



PROSTAT KANSERİNDE AKTİF İZLEM KARARI; BİYOPSİ GLEASON SKORU NE KADAR GÜVENLİ?

ACTIVE FOLLOW-UP DECISION IN PROSTATE CANCER; HOW SAFE IS THE BIOPSY GLEASON SCORE?

Cenk Murat YAZICI, Polat TÜRKER, Mehmet Fatih ŞAHİN, Rıdvan ÖZCAN

Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD, Tekirdağ, Türkiye

Öz

Amaç: Prostat spesifik antijenin tanımlanmasından sonra insidental prostat kanseri oranı yükselmiş ve hastalar gereksiz tedavilere maruz kalabilmişlerdir. İnsidental prostat kanseri olan hastalarda herhangi bir tedavi uygulanmadan yakın izlem kılavuzlarına girilmiş ve hastalara uygulanmaya başlamıştır. Ancak transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi patolojilerindeki veriler ile radikal prostatektomi spesimen patolojilerindeki verilerin uyumsuzluğu, küratif tedavi ihtiyacı olabilecek hastalara riske atmaktadır. Bu çalışmada; radikal prostatektomi spesimenlerindeki Gleason skorları ile TRUS-bx Gleason skorlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal – Metot: Mart 2011 ile Haziran 2016 tarihleri arasında, kliniğimizde radikal prostatektomi cerrahisi geçirmiş hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi öncesi PSA değerleri, biyopsi kor sayıları, kanser pozitif biyopsi kor sayıları, biyopsideki kanser yüzdeleri ve Gleason skorları tespit edilerek, radikal prostatektomi sonrası Gleason skorları, doku kanser oranları, cerrahi sınırlar ve patolojik evre ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 44 hastanın verileri değerlendirildi. Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi patolojisinde Gleason skoru <7 olan hastaların 11'inde(%44), prostat spesimen patolojisi Gleason skoru da <7 olarak tespit edildi. Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi patolojisinde Gleason skoru 7 olan hastaların 8'inde (%61,5) prostat spesimen patoloji Gleason skoru 7 olarak tespit edildi. Trus-bx patolojisinde Gleason skoru >7 olan hastaların 1'inde (%16,6) prostat spesimen Gleason skoru >7 olarak tespit edildi

Sonuç: Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi patolojilerinde bildirilen Gleason skorları ile radikal prostatektomi Gleason skorları arasında fark olabilmekte, bu fark özellikle biyopsi Gleason skoru <7 olan hastalarda daha belirginleşebilmektedir. Aktif izlemin hedefi olan bu hasta grubunda, patolojilerin bildirdiği Gleason skorlarının güvenilirliği tartışmalı olup, diğer değişkenler (kor-tümör oranı, tümör kor sayısı, PSA) dikkate alınarak karar verilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, transrektal ultrasonografi, biyopsi, gleason, aktif izlem

Abstract

Aim: With the invention of prostate specific antigen, incidental prostate cancer rates increased significantly and the patients had to be exposed to unnecessary treatments. For those patients with incidental prostate cancer, active surveillance was introduced in the guidelines and has been applied to the patients. But, the pathological mismatch between the transrectal ultrasonography guided biopsy and the radical prostatectomy specimens may risk the patients who need curative treatment. In this study, we aimed to compare the Gleason scores between radical prostatectomy specimens and transrectal ultrasonography guided biopsy.

Material-Methods: The data of the patients, who had radical prostatectomy in our clinic between March 2011 and June 2016, had been retrospectively evaluated. The PSA value before transrectal ultrasonography guided biopsy, biopsy core numbers, cancer positive biopsy core numbers, cancer percentage and Gleason scores at biopsy have been noted, and compared with the Gleason score after radical prostatectomy, tissue cancer ratio in prostatectomy specimen, surgical margins and pathologic stage.

Results: The data of 44 patients were evaluated. The Gleason score was <7 at 11 (44%) patients in both transrectal ultrasonography guided biopsy and radical prostatectomy. The Gleason score was 7 at 8 (61,5%) patients in both transrectal ultrasonography guided biopsy and radical prostatectomy and the Gleason score was >7 at 1 (16,6%) patient in both transrectal ultrasonography guided biopsy and radical prostatectomy

Conclusion: There are differences between transrectal ultrasonography guided biopsy Gleason scores and the radical prostatectomy Gleason scores. This differences especially are obvious in patients with Gleason score <7. The reliability of gleason scores reported by the pathologists might be questionable so, in order to decide active surveillance for patients, other variables (core-tumor ratio, tumor core number, PSA) must also be considered.

Key Words: Prostate cancer, transrectal ultrasonography, biopsy, gleason, active follow-up

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Doç. Dr. Cenk Murat YAZICI
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji ABD,
Tekirdağ, Türkiye 59100.
E-posta: drcenk yazici@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 14.03.2017
Date Accepted / Kabul Tarihi: 18.08.2017

GİRİŞ

Prostat kanseri, Avrupa'da erkekler arasında en sık görülen kanser çeşidi olup, yüksek mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır¹. Prostat spesifik antijenin (PSA) tanımlanmasından sonra prostat kanseri insidansı ciddi oranda artmış ve hastalar erken dönemde tanı alabilir hale gelmiştir. Bu durum, insidental prostat kanseri tanı oranlarını arttırmış ve hastaların gereksiz tedavilere maruz kalmasına neden olmuştur. "Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial" (PLCO) çalışmasında, radikal prostatektomi uygulanan hastaların büyük bir kısmının gereksiz cerrahiye alındığı gösterilmiştir. Avrupa ülkelerinde yapılan benzer bir çalışmada da radikal prostatektominin bir grup hasta için gereksiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır^{2,3}.

Tüm bu veriler ışığında; erken evre, düşük risk grubunda olan hastaların, herhangi bir tedavi uygulanmadan yakın izlem ile takibe alınma fikri ön plana çıkmıştır. Buna göre, klinik lokal evre (cT1-cT2), PSA'sı <10ng/dl, biyopsi Gleason skoru <7 ve en fazla 2 korda %50'nin altında tümörü bulunan hastalar aktif takibe alınabilmektedir.(A4) Bu durum, prostat kanseri tanısında kullanılan transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsinin (TRUS-bx) hem alınma tekniği açısından, hem de patolojik değerlendirme açısından önemini ön plana çıkartmaktadır. Yanlış değerlendirilen TRUS-bx sonuçları, hastanın tedavisinde farklılık yaratabilmekte ve sonuç olarak hastayı riske atabilmektedir.

Bu çalışmada; birincil amaç olarak radikal prostatektomi spesimenlerindeki Gleason skorları ile TRUS-bx Gleason skorlarının

karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda ikincil amaç olarak, TRUS-bx sonrası aktif takip kararı alınabilecek hastaların, prostat kanseri spesimenlerindeki patolojisi ile olan uyumunu ve gözlenen farkın olası tedavi değişikliği yaratıp yaratmadığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Mart 2011 ile Haziran 2016 tarihleri arasında, kliniğimizde radikal prostatektomi cerrahisi geçirmiş 55 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların TRUS-bx öncesi PSA değerleri, biyopsi kor sayıları, kanser pozitif biyopsi kor sayıları, biyopsideki kanser yüzdeleri ve Gleason skorları tespit edildi. Biyopsi kor sayısı 10 kor altında olanlar, TRUS-bx öncesinde antiandrojen tedavi ve 5-alfa redüktaz inhibitörü kullanan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Aynı hastaların radikal prostatektomi spesimenlerindeki patolojileri, Gleason skorları, doku kanser oranları, cerrahi sınırlar ve patolojik evreleri tespit edilerek, TRUS-bx sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsiyi inceleyen patoloğun, prostat kanseri spesimenlerini inceleyen patologdan farklı olup olmadığı değerlendirilerek bu farklılığın patolojik sonuçları etkileyip etkilemediği araştırıldı. Dış merkezden kliniğimize patoloji sonucuyla refere edilen hastaların, patoloji preparatları belirgin bir özellik arz etmediği sürece hastanemiz patoloğu tarafından değerlendirilmedi. Prostat kanseri patolojileri ve hastanemizde yapılan TRUS-bx patolojileri tek bir patolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Kantitatif değerler ortalama ve standart deviasyon ile belirtildi. Gruplar arasındaki

kantitatif değerlendirmede öncelikle dağılım Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi ve istatistik analizi student T testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmada toplam 55 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışmadan çıkarma kriterlerine uyan 11 hasta (biyopsi kor sayısının yetersizliği ve antiandrojen tedavi kullanımı) çalışmadan çıkartılarak toplam 44 hastanın verileri değerlendirmeye alındı. Hastaların yaş ortalaması 66,09±6,01 yılıdır. Hastaların biyopsi öncesi PSA ortalaması 8,42ng/dl olup 3,2ng/dl ile 46,0ng/dl arasında değişmekteydi. Hastaların 4'ünde(%9,1) PSA <4 ng/dl, 21'inde(%47,7) PSA 4-10 ng/dl ve 19'unda(%43,2) PSA >10 ng/dl olarak tespit edildi. Biyopsi ortalama kor sayısı 11,9±1,69 idi. Biyopsi alınan tüm hastalarda prostat adenokarsinom tespit edildi. Toplam Gleason skorları değerlendirildiğinde 25(%56,8) hastanın Gleason skoru <7, 13(%29,5) hastanın Gleason skoru 7 ve 6(%13,6) hastanın Gleason skoru >7 olarak tespit edildi. Hastaların birincil ve ikincil Gleason skorlarına göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü 2 uzman cerrah (PT,CY) tarafından opere edilmiştir. Prostat spesimenlerinin hepsinde patoloji raporu prostat adenokarsinom olarak bildirilmiştir. Hastaların 14'ünde(%31,8) Gleason skoru <7, 23'ünde(%52,2) Gleason skoru 7 ve 7'sinde(%15,9) Gleason skoru >7 olarak tespit edilmiştir. Hastaların birincil ve ikincil Gleason skorlarına göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastaların transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi ve radikal prostatektomi spesimenlerindeki birincil ve ikincil gleason skorları.

		Radikal prostatektomi spesimeni									
Biyopsi skoru	2+2	2+3	3+2	3+3	3+4	4+3	4+4	4+5	5+4	5+5	
2+2	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
2+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3+2	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	
3+3	-	-	2	7	4	5	1	3	-	-	
3+4	-	-	-	3	1	3	1	1	-	-	
4+3	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	
4+4	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	
4+5	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	
5+4	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
5+5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi patolojisinde Gleason skoru <7 olan hastaların 11'inde(%44), prostat spesimen patolojisi Gleason skoru da <7 olarak tespit edildi. Transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi patolojisinde Gleason skoru 7 olan hastaların 8'inde (%61,5) prostat spesimen patoloji Gleason skoru 7 olarak tespit edildi. Trus-bx patolojisinde Gleason skoru >7 olan hastaların 1'inde (%16,6) prostat spesimen Gleason skoru >7 olarak tespit edildi. (Tablo 2)

Tablo-2: Hastaların transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi ve radikal prostatektomi spesimenlerindeki toplam gleason skorları.

		Radikal prostatektomi spesimeni		
Biyopsi skoru	<7	7	>7	
<7	11	10	4	
7	3	8	2	
>7	-	5	1	

Serimizde toplam 16 hasta, aktif takip özelliklerine uymaktaydı. Bu hastaların Gleason skorları değerlendirildiğinde, radikal prostatektomi sonrasında 9'unun (%56,25) Gleason skorunun <7 kaldığı tespit edildi. Biyopsi sonrasında Gleason skoru <7 olan hastaların tümünde kanser/prostat oranının %30'un altında olduğu ve tüm hastaların lokal evre prostat kanseri olarak evrelendirildiği gösterildi. Biyopsi sırasında Gleason skoru <7

olmasına rağmen prostat spesimeninde Gleason skoru ≥ 7 tespit edilen hastaların ortalama PSA değeri $14,3 \pm 14,8$ ng/dl olarak tespit edilirken hem biyopside hem de prostat spesimeninde Gleason skoru < 7 olan hastaların PSA değeri $11,1 \pm 12,1$ ng/dl olarak tespit edildi. ($p=0,517$)

TARTIŞMA

Transrektal USG eşliğinde yapılan biyopsi patolojilerinde rapor edilen Gleason skorları ile radikal prostatektomi spesimenlerindeki Gleason skorları arasındaki uyumsuzluk birçok çalışmada gösterilmiştir⁴⁻⁶. Ancak, aktif izlemin güncel uygulamalarda yer almadığı dönemlerde bu bilgi, radikal prostatektomi öncesinde olası prognozun değerlendirilmesi açısından kullanılmış ve patolojiler arasındaki farklılıklar hasta takip protokolünde belirgin bir değişikliğe neden olmamıştır. Aktif izlemin çok daha ön plana çıktığı günümüzde, TRUS-bx patolojilerindeki Gleason skorları önem kazanmıştır. Elde edilen biyopsi verileri ile hastalar küratif tedaviye alınmadan, izlem protokolleri ile takip edilebilmektedir. Bu nedenle biyopsi patolojilerindeki verilerin gerçek değerlerden düşük olması, hastaların küratif tedaviye alınmaları açısından risk oluşturmaktadır. Özellikle Gleason skoru < 7 olan hastalarda pozitif biyopsi kor sayısı, kor tümör yüzdesi ve serum total PSA seviyeleri ile aktif izlem kararı alınmakta, bu durum Gleason skoru < 7 olan hastalarda doğru evrelemenin hayati önem taşımaya neden olmaktadır¹.

Çalışmamızda biyopsi patoloji Gleason skoru < 7 olan hastaların %56'sında, prostat spesimen Gleason skorları 7 ve üzeri olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, biyopsi Gleason skoruna göre aktif izlem protokolüne

alınabilecek hastaların yarısından fazlasının sadece Gleason skoru açısından yanlış değerlendirmeye alınacağını göstermektedir. Literatürde, biyopsi Gleason skoru < 7 olup radikal prostatektomi sonrası Gleason skoru ≥ 7 tespit edilen hasta oranları %20-%36 arasında değişmektedir. Lattouf ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada; biyopsi skorları < 7 olan toplam 311 hastanın %24.1'inde prostat spesimen patolojilerinde Gleason skoru ≥ 7 tespit edilmiştir⁵. Yine benzer bir çalışmada Fine ve ark.'ları; biyopsi Gleason < 7 olan 1057 hastanın %23.1'inin prostat spesimen patolojisinin ≥ 7 olduğunu bildirmişlerdir⁶. Johns Hopkins serisini değerlendiren bir başka çalışmada ise bu oranın %36 olduğu gösterilmiştir⁴. Bizim çalışmamızda ise; prostat biyopsisinde Gleason skorunun düşük evreleme oranının %56 olduğu gösterilmiştir. Bu farkın, biyopsi patolojisini değerlendiren patolojiler ile radikal prostatektomi patolojisini değerlendiren patoloğun farklı kişiler olması ve özellikle biyopsi patolojisini değerlendiren patolojilerin genel patoloji ile ilgilenip spesifik dal patolojisi ile ilgilenmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Oranlara bakıldığında TRUS-bx Gleason skoru < 7 olup, radikal prostatektomi biyopsi Gleason skoru ≥ 7 olan hastaların %83,3'ünün patolojisinin farklı patolojiler tarafından değerlendirildiği gözlenmiştir. Tam tersi olarak TRUS-bx Gleason skoru < 7 olup, radikal prostatektomi spesimen patolojisi < 7 tespit edilen hastaların % 54,5'inin aynı patolojiler tarafından değerlendirildiği gözlenmektedir ($p=0.021$). Bu veriler ışığında, TRUS biyopsi Gleason skorlarının özellikle prostat kanseri patolojisi değerlendiren patolojiler tarafından incelenmesi ile olası Gleason evre

yanlışlıklarının engellebileceğini düşünmekteyiz.

Konuya farklı bir bakış açısıyla baktığımızda, aktif izleme alınacak hastaların sadece Gleason skoru ile değerlendirilmediği, tümör pozitif kor sayısı ve kor tümör oranlarının da karar aşamasında etkin olduğu bilinmektedir. Bu durumda Gleason skorunun tek başına önemi azalmaktadır. Bizim verilerimizde de tümör pozitif kor sayısı ve kor-tümör oranları değerlendirmeye alındığında, aktif izlem için uygun olmayan hasta sayıları yaklaşık 2/3 oranında azalmaktadır. Gleason skoruna göre gereksiz radikal prostatektomiye alındığı düşünülen ancak radikal prostatektomi spesimeninde Gleason skoru ≥ 7 olan hastaların %64.2'sinin pozitif tümör kor sayısı ve/veya kor tümör yüzdesi açısından radikal prostatektomiye uygun olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle hastaların aktif izlem kararı alındığında tek başına Gleason skor değerlendirmesi %50 oranında hata payı yaratsa da diğer değişkenlerin hesaba alınması sonucu bu hata payı %20'lere kadar düşmektedir. Bu nedenle; prostat biyopsi spesimeni inceleyen patoloğların Gleason skoru hakkında vermiş oldukları bilgi kadar, kor tümör oranı ve sayısı hakkında verecekleri veriler de önemli olmaktadır. Böylece küratif tedavi ihtiyacı olan prostat kanseri ile insidental prostat kanseri ayrımı çok daha güvenli olarak yapılabilecektir.

Sonuç olarak, TRUS-bx patolojilerinde bildirilen Gleason skorları ile radikal prostatektomi Gleason skorları arasında fark olabilmekte, bu fark özellikle biyopsi Gleason skoru < 7 olan hastalarda daha belirginleşebilmektedir. Aktif izlemin hedefi olan bu hasta grubunda, patoloğların bildirdiği Gleason skorlarının

güvenilirliği tartışmalı olup, diğer değişkenler (kor-tümör oranı, tümör kor sayısı, PSA) dikkate alınarak karar verilmesi gerekmektedir. Ayrıca patoloğlar sadece Gleason skor değerlendirmesine değil, tümör kor sayısı ve kor tümör oranını da dikkatlice değerlendirmeli ve klinisyene yol göstermelidir.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol. 2014 Jan;65(1):124-37.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. 2012 Jan 18;104(2):125-32.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014 Dec 6;384(9959):2027-35.
4. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol. 1997 May;21(5):566-76.
5. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? BJU Int. 2002 Nov;90(7):694-8; discussion 698-9.
6. Fine SW, Epstein JI. A contemporary study correlating prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score. J Urol. 2008 Apr;179(4):1335-8; discussion 1338-9.