

Radikal prostatektomi örneklerindeki küçük hacimli kanserlerin (0,5 ml.den küçük) ameliyat öncesi belirlenmesi

The Journal of Urology, 174 (3):898-902, 2005

Liang Cheng, Christopher K. Poulos, Chong-Xian Pan, Timothy D. Jones, Joanne K. Daggy, John N. Eble ve Michael O. Koch

Dr. Rauf Taner Divrik

SB. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

Amerikan istatistiklerine göre, erkeklerde en sık görülen malignite prostat kanseridir. 1985 yılında 37.324 yeni hasta tanı alırken, bu sayının 2005'de 232.090 olacağı tahmin ediliyor. Prostat kanserindeki bu göze çarpan artış, transrektal ultra-son rehberliğinde yapılan prostat biyopsinin de eklenmesi ve esas olarak serum prostat spesifik antijen'in (PSA) yaygın kullanımına bağlıdır. Elli yaşın üzerindeki erkeklerin %30-40'ı prostat kanserine sahip, fakat kanserin sadece %8'i klinik olarak anlamlı olabilir (1). Hastalığın yavaş seyirinden dolayı, bu hastaların çoğu muhtemelen tedavi gerektirmeyecektir. Bundan dolayı, klinik önemi olan prostat kanserini ortaya koymak prostat kanserine yaklaşımı büyük ölçüde kolaylaştıracaktır.

Kanserin klinik sonuçlarını ve biyolojik davranışını majör olarak tayin eden, tümör hacmidir (2-5). Genel olarak, bir tümörün hacmi 0,5 ml.den küçük ve Gleason skoru 7'den düşük ise klinik olarak önemsiz kabul edilir ve kansere yaklaşım watchful waiting (bekle-gör) olabilir, ancak bu yaklaşım tartışmalıdır. Birçok diğer klinik faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer ameliyat öncesi tümör boyutunu, grade'ini ve patolojik evresini kesin olarak belirlemek mümkün olsa, daha kesin ve önerilmiş klinik yaklaşım seçenekleri prostat kanserli bazı bireyler için makul olabilir. Çok az araştırma, küçük hacimli kanserlerin ameliyat öncesi saptanması konusuna yönelmiştir ve bu çalışmalar karışık sonuçlar doğurmuştur. Bu makalede de yazarların amacı, çeşitli klinik parametreleri ve prostat biyopsi özelliklerini kullanarak prostatektomide küçük hacimli kanserin önceden saptanmasında en yararlı değişkeni bulmaktır.

Indiana Üniversitesi Hastanesi'nde 1999 ile 2003 yılları arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan ve biyopsi örnekleri değerlendirilebilen 336 hasta çalışmaya alınmıştır.

Biyokimyasal rekürrens, cerrahi sonrası PSA değerinin en az 0,1 ng/ml olması olarak tanımlanmış (6,7). Hastalar ilk 24 ay için 1., 3., 6., 12., 18., ve 24. aylarda takip edilmişler ve daha sonra hastanın klinik durumuna göre takip protokolü ayarlanmış, fakat yıllık takip mutlaka yapılmıştır. Ortalama takip süreleri 14 ay (ortanca 12; 1,5-48).

Biyopsiler 18 gauge iğne kullanılarak alınmış ve biyopsi verileri prospektif olarak toplanmıştır. Her kor ayrı bir kaba konarak ve alındığı yer belirtilerek patoloji laboratuvarına gönderilmiş ve tek bir üro-patolog tarafından değerlendirilmiştir. Gleason derecelendirme sistemi kullanılmış ve özellikle aşağıdakiler not edilmiştir;

- Kanserin en yüksek yüzdesi (Herhangi bir tarafta)
- En yüksek Gleason skorlu taraftaki kanser yüzdesi
- Kanser pozitif korların en yüksek yüzdesi (Herhangi bir tarafta)
- En yüksek Gleason skorlu tarafta kanser pozitif korların yüzdesi
- Pozitif alanların kabaca sayısı

-Biyopsi alanlarının toplam sayısı

-Tümör bilateralitesi

-Kanser pozitif biyopsi alanlarının yüzdesi (toplam biyopsi alanları 4 ve daha fazla olanlarda sadece hesaplanmış)

RRP örnekleri daha önce tarif edildiği gibi incelenmiş (8, 9) prostat tartılmış, ölçülmüş, boyanmış ve %10 nötral formalinde fikse edilmiştir. Ortanca prostat ağırlığı 38 gr (14-149). Fiksasyonu takiben apeks ve taban ampute edilmiş ve seri halinde 3 ile 5 mm aralıklarda, vertikal parasagittal planda kesilmiştir. Seminal veziküller prostat ile birleştiği yere paralel kesilmiş ve tamamı değerlendirmeye alınmıştır. Geriye kalan prostat seri halinde prostat apeksinden tabanına uzun aksa dik bir şekilde kesilmiş ve prostatektomi örnekleri tek bir üro-patolog tarafından derecelendirilmiş ve evrelendirilmiştir. pT2b tümörler son derece nadir olduğu için 2002 değil, 1997 TNM sistemi kullanılmıştır (10). Tüm prostatektomideki kanser volümü tek tek tümör odaklarının volümlerinin toplamı olarak haritalandırma metodu ile saptanmıştır (4, 5).

SONUÇLAR

Ortalama hasta yaşı 60 (41-77)

Biyopsi alanına düşen ortalama biyopsi kor sayısı 4,1 (1-16, ortanca 4)

Küçük hacimli kanser, daha büyük prostat hacmiyle ($p<0,0001$), patolojik evre ile ($p<0,0001$), cerrahi sınır negatifliği ile ($p=0,0004$), tümör multifokalitesinin yokluğu ile ($p=0,0002$) ve perinöral invazyon yokluğu ile ($p<0,0001$) ilişkili bulunmuştur.

Yaş, ameliyat öncesi PSA düzeyi ya da yüksek dereceli PIN ile ilişkisizdir.

Univariate lojistik regresyonda, tüm pozitif biyopsi alanlarındaki en yüksek Gleason skoru ile, en yüksek yüzdede kanserli prostat alanındaki Gleason skoru ile, herhangi alandaki kanserin en yüksek yüzdesi ile, en yüksek Gleason skorlu biyopsi alanındaki kanser yüzdesiyle, herhangi biyopsi alanındaki kanser için pozitif korların en yüksek yüzdesi ile, en yüksek Gleason skorlu alandaki kanserli korların yüzdesi ile ve tümör bilateralitesi ile küçük hacimli kanseri öngörme anlamlı bulunmuştur.

Multivariate analizde, herhangi biyopsi alanındaki kanserin en yüksek yüzdesi ve pozitif biyopsi alanlarının sayısı sadece anlamlıdır.

Ortalama 14 aylık takip sırasında 41 (%12) hastada PSA rekürrensi görülmüş ve bunlardan sadece 1 tanesinin kanser hacmi 0,5 ml.den küçüktür.

Kaynaklar

1. Stamey, T. A., Freiha, F. S., McNeal, J. E., Redwine, E. A., Whittemore, A. S. and Schmid, H. P.: Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer, 71: 933, 1993
2. Cheng, L., Koch, M. O., Juliar, B. E., Daggy, J. K., Foster, R. S., Bihle, R. et

- al: The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, **23**: 2911, 2005
3. McNeal, J. E., Bostwick, D. G., Kindrachuk, R. A., Redwine, E. A., Freiha, F. S. and Stamey, T. A.: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet*, **1**: 60, 1986
 4. Cheng, L., Bergstralh, E. J., Cheville, J. C., Slezak, J., Corica, F. A., Zincke, H. et al: Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol*, **22**: 1491, 1998
 5. Cheng, L., Zincke, H., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Scherer, B. and Bostwick, D. G.: Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, **91**: 66, 2001
 6. Koch, M. O., Foster, R. S., Bell, B., Beck, S., Cheng, L., Parekh, D. et al: Characterization and predictors of prostate specific antigen progression rates after radical retroperitoneal prostatectomy. *J Urol*, **164**: 749, 2000
 7. Poulos, C. K., Koch, M. O., Eble, J. N., Daggy, J. K. and Cheng, L.: Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate specific antigen recurrence. *Cancer*, **101**: 1563, 2004
 8. Cheng, L., Slezak, J., Bergstralh, E. J., Myers, R. P., Zincke, H. and Bostwick, D. G.: Preoperative prediction of surgical margin status in prostate cancer patients treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, **18**: 2862, 2000
 9. Emerson, R. E., Koch, M. O., Daggy, J. K. and Cheng, L.: Closest distance between tumor resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol*, **29**: 225, 2005
 10. Eichelberger, L. E. and Cheng, L.: Does pT2b prostate carcinoma exist? Critical appraisal of the 2002 TNM classification of prostate carcinoma. *Cancer*, **100**: 2573, 2004

YORUM

Günümüzde prostat kanserini erken evrede yakalama çabaları kadar, yakalanan kanserin tedavi gerektirecek, hastanın hayatını tehdit edecek, kısacası anlamlı kanser olup olmadığı da önemlidir. 1992 yılından itibaren anlamsız

kanser tanımını ve bu kanserin hacminin ne olması gerektiğini belirten yayınlarda kanser hacminin 0,5 ml.den küçük olması, Gleason skorunun 7'den düşük olması gerekliliği, ultrason ya da tomografi ile önceden saptanabilirliği, biyopsi kollarındaki kanser yüzdeleri, pozitif biyopsi kor sayıları, bu kolların uzunlukları, klinik parametreler (yaş, PSA gibi) çalılışmış (1-14) ve günümüzde hala son noktayı koyacak kesin ve herkes tarafından kabul gören, özgüllüğü ve hassaslığı %100'e yakın bir çalışma yok. Bunun olası en büyük nedeni prostat biyopsi tekniklerindeki farklılıklar, patolojik değerlendirmedeki doğruluğun %100 olmayışıdır.

Yayınlanmış otuza yakın makale incelendiğinde, en güçlü belirleyici kişiye bağımlı olan prostat biyopsi sonuçları gibi duruyor, özellikle **kanserli kordaki kanser yüzdesi, kanserli kolların toplam alınan kolları oranı** ve yine **pozitif kollarındaki en yüksek Gleason skoru** şu an için en güçlü belirleyicilerdir.

Kaynaklar

1. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol*, 148: 829-32, 1992
2. Warner, J. and Whitmore, W. F., Jr.: Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *J Urol*, 152: 1761, 1994
3. Irwin, M. B. and Trapasso, J. G.: Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. *Urology*, 44: 862, 1994
4. Dietrick DD, McNeal JE, Stamey TA. Core cancer length in ultrasound-guided systematic sextant biopsies: a preoperative evaluation of prostate cancer volume. *Urology*, 45 (6): 987-92, 1995.
5. Cupp, M. R., Bostwick, D. G., Myers, R. P. and Oesterling, J. E.: The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably

- predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual bases. *J Urol*, 153: 1543, 1995
6. Dugan, J. A., Bostwick, D. G., Myers, R. P., Qian, J., Bergstralh, E. J. and Oesterling, J. E.: The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. *JAMA*, 275: 288, 1996
 7. Wang X, Brannigan RE, Rademaker AW, McVary KT, Oyasu R. One core positive prostate biopsy is a poor predictor of cancer volume in the radical prostatectomy specimen. *Urology*, 158 (4):1431-5, 1997
 8. Epstein, J. I., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Walsh, P. C., Cox, J. L., Rittenhouse, H. et al: Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol*, 160: 2407, 1998
 9. Hautmann SH, Conrad S, Henke RP, Erbersdobler A, Simon J, Straub M, Graefen M, Hautmann RE, Huland H. Detection rate of histologically insignificant prostate cancer with systematic sextant biopsies and fine needle aspiration cytology. *J Urol*, 163 (6):1734-8, 2000
 10. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Pathologic findings and prostate specific antigen outcome after radical prostatectomy for patients diagnosed on the basis of a single microscopic focus of prostate carcinoma with a gleason score \leq 7. *Cancer*. 15; 89(8):1810-7, 2000
 - 11- Furuya, Y., Fuse, H., Nagakawa, O. and Masai, M.: Preoperative parameters to predict tumor volume in Japanese patients with nonpalpable prostate cancer. *Int J Clin Oncol*, 7: 109, 2002
 12. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 MM or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density. *J Urol*, 170 (2 Pt 1):370-2, 2003
 13. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer* 1; 101(9):2001-5, 2004
 14. Klein EA. What is 'insignificant' prostate carcinoma? *Cancer* 1;101(9):1923-5, 2004