlı kılan bir özelliğidir. Gleason sisteminin kullanımı giderek artış göstermekte ve hatta DSÖ tarafından da kullanılması önerilmektedir. Diğer taraftan, Gleason derecelenmesinin, prognostik grupları DSÖ derecelenmesine göre daha iyi ayırmakta olduğu saptanmıştır (5).

Prostat kanserinde Gleason dereceleme sistemi, mükemmel bir prognostik faktördür. Klinisyenler, radikal prostatektomi ya da radyoterapi sonrası prognozu öngörmede, patolojik evre, Partin tabloları, Kattan nomogramları gibi çeşitli araçları kullanır. Bu araçların tümünde Gleason skoru yer alır (6).

Prostat kansinomu için 1966'da Donald F. Gleason tarafından sadece tümörün yapısal paternine dayalı benzersiz bir dereceleme sistemi oluşturulmuştur. 5 paternden oluşan bu sistemde 1,2 ve 3 paternleri, normal prostat bezlerine çok benzeyen tümörü temsil ederken 4 ve 5 paternleri giderek artan anormal glandüler yapılanmayı gösterir (7-9). Bu sistemin yenilikçi tarafı, en kötü dereceyi kanserin derecesi olarak belirtmeden ziyade en sık 2 paternin toplamı olarak tanımlar ve Gleason skoru olarak belirtir. Ancak prostat kanseri, Gleason dereceleme sisteminin ortaya çıktığı 1960'lı yılların sonundan beri önemli ölçüde değişmiştir. Gleason döneminde, prostat kanserini saptamada, serum PSA'sı henüz keşfedilmediği için parmakla rektal muayene dışında tarama yoktu. Yine aynı yıllarda radikal prostatektomi göreceli olarak seyrek olup, prostat bütün olarak çıkarılmıyordu. Böylece, orijinal Gleason derecesinde, birden fazla nodülün derecelenmesi ve tersiyer patern olasılığı düşünülmemiştir (10). Gleason sistemi, immünohistokimya kullanımından da öncedir (11). Yine orijinal sistemden beri yeni varyantlar ve prostat kansinom paternleri tanımlanmıştır. Prostat kanserindeki bu değişikliklerin sonucu olarak, Uluslararası üropatologlar topluluğu (International Society of Urological pathology= ISUP) Gleason sistemi ile ilgili tartışmalı konularda fikir

“...Gleason dereceleme sisteminin başlangıcından neredeyse 40 yıl sonra bile, prostat kanseri için en güçlü prognostik faktörlerden biri olarak kalması dikkat çekicidir. Bu sistem, değişen tıbbi uygulamalara uyum sağlamak için üropatologlar tarafından kısmen yapılan küçük değişiklikler ile güncelliğini hala korumaktadır (17-22).”

birliğine ulaşmak için 2005 yılında Teksas'ta toplanarak 2005 ISUP Modifiye Gleason sistemini oluşturmuşlardır (12). Bu toplantı, değişiklikleri düzenlemek ve rutin pratikteki uyumsuzlukları gidermede fikir birliği sağlamak için yardımcı olmuştur. Gleason sistemi ürolojik patolojide deneyimli kişiler tarafından, resmi bir düzenleme ya da fikir birliği olmaksızın, günümüze uygun olarak adapte edilmiştir. Güncellemede, mümkün oldu-

ğunca veriler yanı sıra kişisel ya da kurumsal deneyimler temel alınmıştır.

Çoğu üropatoloğun yapılan değişikliklerin bir kısmını günlük pratiğe alması nedeniyle, orijinal ve modifiye Gleason sistemine ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar az sayıdadır. Helpap ve Egevad iğne biyopsisi ve radikal prostatektomi arasındaki uyumun %58 den (orijinal sistem) %72'ye (modifiye sistem) artış gösterdiğini saptamışlardır (13). Ayrıca diğer çalışmalarda, modifiye Gleason derecesinin radikal prostatektomi sonrası progresyonu daha iyi öngördüğü belirlenmiştir (14-16).

Özetle, Gleason dereceleme sisteminin başlangıcından neredeyse 40 yıl sonra bile, prostat kanseri için en güçlü prognostik faktörlerden biri olarak kalması dikkat çekicidir. Bu sistem, değişen tıbbi uygulamalara uyum sağlamak için üropatologlar tarafından kısmen yapılan küçük değişiklikler ile güncelliğini hala korumaktadır (17-22). ISUP konferansı, pratikte var olan uyumsuzluklarda fikir birliği sağlamada yardımcı olmuştur. Bu görüş birliği konferansı ve başka modifikasyonları öneren sonraki makaleler, güncel pratik için Gleason dereceleme sistemini daha uniform bir şekilde uygulamak için patoloğlara yardımcı olmaktadır. ISUP önerilerinin birçoğu gözlem ve tecrübeye dayalı olup sadece az sayıdaki çalışmalarla desteklenmiştir. Doğrulanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Brawn PN, Ayala AG, Von Eschenbach AC, Hussey DH, Johnson DE. Histologic grading study of prostate adenocarcinoma: the development of a new system and comparison with other methods—a preliminary study. *Cancer* 1982; 49:525-32.
- Bostwick DG. Grading prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(4 Suppl 1):S38-56.
- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992; 23:273-279.
- Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17:292-306.
- Lilleby W, Torlakovic G, Torlakovic E, Skovlund E, Fosså SD. Prognostic significance of histologic grading in patients with prostate carcinoma who are assessed by the Gleason and World Health Organization grading systems in needle biopsies obtained prior to radiotherapy. *Cancer* 2001; 92:311-9.
- Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, Kirkali Z, Montorsi F. Original Gleason System Versus 2005 ISUP Modified Gleason System: The Importance of Indicating Which System Is Used in the Patient's Pathology and Clinical Reports.(article in press) *Eur Urol*. 2010 , doi:10.1016/j.eururo.2010.04.028.
- Bailar III JC, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation—preliminary report. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:129-36.
- Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8.
- Mellinger GT, Gleason D, Bailar III J. The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol* 1967;97:331-7.
- Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *Urol* 2010 Feb;183(2):433-40.
- Amin MB, Schultz DS and Zarbo RJ: Analysis of cribriform morphology in prostatic neoplasia using antibody to high-molecular-weight cytokeratins. *Arch Pathol Lab Med* 1994 Mar;118(3):260-4. 118: 260.
- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB et al: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42.
- Helpap B and Egevad L: The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006 Dec;449(6):622-7.
- Uemura H, Hoshino K, Sasaki T et al: Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2009; 103 (9): 1190-94.
- Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL et al: The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus conference on Standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008; 180: 548-52
- Delahunt B, Lamb DS, Srigley JR, Murray JD, Wilcox C, Samaratinga H, Atkinson C, Spry NA, Joseph D, Denham JW. Gleason scoring: a comparison of classical and modified (international society of urological pathology) criteria using nadir PSA as a clinical end point. *Pathology*. 2010 Jun;42(4):339-43
- Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:20-33.
- Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180:548-52.
- Egevad L, Allsbrook WC, Epstein JI. Current practice of Gleason grading among genitourinary pathologists. *Hum Pathol* 2005;36: 5-9.
- Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:411-9.
- Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006;449:622-7.
- Montironi R, Vela Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono AV. Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. *Virchows Arch* 2006;449:1-13.