



# Radikal Prostatektomi Sonrası Ekstraprostatik Yayılım ve Seminal Vezikül İnvazyonu Saptanan Hastaların Prostat İğne Biyopsisinde Perinöral İnvazyon Varlığı ve Klinik Önemi

## Clinical Significance of Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy in Patients Diagnosed with Extraprostatic Extension and Seminal Vesicle Invasion after Radical Prostatectomy

Dr. Ozan Bozkurt<sup>1</sup>, Dr. Serdar Çelik<sup>1</sup>, Dr. Ömer Demir<sup>1</sup>, Dr. Özgür Gürboğa<sup>1</sup>, Dr. Burçin Tuna<sup>2</sup>, Dr. Kutsal Yörükoğlu<sup>2</sup>, Dr. Güven Aslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada prostat iğne biyopsilerinde perinöral invazyon (PNI) bulgusunun ekstraprostatik yayılım ve derecesi ile seminal vezikül invazyonu üzerine olan etkileri araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** 2005-2014 tarihleri arasında radikal retropubik prostatektomi (RRP) patolojisinde ekstraprostatik yayılım (pT3a, grup 1) ve seminal vezikül invazyonu (pT3b, grup 2) saptanan prostat kanserli hastalar retrospektif değerlendirildi. Grup 1 ise fokal (grup 1a) ve yaygın (grup 1b) ekstraprostatik yayılım saptanan hastalar diye ikiye ayrıldı. Gruplar; PSA, PSA dansitesi, prostat iğne biyopsi patolojisi (Gleason skoru, biyopsi odak sayısı ve tümör yüzdesi ve PNI varlığı) ve RRP patolojisi (Gleason skoru, tümör hacmi, Cerrahi sınır pozitifliği ve Lenf nodu pozitifliği) verilerine göre karşılaştırılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1'de 92 (grup 1a'da 49, 1b'de 43 hasta), grup 2'de 37 olmak üzere toplam 129 hasta değerlendirildi. Prostat iğne biyopsisindeki Gleason skoru, tümör yüzdesi ve PNI varlığı grup 2'de grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (7,2±0,8 vs 6,7±0,6; %60,9±29,9 vs %48,8±31,6; %62,2 vs %29,4; p<0,05). Grup 1a ve 1b karşılaştırıldığında ise PNI varlığı grup 1b'de 1a'ya göre belirgin olarak daha yüksekti (%39,5 vs %20,4; p<0,05).

**Sonuç:** PNI varlığının pT3a hastalarda ekstraprostatik yayılım derecesi ve pT3b hastalık oranı ile arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptandı. Prostat biyopsisinde PNI olan hastalarda özellikle sinir koruyucu cerrahi planlarken yaygın ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstraprostatik yayılım, perinöral invazyon, prostat kanseri, radikal prostatektomi, seminal vezikül invazyonu

### Summary

**Objective:** The impact of perineural invasion (PNI) finding in prostate needle biopsy on extraprostatic extension and grade and seminal vesicle invasion were investigated in this study.

**Materials and Methods:** Prostate cancer patients diagnosed with extraprostatic extension (PT3a, group 1) and seminal vesicle invasion (PT3b, group 2) after radical retropubic prostatectomy (RRP) between 2005-2014 were evaluated retrospectively. Group 1 was further divided in two subgroups as patients with focal (group 1a) and diffuse (group 1b) extraprostatic extension. PSA, PSA density, prostate needle biopsy findings (Gleason score, core number and percent and PNI) and RRP final pathological findings (Gleason score, tumor volume, positive surgical margin and positive lymph nodes) were compared between groups.

**Results:** A total of 129 patients were included; 92 in group 1 (49 in group 1a and 43 in group 1b) and 37 in group 2. Patients in group 2 had significantly higher Gleason scores, tumor percent and PNI presence when compared to patients in group 1 (7.2±0.8 vs. 6.7±0.6; 60.9±29.9% vs. 48.8±31.6%; 62.2% vs. 29.4%; p<0.05). Presence of PNI was significantly higher in group 1b compared to group 1a (39.5% vs. 20.4%; p<0.05).

**Conclusion:** It was demonstrated that there was a significant relationship between the presence of PNI and both the grade of extraprostatic extension in PT3a disease and the presence of PT3b disease. Risk of diffuse extraprostatic extension and seminal vesicle invasion should be kept in mind especially while planning nerve sparing surgery for patients with PNI in prostate biopsies.

**Key Words:** Extraprostatic extension, perineural invasion, prostate cancer, radical prostatectomy, seminal vesicle invasion

## Giriş

Lokalize prostat kanserinde küratif tedavi seçeneklerinden birini radikal retropubik prostatektomi (RRP) oluşturmaktadır (1,2). RRP sonrası patolojik incelemede ekstraprostatik yayılım saptanması ek tedavi gereksinimine yol açan faktörlerden birisidir. Bu yüzden tedavi öncesi planlama açısından ekstraprostatik yayılımı öngörmek adına bazı parametreler araştırılmıştır (1,2). Bu parametrelerden biri prostat biyopsisindeki ekstraprostatik yayılım bulgusudur. Fakat bu bulgu çok nadir bir bulgudur (1,2,3). Ekstraprostatik yayılımı ve prostat kanseri nüksünü öngörebilen ve en yaygın kullanılan parametreler; tedavi öncesi prostat spesifik antijen (PSA) değeri, prostat biyopsisindeki Gleason skoru ve klinik evredir (4,5).

Prostat biyopsilerinde prostat kanser hücrelerinin sinir demeti boyunca yayılımını gösteren perinöral invazyon (PNI) bulgusu biyopsi patolojilerinde rutin olarak raporlanmaktadır (6). PNI varlığının ekstraprostatik yayılım ve cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (7,8,9).

Bu çalışmada RRP materyalinde pT3 prostat kanseri saptanan hastaların prostat biyopsisindeki PNI bulgularının ekstraprostatik yayılımın derecesi ve seminal vezikül invazyonu ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2005-2014 tarihleri arasında kliniğimizde RRP yapılan ve patolojisinde ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonu (pT3) saptanan erkek hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, PSA, PSA dansitesi, prostat iğne biyopsi patolojisi (Gleason skoru, biyopsi odak sayısı ve tümör yüzdesi ve PNI pozitifliği) ve RRP patolojisi (Gleason skoru, tümör hacmi, Cerrahi sınır pozitifliği ve Lenf nodu pozitifliği) ile değerlendirildi.

Hastalar RRP patolojisindeki ekstraprostatik yayılım (pT3a) ile seminal vezikül invazyonu (pT3b) saptanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. pT3a hastalar grup 1, pT3b hastalar ise grup 2 şeklinde adlandırıldı. Bu iki gruptaki hastalar PSA değerleri, prostat iğne biyopsi ve RRP patoloji verilerine göre karşılaştırıldı. Grup 1 hastalar ise ayrıca ekstraprostatik yayılım derecesine göre fokal (grup 1a) ve yaygın (grup 1b) ekstraprostatik yayılım saptanan hastalar diye iki alt grupta incelendi. Bu iki grubun verileri de karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Hastalar önce grup 1 ve grup 2 olarak iki grupta incelendi. Bu iki grubun verileri t-test analizi ve Pearson  $\chi^2$  test ile karşılaştırmalı değerlendirildi. Sonra grup 1 iki alt grupta incelendi. Grup 1a ve 1b hasta verileri ise t-test ve Pearson  $\chi^2$  test ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 20.0; SPSS, Chicago, Ill) kullanıldı ve p değeri <0,05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

RRP patolojisinde pT3 prostat kanseri saptanan 129 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 92'si pT3a (grup 1), 37'si pT3b (grup 2) olarak raporlanmıştı. Grup 1 ve grup 2 hastaların yaş, PSA, prostat iğne biyopsi ve RRP patoloji verileri ile biyokimyasal nüks oranları Tablo 1'de verilmiştir. Prostat iğne biyopsi patolojisindeki Gleason skoru, en yüksek tümör yüzdesi ve özellikle PNI varlığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). RRP patoloji verileri açısından ise Gleason skoru, tümör hacmi ve lenf nodu pozitifliği oranları arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Ortalama 31,8 aylık takip süresi olan hastaların biyokimyasal nüks oranları arasında da iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Grup 1 hastalar kendi içerisinde fokal (grup 1a) ve yaygın (grup 1b) ekstraprostatik yayılım saptanan hastalar olarak iki alt grupta incelendi. Grup 1a'da 49, grup 1b'de ise 43 hasta mevcuttu. Grup 1 hasta verileri bu iki alt grupta ayrı ayrı değerlendirilerek karşılaştırıldı (Tablo 2). Prostat biyopsi patolojisi değerlendirildiğinde grup 1a ve 1b arasında en önemli fark PNI varlığıydı ( $p<0,05$ ). Bunun dışında RRP patolojilerine bakıldığında yaygın ekstraprostatik yayılımın gözlemlendiği grupta cerrahi sınır pozitifliği anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ).

Tablo 1. Grup 1 ve grup 2 hastaların karşılaştırmalı analizi

	Grup 1 (n=92)	Grup 2 (n=37)	p
Yaş (yıl)	63±5,8	64,7±4,7	0,128
PSA (ng/ml)	11,2±8,8	14,3±10,9	0,094
PSA dansitesi (ng/ml/cc)	0,3±0,3	0,4±0,2	0,080
Biyopsi Gleason skoru	6,7±0,6	7,2±0,8	0,001
Tümör yüzdesi (%)	48,8±31,6	60,9±29,9	0,049
Odak sayısı	3,2±2,5	4,1±2,2	0,053
PNI varlığı (n)	%29,4 (27)	%62,2 (23)	<0,001
RRP Gleason skoru	7±0,5	7,5±0,9	0,003
Tümör hacmi (cc)	3,8±3,2	7,3±7,3	0,001
Cerrahi sınır pozitiflik oranı (n)	%39,1 (36)	%54 (20)	0,121
Lenf nodu pozitiflik oranı (n)	%0 (0)	%8,1 (3)	0,022
Biyokimyasal nüks oranı (n)	%26,1 (24)	%62,2 (23)	<0,001

PSA: Prostat spesifik antijen, PNI: perinöral invazyon, RRP: retropubik prostatektomi

Tablo 2. Grup 1a ve grup 1b arasında genel verilerin karşılaştırmalı sonuçları

	Grup 1a (n=49)	Grup 1b (n=43)	p
Yaş (yıl)	63,3±5,8	62,7±5,9	0,666
PSA (ng/ml)	9,7±6,7	12,8±10,5	0,092
PSA dansitesi (ng/ml/cc)	0,2±0,2	0,3±0,3	0,052
Biyopsi Gleason skoru	6,7±0,6	6,7±0,6	0,937
Tümör yüzdesi (%)	42,7±28,2	55,8±34,2	0,051
Odak sayısı	2,9±2,2	3,6±2,7	0,155
PNI varlığı (n)	%20,4 (10)	%39,5 (17)	<0,001
RRP Gleason skoru	7,1±0,4	7±0,6	0,287
Tümör hacmi (cc)	3,6±3,6	4,1±2,6	0,498
Cerrahi sınır pozitiflik oranı (n)	%18,4 (9)	%62,8 (27)	<0,001
Lenf nodu pozitiflik oranı (n)	%0 (0)	%0 (0)	
Biyokimyasal nüks oranı (n)	%49,0 (24)	%53,5 (23)	0,185

PSA: Prostat spesifik antijen, PNI: perinöral invazyon, RRP: retropubik prostatektomi

Biyokimyasal nüks açısından bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

## Tartışma

Prostat kanserinin en doğru evrelemesi RRP patolojisi ile mümkündür. Prostat biyopsisi ile doğru evreleme yapabilmek tek başına mümkün değildir. Bu yüzden RRP öncesi ekstraprostatik yayılımı, seminal vezikül invazyonunu ve lenf nodu metastazını öngörebilmek için prostat biyopsi bulgularını da içeren bazı nomogramlar kullanılmaktadır (1,3,10,11,12,13). PNI'nin kanser hücrelerinin sinir demetleri boyunca prostat parankiminden periprostatik yumuşak dokuya uzanımını gösteren, önemli mekanizmalardan biri olduğu gösterilmiştir (14). Bu yüzden prostat biyopsi patolojisindeki PNI bulgusunun ekstraprostatik yayımda önemli bir bulgu olabileceği saptanmıştır (15). Yapılan çalışmalarda prostat biyopsisindeki PNI pozitifliği ile ekstraprostatik yayılım, cerrahi sınır ve lenf nodu pozitifliği araştırılmış ve anlamlı sonuçlar saptanmıştır (7,8,9). Bu çalışmalardan birinde 3226 hasta değerlendirilmiş olup PNI pozitifliğinin ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal nüks ile aralarında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Bu hastalarda tedavi öncesi PSA değeri, prostat biyopsisindeki Gleason skoru ve klinik evreye PNI pozitifliğinin eklenmesiyle ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonunu öngörmeye daha anlamlı sonuçlar saptanmıştır (7). Yine bu çalışmada PNI pozitif saptanan hastalarda hastaliksiz sağkalım, kansere özgü sağkalım ve toplam sağkalım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (7). Bizim hasta grubumuz T3a ve T3b hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda lokal ileri evre prostat kanseri olgularında prostat biyopsisinde PNI varlığının ve diğer bulguların tümör evre ve yaygınlığına olan etkileri incelenmiş olup, tümör yaygınlığı ve invazyonu arttıkça PNI pozitiflik oranının artmış olduğu saptandı. Seminal vezikül invazyonunu öngörmeye prostat biyopsisindeki Gleason skoru ve tümör yüzdesi ile birlikte PNI pozitifliğinin önemli bir bulgu olduğu saptandı. Ayrıca özellikle T3a hastalarda ekstraprostatik yayılımın fokal ya da yaygın yayılım olduğunu gösteren tek parametrenin PNI olduğu saptandı. Sonuç olarak; PNI pozitifliğinin pT3a hastalarda ekstraprostatik yayılımın derecesini ve pT3b hastalığı öngörmeye önemli faktörlerden birisi olduğunu düşünmekteyiz. Prostat biyopsisinde PNI pozitifliği saptanan hastalarda özellikle sinir koruyucu cerrahi planlarken ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu hastalarda RRP sonrası artmış cerrahi sınır pozitiflik oranları ve biyokimyasal nüks ile buna bağlı ek tedavi gereksiniminde artış olabileceği bilinmelidir.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

## Kaynaklar

1. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766-771.
2. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-1507.
3. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. *J Urol* 2001;165:1562-1568.
4. Huland H, Hammerer P, Henke RP, et al. Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal, examination prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies. *J Urol* 1996;155:1344-1347.
5. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, et al. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995;75:530-538.
6. Hassan MO, Maksem J. The prostatic perineural space and its relation to tumor spread: an ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 1980;4:143-148.
7. DeLancey JO, Wood DP Jr, He C, et al. Evidence of Perineural Invasion on Prostate Biopsy Specimen and Survival After Radical Prostatectomy. *Urology* 2013;81:354-357.
8. Gutierrez C, Terrasa F, Briones G, et al. Prognostic role of perineural invasion in prostate biopsy. *Actas Urol Esp* 2011;35:347-353.
9. Miller JS, Chen Y, Ye H, et al. Extraprostatic extension of prostatic adenocarcinoma on needle core biopsy: report of 72 cases with clinical follow-up. *BJU Int* 2010;106:330-333.
10. Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al. An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. *J Urol* 1996;156:1375-1380.
11. Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, et al. Prostate cancer staging: correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. *J Urol* 1998;159:1251-1259.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Combination of the preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55:572-577.
13. 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. *JAMA* 1997;277:1445-1451.
14. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989;142:763-768.
15. Bismar TA, Lewis JS Jr, Vollmer RT, et al. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol* 2003;27:432-440.