

Radikal prostatektomi spesmenlerinin patolojik evre ve cerrahi sınır yönünden tekrar incelenmesinin değeri

(EORTC 22911 nolu çalışma)

Dr. Esin Yıldız

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Sivas

“Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911)

Theodorus H. van der Kwast^{1, 11}, Laurence Collette², Hein Van Poppel³, Paul Van Cangh⁴, Kris Vekemans⁵, Luigi DaPozzo⁶, Jean-François Bosset⁷, Karl H. Kurth⁸, Fritz H. Schröder⁹, Michel Bolla¹⁰ and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Genito-Urinary Cancer Groups”

1. Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, 2. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Centre, Brussels, Belgium, 3. Department of Urology, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven, Belgium, 4. Department of Urology, Hopital St. Luc, Brussels, Belgium, 5. Department of Urology, Virga Jesse Ziekenhuis, Hasselt, Belgium, 6. Department of Urology, Ospedale San Rafeale, Milano, Italy, 7. Department of Urology, Ospedale San Rafeale, Milano, Italy, 8. Department of Urology, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands, 9. Department of Urology, Erasmus Medical Center, Rotterdam University, Rotterdam, The Netherlands, 10. Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France, 11. Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France

Contact information. Theodorus H. van der Kwast, Email: theo.vdkwast@uhn.on.ca, Phone: +1-416-5865931, Fax: +1-416-5868589

Virchows Archiv 449(4): 428-34, 2006

ABSTRACT

Pathological staging and surgical margin status of radical prostatectomy specimens are the most important prognosticators for recurrence. A central review of pathological stage and surgical margin status was performed on a series of 552 radical prostatectomy specimens of patients, participating in EORTC trial 22911. Inclusion criteria of the trial were pathological stage pT3 and/or positive surgical margin at first pathology. Data of the second review were compared with those of first pathologists and related to clinical follow-up. Although a high concordance between second pathology and first pathologists existed for seminal vesicle invasion, agreement was much less for extraprostatic extension and for surgical margin status. Second pathology of surgical margin status was a stronger predictor of biochemical progression-free survival in univariate analysis [hazard ratio than first pathology. The second pathology demonstrated a significant difference between those with and without extraprostatic extension, while first pathology failed to do so. The observations suggest that review of pathological stage and surgical margin of radical prostatectomy strongly improves their prognostic impact in multiinstitutional studies or trials.

ÖZET

Radikal prostatektomi spesmenlerinde (RP) patolojik evre (PE) ve cerrahi sınır (CS) durumu, tümör nüksünün, Gleason derecelemesinden hemen sonra gelen en önemli belirleyicileridir. “European Organisation for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) 22911 nolu

çalışma kapsamında, 552 RP, PE ve CS yönünden üropatolojide ileri derecede deneyimli tek bir patoloj tarafından tekrar incelendi. İlk patolojik inceleme ve patoloji raporunda evre pT3 ve/veya CS pozitif olan RP’ler seçildi. İlk inceleme, tekrar inceleme ve klinik takip verileri karşılaştırıldı. İlk ve ikinci patolojik inceleme arasında seminal vezikül invazyonu yönünden uyum mükemmeldi (%94, $\kappa=0.83$). Ekstraprostatik invazyon ve CS değerlendirmesi için ise uyum düşüktü (sırasıyla %57.5, $\kappa=0.33$ ve %69.4 ve $\kappa=0.45$). CS için ikinci inceleme ($P=0.0002$), ilk incelemeye ($P>0.1$) göre biyokimyasal progresyonsuz yaşam süresinin daha kuvvetli belirleyicisi idi. Benzer şekilde, ikinci inceleme ekstraprostatik invazyonlu ve invazyonsuz olgular arasında önemli bir fark gösterirken ($P=0.0017$), ilk inceleme bunu göstermedi ($P>0.8$). Bulgular, RP spesmenlerinin ikinci patolojik incelemesinin PE ve CS’ nin prognostik değerini ileri derecede artırdığını göstermektedir.

GİRİŞ

RP spesmenlerinde, PE prognoz değerlendirmesinde ve adjuvan tedaviye karar vermede önemlidir. Ayrıca, çalışmalar için homojen bir hasta popülasyonunun belirlenmesini de sağlar.

Tam bir PE için RP uniform bir şekilde örneklenmelidir. Tercihen tüm spesmen parafine gömülmeli, apeks ve mesane boynu optimal CS değerlendirmesi için parasagittal planda kesitlerle alınmalıdır. (1, 2).

Günümüzde PSA testinin kullanımının yaygınlaşması ile RP’de PE’ nin daha düşük olması (Evre I-II gibi), CS’ nin prognostik değerinin

de tartışmalı olması yanı sıra patoloğlar arasındaki gözlem farklılığı, PE ve CS' nin prognostik değerini azaltan diğer bir faktördür. Patoloğların çoğu, Gleason derecelendirmesindeki gözlem farklılıklarının varlığını kabul eder, fakat PE ve CS değerlendirmesindeki gözlem farklılıkları nadiren araştırılmıştır.

EORTC' nin 22911 nolu çalışması kapsamında, RP' leri pT3 prostat Ca ve/veya pozitif CS, lokal-bölgesel ve uzak metastazı olmayan hastalarda eksternal radyoterapinin postoperatif yararını çalışmak için planlandı ve ilk sonuçlar yayınlandı (3). Bu çalışmada, ilk ve ikinci patolojik inceleme arasındaki uyumun derecesi ile kullanılan parametrelerin prognostik değeri biyokimyasal nüksüz yaşam süresi (prostatektomi sonrası serum PSA' nın düşük kaldığı dönem) kullanılarak analiz edildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Formalin tesbiti ve çini mürekkebi ile CS' ler boyandıktan sonra apeks ve mesane boynu ile birlikte tüm spesimen önerilene uygun olarak takibe alındı (2). Operasyon öncesi hormonal tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. RP spesimenleri, 11 farklı hastaneden sağlandı. Postoperatif 272 hasta radyoterapi alırken, 280 hastada sadece klinik takip yapıldı.

İkinci patolojik inceleme üropatolojide tecrübeli, tek bir patoloğ tarafından yapıldı ((THvdK-birinci isim olan yazar). PE (TNM,-1997), ekstraprostatik invazyon, seminal vezikül invazyonu, CS durumu kaydedildi. Ekstraprostatik invazyon var ise yaygınlığı (<1 büyük büyütme alanı (BBA) veya >1BBA) kaydedildi. Pozitif CS apikal ve nonapikal (lateral) olarak belirtildi.

Klinik takipte, tedaviden sonra 4,8,12. aylarda ve 5. yılın sonuna kadar her altı ayda bir parmakla rektal muayene yapıldı. Göğüs grafisi ve kemik sintigrafileri her yıl veya, klinik veya biyokimyasal progresyon şüphesinde yapıldı. BT ve karaciğer USG' leri progresyonun doğrulanması için yapıldı. Biyokimyasal nüks, 2-3 haftada bir, en düşük postoperatif PSA değerinin üzerindeki 0.2ng/ml ve daha fazla bir artma olarak tanımlandı.

Biyokimyasal nüksüz yaşam süresi, her hasta için -nüksüz ve progresyonsuz hastalar için klinik takibin sonuna, ilk klinik veya biyokimyasal nükse veya herhangi bir sebebe bağlı olan ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

İlk ve ikinci inceleme patoloğları arasındaki uyumun derecesi, uyumun oranı ve basit kappa (κ) istatistikleri ile değerlendirildi. Kullanılan parametreler için prognostik değeri Cox regresyon modeli ile, yaşam süresi analizi Kaplan-Meier analizi ile belirlendi.

SONUÇLAR

İlk ve ikinci patolojik inceleme arasındaki uyum, seminal vezikül invazyonu için mükemmel, ekstraprostatik invazyon ve CS durumu için orta (ne iyi-ne de kötü) derecede idi. İlk patolojik incelemede ekstraprostatik invazyon pozitiflik oranı (%78.1) ikinci kez inceleme yapan patoloğdan (%54.5) çok daha yüksekti. İkinci patoloğ, ilk patolojik incelemedeki ekstraprostatik invazyon olarak değerlendirilen olguların %35' inde bu invazyonu tesbit edemedi. Aksine, ilk patolojik incelemede ekstraprostatik invazyonsuz olguların %19' unda ikinci patoloğ invazyon olduğunu tespit etti.

CS pozitifliği ikinci patoloğ tarafından olguların %53.3' ünde, ilk patolojik incelemede ise %53.3' ünde tesbit edildi. İkinci patoloğ tarafından, ilk patolojik incelemede negatif olarak değerlendirilen CS' lerden %26.4' ü pozitif ; pozitif olan CS' lerden ise %24.9' u negatif olarak değerlendirildi.

Her biri 75 hastadan daha fazlasını sağlayan dört hastane için analiz yapıldığında, ekstraprostatik invazyon için bir hastanenin uyumu ($\kappa=0.0$) diğer üç hastaneye göre ($\kappa>0.30$) hemen hiç yoktu. Bu hastane analiz dışı bırakıldığında uyum, $\kappa=0.42$ (0.34-0.51) idi. CS değerlendirmesinde, bu dört büyük hastane arasında da önemli değerlendirme farklılıkları olup ($P=0.0001$), ikinci patolojik inceleme ile aralarındaki uyum $\kappa=0.64$, 0.51, 0.13 ve 0.18 idi.

Fokal ve yaygın ekstraprostatik invazyon ile ilgili ilk ve ikinci patolojik inceleme arasındaki uyum analizinde, yalnızca fokal invazyonlu 84 olgu ekarte edildiğinde, yaygın invazyon için olan ilk ve ikinci patoloji arasındaki uyum ($\kappa=0.31$), tüm olgular için olan uyuma ($\kappa=0.33$) yakın bulundu.

CS, apeks ve yan sınırlar olarak ayırt edildiğinde, ikinci patoloğ apeks için 126 olguda pozitif CS değerlendirmesi yaparken, ilk patolojik incelemede bunların %83' ü pozitif değerlendirildi. Yan sınırlar için bu oranın %76' ya düştüğü tespit edildi. İlk patolojik incelemede, ikinci incelemede negatif değerlendirilen CS' lerin yalnızca %65' inde negatif değerlendirmesi yapıldığı görüldü.

Evreleme parametrelerinin prognostik değeri üzerine ikinci patolojik incelemenin etkisi

Postoperatif radyoterapi, prognozu etkilediği için, ilk ve ikinci patolojik incelemin prognostik değerinin analizi yalnızca klinik takibe alınan hastalarda yapıldı. Kaplan-Meier analizi, ikinci patolojik inceleme ile belirlenen CS durumunun ($P<0.0002$),

ilk patolojik incelemeninkine ($P>0.1$) göre biyokimyasal progresyonsuz yaşam süresi için çok daha güçlü bir belirleyici olduğunu gösterdi.

Ekstraprostatik invazyon için de, benzer şekilde, ikinci patolojik inceleme istatistiksel olarak önemli bir fark gösterirken ($P=0.00-0.17$), ilk patolojik incelemenin farkı önemsizdi ($P>0.1$).

YORUM

RP spesmenlerinin evreleme parametrelerinde patoloğlar arasındaki farklılıkları araştırılan çalışmalar nadirdir. Tek bir merkezde incelenen sınırlı sayıda RP spesimende Ekici ve ark.(4), ilk ve ikinci patolojik inceleme arasında, özellikle de CS durumu ve ekstraprostatik invazyon için yüksek dereceli bir uyumsuzluk olduğunu bildirdiler. Benzer şekilde, bu çalışmada da farklı merkezlerden sağlanan çok daha geniş bir seride, yüksek dereceli bir uyumsuzluk olduğu gösterildi.

Uyumsuzluğun, bulguların yorumlanmasındaki farklılıklara ve/veya bazı patolojik detayların önemsenmemesi veya gözden kaçırılmasına bağlanması en uygundur. İkinci patolojik incelemede, CS pozitifliğinin değerlendirmesinde, tümör hücrelerinin boyalı sınır ile kontakta olması kuralına sıkı sıkıya bağlı kalındı, boyalı sınıra minimal uzaklık bile önemsenmedi. Bu Epstein ve ark' nın (5), 0.1mm' den daha az CS' ye yakın olma durumunun bile prognostik önemi olmadığı için, pozitif CS olarak değerlendirilmemesi gerektiği sonucu ile uyumluydu. Kapsül laserasyonları da, tümör hücrelerinin sızıntıya bağlı olarak çini mürekkebi ile örtülmesi nedeniyle yanlış pozitif CS tanısına neden olabilir. Benzer şekilde, boyalı olmayan dış yüzeydeki tümör hücreleri de pozitif CS olarak değerlendirilmemelidir.

Bugün için, yalnızca örneklenmeden önce çini mürekkebi ile boyanan RP spesmenlerinde CS değerlendirmesi yapılabilir. Bu çalışmada "multivariate" analize Gleason skorunun eklenmesinden sonra, bir prognoz belirleyici parametre olarak CS' nin önemi daha da belirginleşmiştir. CS durumu ile ilgili diğer bir uyumsuzluk nedeni, apeks kesitlerinde kanser varlığının otomatik olarak pozitif CS anlamına da gelebilmesidir. Bazı enstitülerdeki, apeksin transvers planda kesilmesinin CS' nin doğru değerlendirmesine engel olduğu fikri artık geçerli değildir.

Ekstraprostatik invazyonun gözden kaçırılması, uyumsuzluk için minimal bir role sahip olabilir. Uyumsuzluğun diğer bir potansiyel nedeni, apeks kesitlerinde nörovasküler de-

meti infiltre eden tümörün yorumu olabilir. Ayrıca yağ dokusunun olmaması, aslında var olan ekstraprostatik invazyonun yokluğu tanısına neden olabilmektedir.

Dört büyük hastane ile ikinci patolojik inceleme arasında uyumsuzluğun yüksek oranda olması, ekstraprostatik invazyon ve CS değerlendirmesinin her ikisi için de saptandı. Bu durum, farklı patoloji laboratuvarlarında kullanılan tanı kriterlerinin farklı olduğunu, oysa bir patoloji laboratuvarı içinde kriterlerin nispeten uniform olduğunu göstermektedir.

Ekici ve arkadaşlarının (4) yayımladıklarına benzer şekilde, seminal vezikül invazyonu için uyum mükemmeldi. Çok açık bir şekilde, patoloğların çoğu, ekstraprostatik lokalizasyonda bulunan seminal vezikül kas tabakasının tümöral hücrelerle invazyonunun bu tanıda gerekli olduğunun net olarak farkındaydı.

İlk patolojik incelemede, yalnızca pT3 ve/veya CS' si pozitif olan olguları içermeye-

si, bu çalışmanın zayıf tarafı olabilir. Bu nedenle, elde edilen bulgular özellikle çok ileri dönem prostat kanserli hasta grubu için değer taşımaktadır. Buna rağmen, CS durumu ve ekstraprostatik invazyon için yapılan patolojik incelemeler arasında büyük farklılıkların olması, hem direkt olarak optimal hasta bakımı hem de büyük hasta gruplarındaki çalışmaların sonuçlarına katlanıldığını göstermektedir. Uyuşmazlıkların altındaki sebeplerin daha ileri araştırmalarına, RP spesmenlerinin raporlanma tekniklerinin geliştirilmesi ve daha spesifik kriterlerin belirlenmesi için ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmada ilk patolojik incelemeyi yapan katılımcıların RP spesmenlerini tekrar (3. patolojik inceleme olarak) incelemesinin çalışmanın sonucunu daha iyi bir şekilde sokması olasıdır ve çalışma planının tamamlayıcı bir bölümü olacaktır.

Kaynaklar

1. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R (2005) Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 216:34–63
2. Montironi R, van der Kwast T, Boccon-Gibod L, Bono AV, Boccon-Gibod L (2003) Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 44: 626–636
3. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M, European Organization for Research and Treatment of Cancer (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 366:572–578
4. Ekici S, Ayhan A, Erkan I, Bakkaloğlu M, Özen H (2003) The role of the pathologist in the evaluation of radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 37:387–391
5. Epstein JI, Sauvageot J (1997) Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol* 157:241–243