



**T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI**

**RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNDE
YÜKSEK TERSİYER GLEASON PATTERN
BULUNMASININ HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR VE
BİYOKİMYASAL BAŞARISIZLIK ÜZERİNE ETKİSİ**

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET GİRAY SÖNMEZ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ORHAN GÖĞÜŞ

2011-ANKARA

| | |
|-------------------------|------------|
| İÇİNDEKİLER..... | II |
| ÖNSÖZ..... | IV |
| KISALTMALAR..... | V |
| TABLolar..... | VI |
| ŞEKİLLER..... | VII |

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----------|
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1 PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ..... | 3 |
| 2.2 PROSTAT ANATOMİSİ..... | 4 |
| 2.3 PROSTAT HİSTOLOJİSİ..... | 11 |
| 2.4 PROSTAT FİZYOLOJİSİ..... | 14 |
| 2.5 PROSTAT KANSERİ..... | 14 |
| 2.5.1 PROSTATİK TÜMÖR SINIFLANDIRILMASI..... | 14 |
| 2.5.2 ADENOKARSİNOM..... | 16 |
| 2.5.3 PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 18 |
| 2.5.4 PROSTAT KANSERİ ETYOLOJİSİ..... | 19 |
| 2.5.5 PROSTAT KANSERİNDE TANI..... | 20 |
| 2.6 PROSTAT KANSERİNİN EVRELENDİRİLMESİ..... | 24 |
| 2.7 PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ..... | 28 |
| 2.8 PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ..... | 29 |
| 2.9 PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ..... | 37 |
| 2.9.1 LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ..... | 37 |
| 2.9.2 LOKAL OLARAK İLERLEMİŞ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ.. | 40 |
| 2.9.3 METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ..... | 40 |
| 3.MATERYAL VE METOD..... | 44 |
| 3.1 HASTA SEÇİMİ..... | 44 |
| 3.2 RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ..... | 44 |
| 3.3 POSTOPERATİF HASTA TAKİBİ..... | 51 |
| 3.4 İSTATİKSEL ANALİZ..... | 51 |

| | |
|-------------------------|-----------|
| 4.BULGULAR..... | 52 |
| 5.TARTIŞMA..... | 59 |
| 6.SONUÇLAR..... | 64 |
| 7.ÖZET..... | 65 |
| 8.ABSTRACT..... | 67 |
| 9.KAYNAKLAR..... | 69 |

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize ışık tutan, yol gösteren, iyilik, sabır ve hoşgörü dolu yüreğiyle bizi baba şefkatiyle kucaklayan, emeğinin karşılığını ödeyemeyeceğimiz saygıdeğer tez hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Orhan GÖĞÜŞ'e;

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen, modern ürolojik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki yoğun gayretleri ile mesleki gelişimimde her türlü desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Prof.Dr. Sadettin KÜPELİ'ye;

Hastaneye geldiğim ilk günden itibaren zevkli ve sıcak bir çalışma ortamı oluşturan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hem mesleki hem sosyal açıdan gece gündüz bizlere destek olan, ilkeli ve örnek kişiliğe sahip, bana hocalıktan öte ağabeylik yapan sayın ağabeyim Yrd.Doç. Dr Ahmet Hakan HALİLOĞLU' na;

İhtisas sürem boyunca benden bilgi-birikimlerini esirgemeyen ve eğitime büyük katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Ömer GÜLPINAR'a;

Tez çalışmamda bana yol gösteren ve hiçbir yardımı esirgemeyen, tezimin çalışma haline gelmesi için tüm spesmenleri büyük bir sabırla tekrar değerlendiren Prof.Dr.Ömür ATAÖĞLU'na, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremini birlikte geçirdiğim asistan arkadaşlarım Dr. Erhan DEMİRELLİ ve Dr. Salih BOĞA'ya birlikte geçirdiğimiz güzel zamanlar için teşekkür ediyorum.

Ayrıca kliniğimiz tüm görevli hemşire ve personeline bana olan yardımlarından dolayı minnettarım.

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, fedakar anne ve babama, sevgili kardeşlerime, sonsuz teşekkürler....

Dr. M. Giray SÖNMEZ

KISALTMALAR

| | |
|--------------|--|
| ACT | : Antichymotrypsin |
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| BPH | : Benign Prostat Hiperplazisi |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| DHEA | : Dehidroepiandrosteron |
| DHT | : Dihidro- Testosteron |
| EPY | : Ekstraprostatik Yayılım |
| GS | : Gleason Skor |
| LH-RH | : Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon) |
| MBD | : Mesane Boynu Darlığı |
| MGS | : Modifiye Gleason Skor |
| MRG | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| NADPH | : Nikotinamid Adenindinükleotid Fosfat |
| PAF | : Prostatik Asit Fosfataz |
| PZ | : Periferik Zon |
| PGZ | : Periüretral Glandüler Zon |
| PLND | : Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu |
| PRM | : Parmakla Rektal Muayene |
| PSA | : Prostat Spesifik Antijen |
| RP | : Radikal Prostatektomi |
| RRP | : Radikal Retropubik Prostatektomi |
| RPP | : Radikal Perineal Prostatektomi |
| RT | : Radyoterapi |
| TUR | : Mesane Boynu Transüretral Rezeksiyonu |
| TRUS | : Transrektal Ultrason |
| TZ | : Transizyonel Zon |

TABLÖLAR

TABLO 2-1 : ‘‘Prostate Cancer Prevention Trial alışmasında’’ PSA değerlerine göre kanser saptanma oranları

TABLO 2.2 : TNM SINIFLANDIRILMASI (AJCC ve UICC 2002)

TABLO 2.3 : 2002 TNM Sisteminin Evre Gruplandırması

TABLO 2.4 : Prostat Kanserinde Risk Sınıflaması

TABLO 2.5 : 2005 ISUP Geliştirilmiş Gleason Sistemi

TABLO 2.6 : Tersiyer skorun dahil edildiği modifiye gleason skortlama sistemi

TABLO 4.1 : Genel bilgiler

TABLO 4.2 : Patolojik sonuçlar

TABLO 4.3 : Prognostik patolojik sonuçlar

TABLO 4.4 : Tersiyer gleason skor değeri ve yüzde oranları

Grafik 4.1 : Patolojik sonuçların görülme oranları

Grafik 4.2 : Gleason skorlar arası tersiyer grade prevalansı

Grafik 4.3 : PSA progresyon zamanının Kaplan-Meier sağkalım analizi ile gösterilmesi

ŞEKİLLER

ŞEKİL 2-1 : Prostatın Embriyolojik gelişimi

ŞEKİL 2-2 : Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

ŞEKİL 2-2B : Prostat Komşulukları

ŞEKİL 2-2C : Prostatın Arterleri

ŞEKİL 2-2D : Prostatın Venleri

ŞEKİL 2-2E : Prostatın İnnervasyonu

ŞEKİL 2-2F : Prostatın Zonal Anatomisi

ŞEKİL 2-3 : Prostatın Histolojik Görünümü

ŞEKİL 2.4 : Modifiye Gleason Derecelendirme Şeması

ŞEKİL 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13 : Radikal Prostatektomi Materyalinin Histopatolojik Değerlendirilmesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri (PCa) ABD'de erkekler arasında tanısı konan en sık kanserdir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır. Ülkemizde ise genel kanser insidansı içinde 5. sırada yer almaktadır. Yaşla kuvvetli bir ilişkisi vardır. Diğer birçok organ kanserlerinde belirli bir yaş aralığında insidans bariz olarak artarken prostat kanserinde insidansın artışına paralel bir yükselme vardır. Özellikle 50 yaştan sonra insidans hemen hemen katlanarak artmaktadır (1).

Prostat kanserinin olası risklerini tespit etmek birçok faktörü (evre, grade, PSA düzeyi, v.s) içeren nomogramlar ve algoritmeler kullanarak mümkün hale gelmiştir. Böylece uygun hasta için uygun zamanda ve olası komplikasyonlarını da düşünerek en uygun tedaviyi uygulama imkanı doğmuştur. Günümüzde klinik lokal evre prostat kanserinin altın standart tedavi yöntemi genel durumu ve yaşam beklentisi uygun hastalar için radikal prostatektomi (RP) operasyonudur. Son yıllarda ülkemizde prostat kanserlerinin erken dönemde saptanmasındaki artışa bağlı olarak RP ameliyatlarında belirgin bir artış görülmektedir. Özellikle fonksiyonel anatominin daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniğin gelişmesi ve artan deneyime bağlı olarak RP'nin morbiditesinde belirgin bir azalma olmuştur. RP'de amaç kanserli doku bırakmamaktır. Bu nedenle tüm prostat dokusu, periprostatik adipoz doku, veziküla seminalisler, ejakülatör kanallar ve pelvik lenf nodlarının çıkarılması gereklidir (2).

Prostat adenokarsinomunda tümörün biyolojik davranışının belirlenmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesinde oldukça önemlidir. Prostat kanserinin histolojik paterni, tümörün biyolojik potansiyeli ile yakın ilişkilidir (3-7). Prostatik adenokarsinomlarda en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi; glandüler yapıların diferansiyasyon derecesine dayanan Gleason derecelendirme sistemidir. Gleason skoru (GS), prostat kanserinin histolojik değerlendirilmesinde primer ve sekonder derecelerin toplanarak hesaplandığı yaygın olarak kullanılan bir sistemdir (3,8,9). Tersiyer patern ise primer ve sekonder paternden farklı en sık görülen üçüncü gleason paterninin bulunmasıdır.

Prostat kanseri heterojen bir hastalıktır. Prostat dokusu içerisinde çok sayıda farklı, agresif tümör odakları görülebilir (10).

Bu gelişiminden dolayı patoloji spesmenlerinde tersiyer gleason grade görülmesi nadir bir durum değildir. Bu nedenle son yıllarda giderek artan oranda tersiyer gleason grade üzerinde çalışmalar yapılmaya başlamıştır.

Tersiyer grade tanımlaması ve olumsuz biyolojik etkileri ilk olarak 2000 yılında Pan ve ark tarafından bildirilmiştir. 114 radikal prostatektomili hasta incelenmiş, tersiyer gleason grade oranı % 5'den az olan hastaları analiz etmiştir. Bu çalışmada gleason skor 6 ve 7 tümörler için tersiyer gleason grade varlığının patolojik evre ve biyokimyasal nüक्सüz sağkalım üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (11). Sonrasında yapılan birçok çalışmada tersiyer patern varlığı kötü histopatolojik sonuçlar ve artmış PSA (prostat spesifik antijen) rekürrensi ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Modifiye Gleason skoru (mGS) ise, primer ve yüksek dereceli tersiyer patern göz önüne alınarak belirlenen skorlama sistemidir (9-13). Son zamanlarda, prostatik adenokarsinom derecelendirme sisteminde modifikasyonlar gündeme gelmiştir ve yüksek tersiyer komponentin (Gleason patern 4 veya 5) varlığının, patolojik evre ve progresyon oranlarıyla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (3,6). Bunun yanı sıra prostat kansinomunun histomorfolojik görünümündeki heterojenitenin, prostat iğne biyopsisi ve radikal prostatektomi materyalleri arasındaki skor uyumsuzluklarına neden olabildiği de bilinmektedir (4,5).

Çalışmamızda Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalında transrektal prostat biyopsisi ile prostat adenokarsinomu tanısı alan ve bu nedenle radikal retropubik prostatektomi yapılan lokalize prostat kanserli (evre T1 ve T2) hastalar incelenmiştir. Hastaların preoperatif yaş , biopsi gleason skorları, preoperatif PSA değerleri , kemik sintigrafisi, pelvik görüntüleme raporları (bilgisayarlı tomografi, BT), postoperatif patoloji sonuçları, postoperatif PSA değerleri kaydedilmiş, prostatektomi spesmenleri retrospektif olarak tek bir patolog tarafından (Ö.A) tekrardan incelenerek yüksek tersiyer patern varlığı ve tersiyer patern yüzdesi araştırılmıştır.

Bu çalışmada tersiyer gleason patern bulunması ile yaş, preoperatif PSA, klinik evre, biopsi skorları, postoperatif patoloji sonuçları (gleason skor, patolojik evre, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği), postoperatif PSA değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

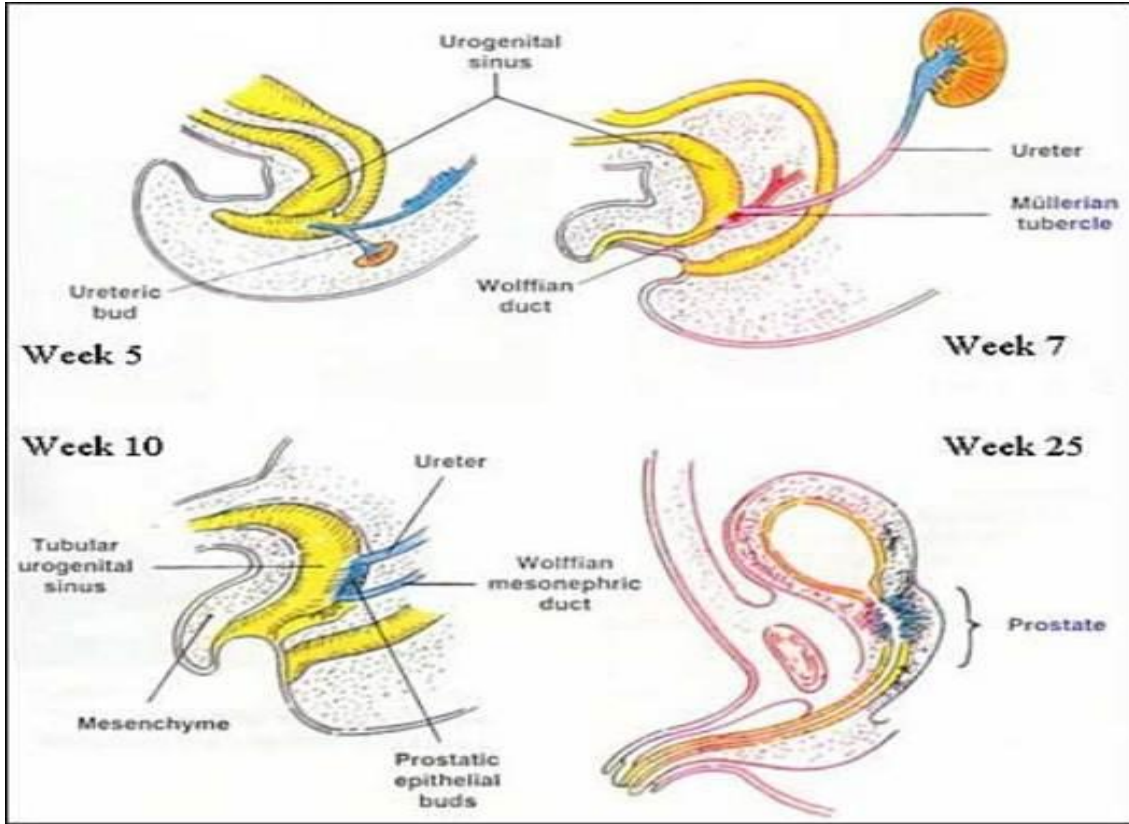
2.1 PROSTAT EMBRİYOLOJİSİ

Prostat glandı, embriyonik hayatın 12. haftasından itibaren, endodermden köken alan ürogenital sinüsten gelişir. Verumontanumun her iki yanında, ürogenital sinüsün posteriorunda oluşan küçük epitelyal tomurcuklar, 5 ayrı grup halinde gelişir ve 16. Haftada bu gelişme tamamlanır. Bunlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanırlar. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. Mezodermal kökenli olan çift mezonefrik ve paramezonefrik kanallar, ortak ürogenital katlantıdan gelişirler ve genitoüriner sistemin gelişiminde rol oynarlar. Her iki Müller kanalı birleşir. Birleşen kaudal uç, Müller tüberkülü denilen küçük bir şişlik olarak ürogenital sinüsün posterioruna projekte olur. Müller tüberkülünden prostatik utrikulus gelişir. Prostat gelişimi, fetal testislerden salgılanan androjenik hormonların etkisi altındadır. Prostatik epitel ve stroma endodermden gelişirken, vas deferensin intraprostatik kısmı ve ejakülatuar kanal Wolf kanalından gelişir. Beş grup epitelyum tomurcuğundan beş farklı lob gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loblar birbirinden oldukça ayırık olmasına karşın daha sonra aralarında bir septum olmaksızın birleşirler. Bu lobların tübülleri iç içe girmez, yalnızca yan yana dururlar. Anterior lobun tübülleri diğer loblarıinkiyle aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lob tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermelerine karşın, yavaş yavaş küçülerek dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lob daha az sayıda, buna karşın yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan medyan ve lateral lobların posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilebilen posterior yüzeyini oluştururlar (14).

Doğumdan 6-7 hafta sonrasına dek glandda belirgin duktal hiperplazi ve duktal epitelde skuamöz metaplazi oluşur. Bu değişiklikler fetal dolaşımında bulunan maternal östrojenlere bağlanmaktadır. Bu süre sonunda puberteye kadar prostat boyutlarında yavaş fakat devamlı bir artış gözlenir. Pubertede ise gland boyutları altı ay gibi kısa bir zamanda iki misline katlanmaktadır. Bu hızlı boyut artışının ana nedeni glandüler dokudaki testesterona bağımlı hiperplazidir. Sonuçta stromal elemanların prostattaki oranı azalmakta ve prostat

erişkin formunu almaktadır. Böylece prostat yaklaşık 18-20 gr. ağırlığa ve 3x2,5x2,5 cm (transvers x antero-posterior x sagittal) boyutlara ulaşır (14,2).

ŞEKİL 2-1: Prostatın Embriyolojik gelişimi



2.2 PROSTAT ANATOMİSİ

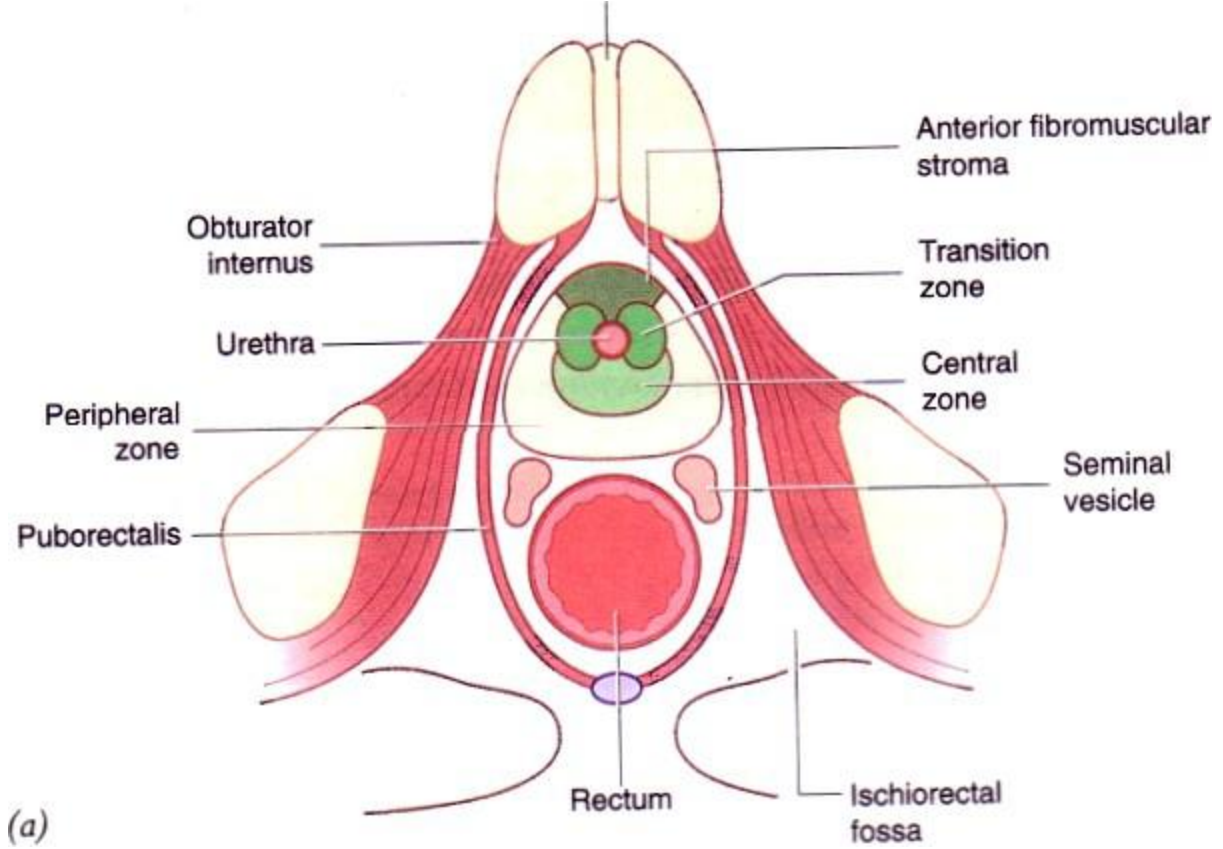
Kranio-kaudal boyutu yaklaşık 4 cm, antero-posterior boyutu yaklaşık 2,5 cm ve genişliği yaklaşık 3 cm olan prostat, mesanenin inferior kısmında yerleşmiş olan ve erkek üretrasının proksimal kısmını çevreleyen fibromusküler ve glandüler bir organdır. Şekli klasik olarak ters çevrilmiş ve sıkıştırılmış koni olarak tarif edilir. Ovoid şekilli olmasına rağmen prostat anterior, posterior ve lateral yüzlere sahiptir ve altta daralmış bir apeks ve üstte mesane tabanı ile devam eden geniş bir tabana sahiptir. Prostat kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşma bir kapsülle çevrilidir. Anatomik olarak gerçek pelvis içinde simfizis pubis ile rektumun ampullası arasında bulunur. Erişkinde normal ağırlığı 20 gram kadardır.

Apeksi inferiorda, ürogenital diyaframın superior fasyası üzerine uzanır. Prostatın posterior, anterior ve 2 adet infero-lateral yüzeyi vardır. Posterior yüzey rektum ampullası önünde bulunur ve rektumdan kendi fasyası ve Denonvillier fasyası ile ayrılır (15-17). Posterior yüz ayrıca üst kısımda seminal veziküller ve vaz deferenslerin ampullası ile komşuluk gösterir. Anterior yüz simfisis pubisin yaklaşık 2 cm arkasında bulunur ve bu iki yapı arasında gevşek yağ dokusu ve zengin bir venöz pleksus bulunur. Prostatın anterior ve antero-lateral yüzeylerinde kapsül endopelvik fasya ile karışır. Anterior yüz apekse yakın kısımda iki adet puboprostatik ligaman ile pubik kemiğe bağlanır. İnfero-lateral yüzler levator ani kasının ön kısımları ile ilişki içindedir ve aralarında zengin venöz pleksus yapıları vardır. Prostatın fibromüsküler stroması prostat içindeki kas elemanları ile, bunlar da mesanenin kas dokusu ile devamlılık gösterir. Fibromüsküler stroma periferde yoğunlaşarak prostat kapsülünü oluşturur. Denonvillier fasyası embriyolojik dönemde pelvik tabana doğru ilerleyen rektovezikal peritoneal boşluğun daha sonra oblitere olması sonucunda oluşur, ve prostat ile rektum arasında önemli bir cerrahi ve anatomik bariyer işlevi görür (16). Posterior üretra prostat içinden geçer ve yaklaşık 2.5 cm uzunluktadır. Üretranın bu bölümü prostat içinde apeks ve bazis arasındaki mesafenin hemen ortasında öne doğru 35 derecelik bir açı yapar. Seminal veziküller, prostatın süperoposterior komşuluğunda, mesane ve rektum arasında yer almış bir çift yapı olarak bulunur. Epididimlerin devamı olan vaz deferensler, bilateral seminal veziküllerin medial kısımlarına birleşerek beraberce ejakulator kanalları oluştururlar. Ejakulator kanallar prostata posteriordan girerler, ve oblik bir seyirle öne ve aşağı doğru ilerleyerek eksternal sfinkterin hemen proksimalinde veru montanumun içinden prostatik üretraya açılırlar (15). Prostat etrafında belirgin fasiyal yapılanma vardır. Endopelvik fasya abdominal fasyanın devamıdır. Pelviste, bu fasiyal düzlemin üç parçası vardır (2). Paryetal tabaka pelvik duvar kaslarını (priformis ve obturator internus) örter ve superiora doğru devam edip transversalis ve iliopsoas fasyaları ile birleşir. Obturator sinir dışındaki tüm somatik sinirler bu fasya tabakasının altındadır. Bu fasyanın kalınlaşarak pubisten iskiyal çıkıntıya uzanan kısmı arkus tendineus olarak bilinir. Endopelvik fasyanın ikinci parçası (diafragmatik kısım), pelvik diafragmaı yapan iki kası (koksigeus ve levator ani) pelvisin her iki yanında örter. Endopevik fasyanın üçüncü parçası (visseral) diafragmatik fasya ile devamlılık gösterir ve

pelvik organların üzerinde farklı mesafelere kadar uzanıp onların fibröz tabakaları ile birleşir. Anteriorda, endopelvik fasya medial puboprostatik ligaman içinde yoğunlaşarak pubis ile prostatik kapsülü birbirine bağlar. Lateral puboprostatik ligamanlar endopelvik fasyanın superior diafragmatik tabakasından prostata uzanır. Posteriorda, prostat embriyolojik olarak

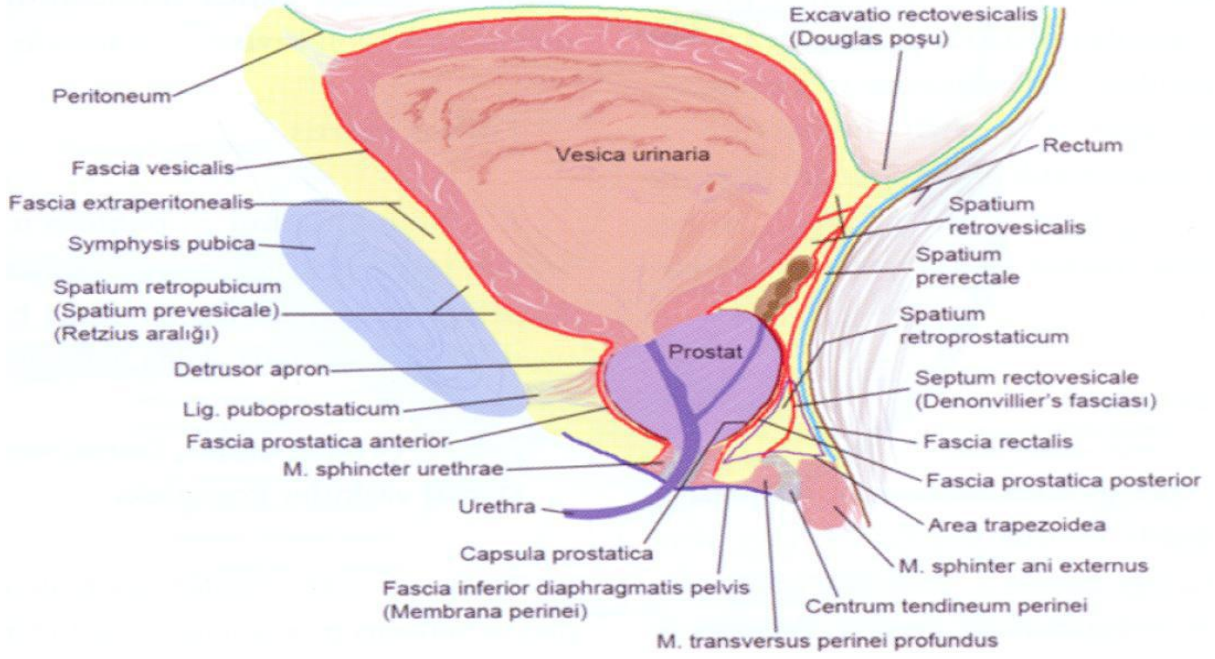
peritondan kaynaklanan denonvillier fasiyasının iki yaprağı ile kaplanmıştır. Posterior tabaka rektal fasiya şeklinde iken anterior tabaka lateralde endopelvik ve periprostatik fasiyalarla birleşir.

ŞEKİL 2-2: Prostatın yerleşimi ve zonal anatomisinin kesitsel şematik görünümü

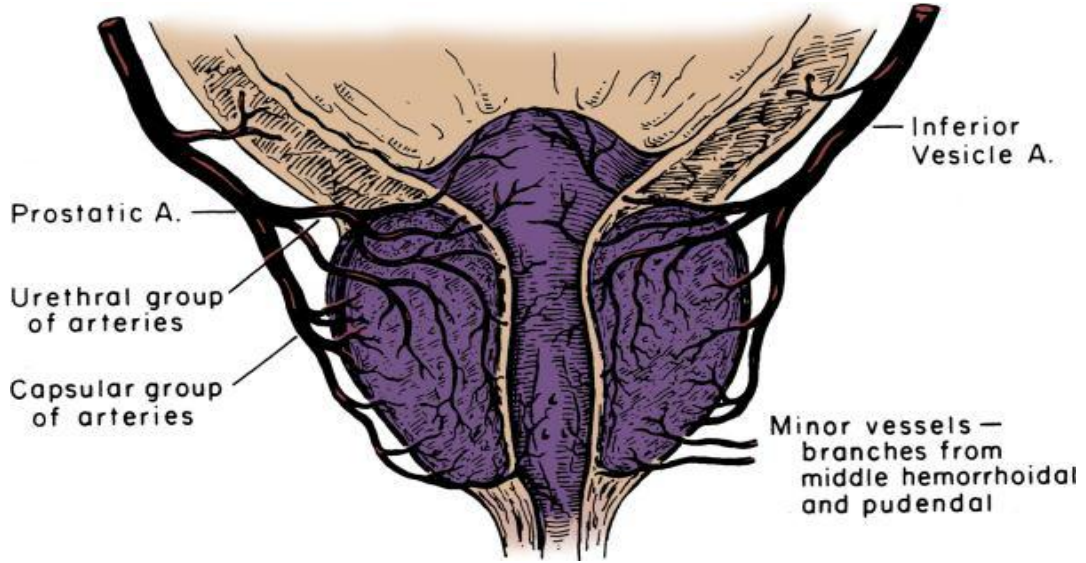


Prostatın kanlanması esas olarak internal iliak arterden olmaktadır ve prostat tabanında daha belirgin olmak üzere (superior prostatik arter) bir sıra lateral pediküllerden kaynaklanır. Genellikle prostat apeksi hizasında ek dallar da olabilir. Superior prostatik arter hemen mesane boynu altından prostata girer ve biri kapsüle diğeri ise üretraya giden iki dala ayrılır. Hastanın yaşlanması ile birlikte üretral dal prostat büyümesine bağlı daha belirgin olmaya başlar (18). Prostat arterlerinin kaynaklandığı diğeri yerler internal pudental, superior vezikal veya obturator arterlerdir (19).

ŞEKİL 2-2B: Prostat Komşulukları

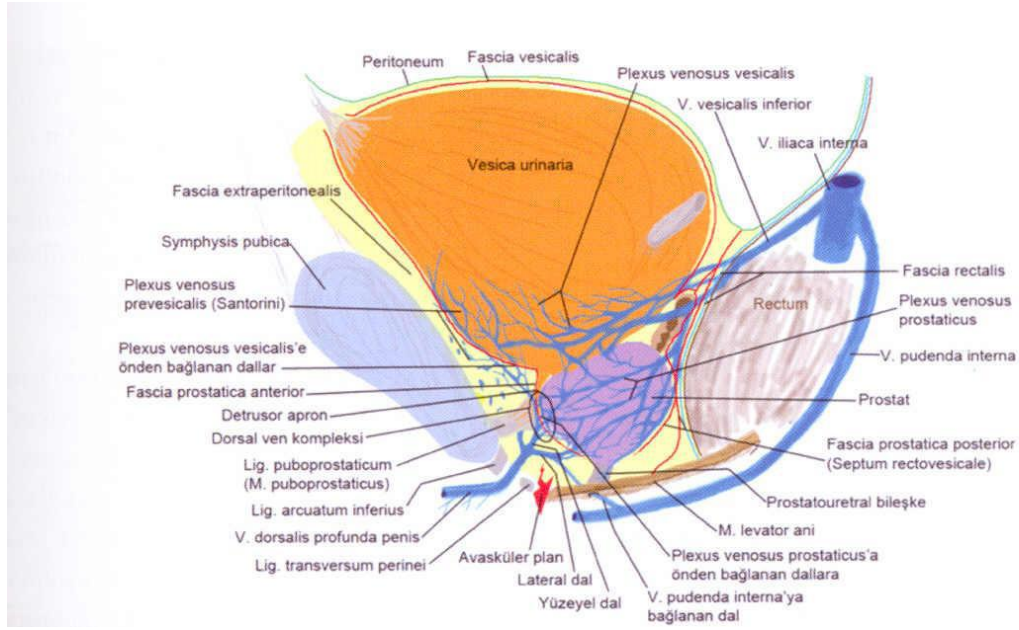


ŞEKİL 2-2C: Prostatın Arterleri



Prostatın venöz drenajı esas olarak prostatın anterior ve lateralinde bulunan anterior venöz pleksus (Santorini) yoluyla olur. Bu pleksus penisin dorsal veninden kaynaklanır ve hipogastrik vene drene olur (19).

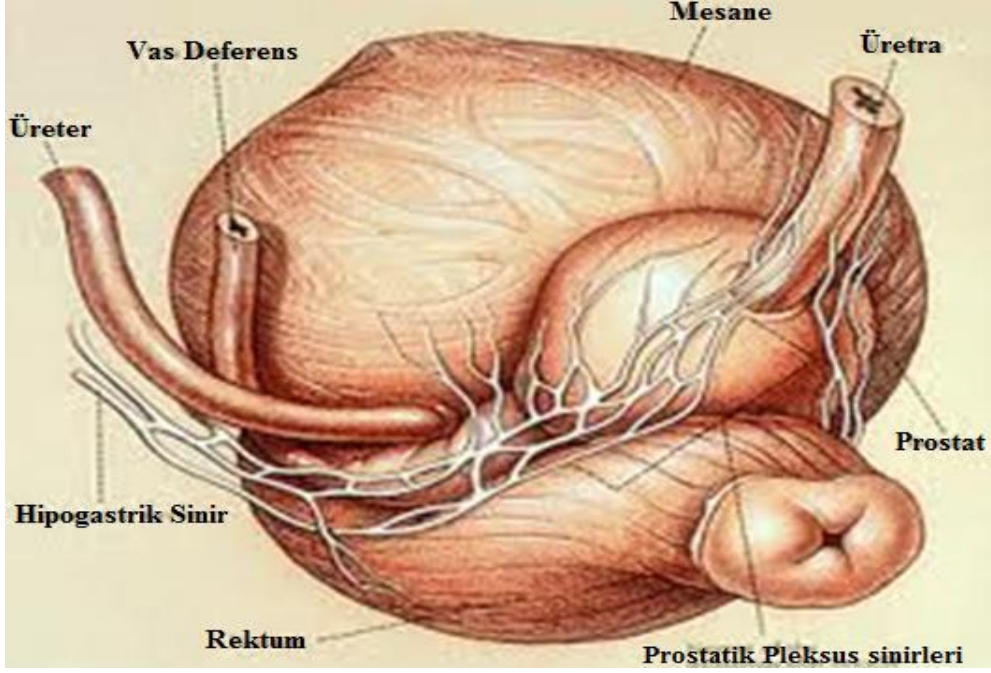
ŞEKİL 2-2D: Prostatın Venleri



Prostatın esas lenfatik drenajı prostatik arterler boyunca devam edip primer olarak obturator lenf nodlarına drene olur. Diğer potansiyel nodal metastaz yerleri eksternal iliak ve presakral nodlardır. Buradan da ana iliak lenf nodları ile birleşerek preaortik lenf nodlarına drene olur (19).

Prostat sempatik, parasempatik ve somatik innervasyona sahiptir. Sempatik innervasyon L1 ve L2'den kaynaklanan superior hipogastrik pleksus yoluyla gelir. Parasempatik ve somatik innervasyon S2-4'den kaynaklanan inferior hipogastrik pleksus ve pudental sinir yoluyla olur.

ŞEKİL2-2E: Prostatın İnnervasyonu



2.2.1 ZONAL ANATOMİ

1-)Anterior fibromuskuler stroma: Kalın bir konnektif doku olup prostatın ön yüzünü kaplar. Orijini detrüsr kası olup mesane boynundan başlayarak prostatik üretranın ön yarısını sarar. Apekte, bu düz kaslar dış sfinktere lifler verir. Bu tabaka prostatik üretranın ön yüzünde bir sfinkter oluşturur. Anterior fibromuskuler stroma prostat hacminin üçte birini oluşturur ve glandüler yapı içermez (20).

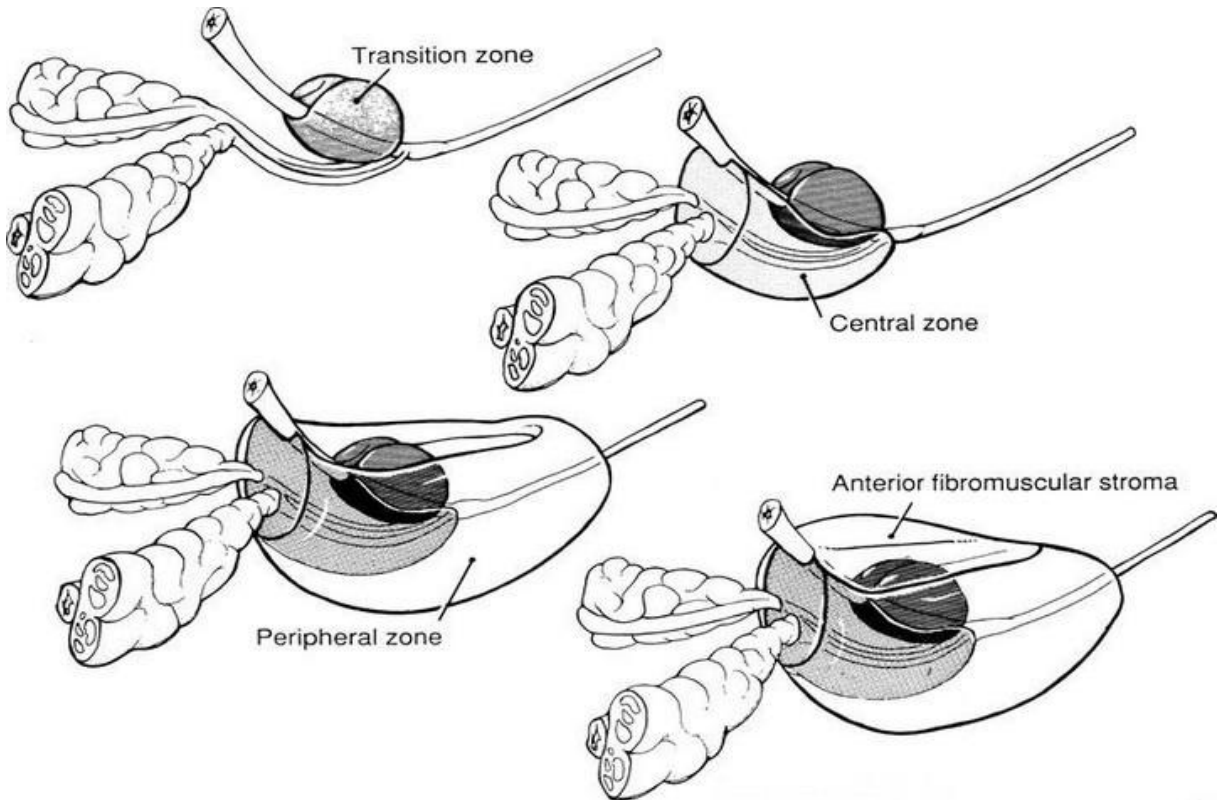
2-)Periferik zon(Pz): Prostatın apikal, lateral ve posterior kısımlarını saran en büyük parçasıdır. Total glandüler dokunun %75'i burada bulunur. Karsinomların %75-80'i bu zondan çıkmaktadır. Prostat apeksinde prostat kapsülü incedir ve prostat kanserlerinin yayılımı açısından zayıf bir anatomik bölgedir (20).

3-)Santral zon(Cz): Glandüler fonksiyon yapan diğer %25'lik bölümdür. Prostat kanserlerinin %5-10'u bu zondan kaynaklanır. Vezikulo seminalisler ve duktus deferensler, prostat tabanında santral zona girerek birleşirler ve ejakülatör kanalları oluşturup santral zon içine ilerleyerek verumontanumdan üretraya açılırlar (20).

4-)Periüretral glandüler zon(Pgz): Verumontanumun üst köşesinden sonraki üretranın ön tarafını sarar. Hem glandüler hem de nonglandüler elemanlar taşır. Bu bölüm retrograd ejakülasyonu önleyen bir sfinkterdir. Ana komponenti preprostatik üretrayı saran düz kas sfinkteridir. Bununla üretra arasında çok ince periüretral glandlar vardır (20).

5-)Transizyonel zon(Tz): Proksimal ve distal üretranın birleştiği bölgede küçük bir grup glanddan oluşur ve tüm prostatın %5'inden azını oluşturur. BPH'n tümü buradan kaynaklanır. Prostat kanserinin %10-20'si transizyonel zondan çıkar. BPH geliştikten sonra kapladığı alan artar. Komşuluğundaki santral ve periferik zonlardan cerrahi kapsül adı verilen fibromüsküler doku adı verilen bir doku ile ayrılır. Glandüler prostatın her alanda duktusları örten epiteli, sekretuar görünümde olup histolojik olarak asinüslere benzer. Tüm duktus ve asinüslerde hücrelerin soluk gözlenmesi sitoplazmalarındaki küçük, berrak vakuollere bağlıdır. Tüm duktus ve asinus hücreleri immunohistokimyasal yöntemle prostat spesifik antijen (PSA), prostatik asit fosfataz (PAF) ile aynı nitelikte boyanma özelliği gösterir (20, 21).

ŞEKİL 2-2F: Prostatın Zonal Anatomisi



2.3 PROSTAT HİSTOLOJİSİ

Erişkinde normal prostat, fibromuskuler bir stroma içinde 30–50 adet tübüloalveoler glandın bulunduğu bir organdır. Glandlar 16 ile 32 arasında değişen sayıdaki ekskretuar kanalla verumontanumun iki yanından prostatik üretraya açılmaktadır. Gland lümeni ise 40 mikron ile 2 mm arasında değişen çapa sahiptir. Glandüler komponenti ise duktus ve asini yapıları meydana getirir. Duktus komponenti de iki bölümde ele alınır.

1-) Major (large, primer, ekskretuar)

2-) Minör (sekonder, periferal) (22).

Epitelyal hücreler hem duktus hem de asinus yapılarında bulunur.

A-) Epitelyal Hücreler:

4 temel hücre grubu bulunmaktadır.

1-) Sekretuar Hücreler: Epitelyal hücrelerin en önemli bölümünü oluştururlar. Prostatik asit fosfataz (PAF) ve PSA sentezlendiği hücrelerdir. Yalnızca prostat asinuslarında değil prostatik kanallar ve prostatik üretrada da bulunurlar.

Ultrastrüktürel olarak 4 tipi vardır;

(a) immatür inaktif hücre,

(b) matür aktif hücre,

(c) matür inaktif hücre veya istirahat hücresi,

(d) dejenere hücre.

Sekretuar hücreler granüler veya homojen sitoplazmadan zengin, sınırları belirsiz, uzun kolumnar ve seminal sıvının üretildiği hücrelerdir. Sekretuar hücreler farklı olarak, keratin ve vimentin ortak boyanması gösterirler. Keratin 8 ve 18 e karşı pozitif antikor yanıtı verirler. Bu hücreler androjen reseptörü içermektedir (23). Prostatik sekresyon nötral mukosubstantlardan oluşur. Prostat adenokarsinomlarında sekresyon nötral ve asidik olmak üzere mikstir (22,23).

2-) Bazal Hücreler: Bazal membranda bulunan hücrelerdir. Bunlar sitoplazmadan fakir, iyi sınırlı küboidal veya kısa kolumnar hücrelerdir. Sekretuar hücrelerden farklı olarak PAF ve PSA ile boyanma göstermezler. Keratin 5 ve 15 (23), keratin 34KE12, CK8.12, 312 C8-1 ve güçlü olarak da antikeratin antibody 903 ile boyanır. Fokal olarak androjen reseptörleri ile güçlü boyandıkları gösterilmiştir (22). Lokal regülatör maddelerin

salgılanmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (24). Bazal hücrelerin sekretuar hücreler ve ayrıca skuamöz, değişici ve müsinoz epitele dönüşme yetenekleri vardır.

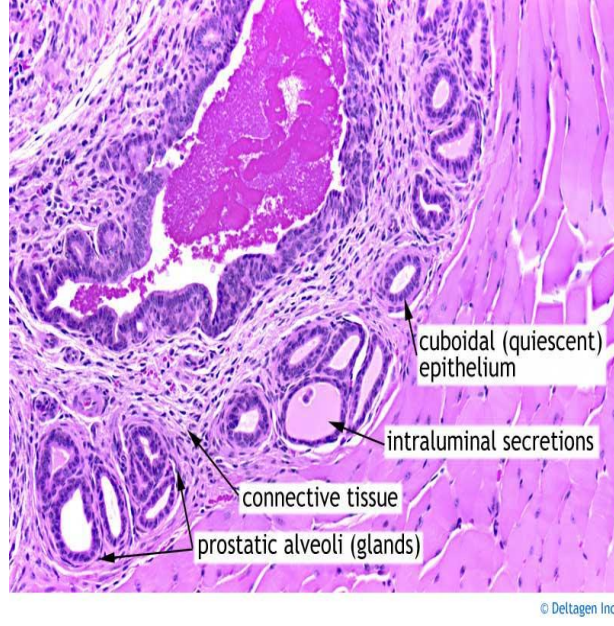
3-)Değişici Epitel: Ekstretuar kanallarda ve üretrada bulunur.

4-)Nöroendokrin Hücreler: Normalde prostat bezlerinde az sayıdadırlar. Bu hücreler Kromogranin A ve B, sekretogranin II, somatostatin, kalsitonin ve bombesin sekrete ederler (22, 25).

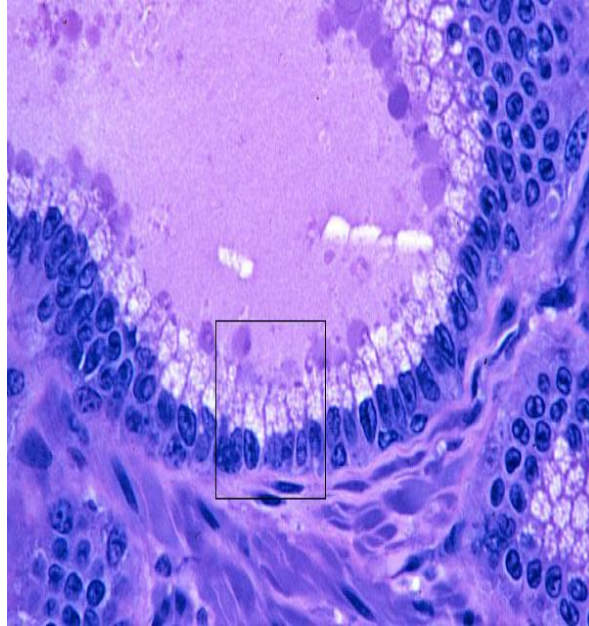
B-)Stroma :

Stroma, fibröz ve musküler dokudan yapılmıştır. Tüm prostat dokusunun %30- 70 ini oluşturur. En belirgin olduğu yer anterior kısmıdır. Kapsül, glanda sıkı sıkıya yapışmıştır ve kollikulis seminalis düzeyinin altında, krista üretralis içinde lateral kitleleri birbirinden ayıran median bir septum ile devam eder. Musküler doku esas olarak düz kasdan yapılmıştır. Üretranın ventralinde bir düz miyosit tabakası fibromuskuler septum içindeki esas kas kitleleriyle birleşmek üzere kıvrım yapmaktadır. Ek olarak, bu yapının anteriorunda hilal şeklinde bir çizgili kas transvers olarak, derin perineal posta inferiora doğru üretral sfinkter ile devam etmektedir. Buradan çıkan lifler, kollajen liflerle lateralde kapsüle yapışır. Diğer kollajen lifler ise posteromediale doğru geçerek prostatik fibromuskuler septumlar ve krista üretralisin septumuyla birleşmektedir. Pudental sinir tarafından innerve edilen bu kasın krista üretralisine geriye, prostatik sinüsleri de ileri doğru çekerek genişletilebileceği düşünülmektedir. Glandüler içerik de aynı zamanda üretraya atılabilir ve dolayısıyla ejakülasyon öncesi dönemde bu bölge seminal sıvıyı (3-5 ml) içerecek şekilde genişleyebilir. Prostatik stromal hücreler androjen reseptörü içerirler (22).

ŞEKİL 2-3: Prostatın Histolojik Görünümü



prostat, sekretuar epitel



2.4 PROSTAT FİZYOLOJİSİ

Prostat glandı içeriğinde sitrat, çinko, kalsiyum, kolesterol, spermin, asit fosfataz ve başka bazı proteazlar içeren ince, sütsü, alkalin bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında vaz deferensteki kasılmalarla birlikte prostat kapsülünde de kasılmalar olur ve bu sıvı semen sıvısına katılır. Prostat salgısının alkalin yapısı fertilizasyonda önemli görev taşır. Prostat salgısındaki elemanların yapısı net olarak bilinmemekle beraber işlevleri konusunda çeşitli fikirler mevcuttur. Örneğin sitrat osmotik dengenin sağlanmasında rol oynar. Çinkonun bakteriostatik işlevi olduğu düşünülmektedir.

Prostatik asit fosfatazın (PAF) semendeki görevi net olarak bilinmemekle beraber metastatik prostat kanseri hücreleri bu enzimi kana salgıladıkları için klinik önemi vardır.

PSA prostatik epitelyumdan salgılanan ve ejakulatın seminal plazmasında bulunan bir proteinazdır. PSA hem tripsin benzeri hem de kimotripsin benzeri enzimatik etkiye sahiptir. PSA'nın biyolojik işlevi ejakulat pıhtısını eritmek ise de bu mekanizmanın fertilizasyondaki etkisi tam bilinmemektedir. Ancak günümüzde prostat kanseri tanı, tedavi ve takibinde kullanılan çok önemli bir belirteçtir.

Prostat bezi androjen metabolizmasında da önemli rolü olan bir organdır. Plazmadaki serbest testosteron prostatik hücrelere difüzyon yolu ile girdikten sonra prostatik enzimler aracılığı ile diğer steroidlere metabolize olur. Testosteronun önemli bir kısmı 5-a-redüktaz enzimi aracılığı ile en önemli prostatik androjen olan dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak çevrilir. DHT, prostatın embriyolojik gelişiminde önemli bir etkiye sahiptir ve erkek dış genital organlarının farklılaşmasını sağlar (19).

2.5 PROSTAT KANSERİ

2.5.1 PROSTATİK TÜMÖR SINIFLANDIRILMASI (WHO 2002)

Epitelyal Tümörler

Glandular Neoplazmlar

-Asiner adenokarsinom

- Atrofik
- Psödohiperplastik
- Foamy

- Kolloid
- Signet ring
- Onkositik
- Lenfoepitelioma benzeri
- Karsinosarkom, sarkomatoid karsinom
- Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN)
- Prostatik intraepitelyal neoplazi, grade III (PIN III)
- Duktal adenokarsinom
- Kribriform
- Papiller
- Solid

Ürotelyal tümörler

- Ürotelyal karsinoma

Skuamoz tümörler

- Adenoskuamoz karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom

Bazal hücre tümörleri

- Bazal hücre adenomu
- Bazal hücreli karsinom

Nöroendokrin Tümörler

- Adenokarsinom içerisinde endokrin differensiasyon
- Karsinoid tümör
- Küçük hücreli karsinom
- Paraganglioma
- Nöroblastoma

Prostatik Stromal Tümörler

- Malign potansiyeli belli olmayan stromal tümör
- Stromal Sarkom

Mezenkimal Tümörler

- Leiomyosarkom
- Rabdomyosarkom
- Kondrosarkom

- Malignant fibröz histiositoma
- Malignant periferik sinir kılıfı tümörleri
- Hemangiom
- Kondrom
- Leiomyom
- Granular cell tümör
- Hemangioperisitom
- Soliter fibröz tümör

Hematolenfoid Tümörler

- Lenfoma
- Lösemi

Miscellaneous Tümörler

- Kistadenoma
- Nefroblastoma
- Rabdoid tümör
- Germ hücre tümörleri
 - Yolk sac tümörleri
 - Seminom
 - Embriyonel karsinom
 - Teratom
 - Koryokarsinom
- Berrak hücreli adenokarsinom
- Melanom

Metastatik Tümörler

-Rektum, mesane, prostatik üretra, vezikula seminalis ve periüretal gland tümörleri
İnfiltrasyonu (26)

2.5.2 ADENOKARSİNOM

Lokalizasyonu ve boyutları: Adenokarsinomların %60-70' i periferik zonda, %10-20' si transizyonel zonda, %5-10' u santral zonda görülür (2). Prostat adenokarsinomlarının %85'

den fazlası multifokaldır (26). Genelde prostat kanserinin büyüklüğü ile yayılımı arasında bir ilişki vardır. Tümör büyüklüğü ile grade arasında da bir ilişki mevcuttur (26). Prostat adenokarsinomunun prostat dışına lokal yayılımı, seminal veziküle invazyonu ve uzak metastazları, tümör volümü ve kötü diferansiyasyon arttıkça artar. Küçük ve iyi diferansiye tümörler genelde prostata sınırlı iken, büyük veya kötü diferansiye tümörler daha sıklıkla lokal olarak yayılır veya lenf nodları ya da kemiklere metastaz yaparlar (2). 0.5 cm²'den küçük tümörlerde ekstraprostatik yayılıma sık rastlanmaz, 4 cm²'den küçük tümörlerde lenf nodu metastazı ya da seminal vezikül invazyonu nadiren görülür (26).

2.5.2.1 Tümör yayılımı: Periferik yerleşimli adenokarsinomlar perinöral aralık invazyonu vasıtası ile lokal olarak prostat dışına yayılıma eğilimlidirler. Prostat adenokarsinomunun prostat dışına yayılımı çoğu tümörlerin lokalizasyonuna paralel olarak genellikle posterior ve posterolateral bölgeden olur. Tümör prostatın tabanından prostatik kapsülü penetre ederek peri-seminal veziküler yumuşak dokuya ulaşabilir ve buradan da seminal vezikülü tutabilir. Daha nadiren ejakülatuar kanallara direkt yayılım ile seminal veziküller tutulabilir ya da prostat tabanından seminal vezikül duvarına direkt yayılım ile seminal veziküller tutulabilir (26). Lokal olarak ilerlemiş prostat adenokarsinomu üriner obstrüksiyonla sonuçlanabilecek mesane trigonuna yayılım gösterebilir. Prostat adenokarsinomunun lokal yayılımı ile rektum da tutulabilir ancak bu nadirdir çünkü Denonvillier fasyası güçlü bir bariyer oluşturur (2).

Prostat adenokarsinomunun en sık metastaz yaptığı organlar lenf nodları ve kemiklerdir (26). Lenfatik metastazlar en sık obturator lenf nodu zincirinde görülür. Daha az sıklıkla common iliak, presakral ve periaortik lenf nodlarına da metastaz yapabilir. Kemik metastazları, lomber vertebralar en sık olmak üzere sıklıkla aksiyal iskelet sistemine olur.

Diğer en sık metastazlar ise sırasıyla proksimal femur, pelvis, torasik vertebralar, kostalar, sternum, kafatası ve humerusa olur. Metastatik prostat adenokarsinomunun tipik kemik lezyonları osteoplastiktir. Uzun kemiklerin tutulumu patolojik fraktürlere neden olur. Corpus vertebranın epidural aralığa doğru ilerleyen belirgin tümör kitlesi ile tutulumu kord kompresyonu ile sonuçlanabilir (2). Yapılan otopsilerde akciğer metastazlarına da sıkça rastlanır. Ancak klinik olarak akciğer metastazları genellikle asemptomatiktir. Yapılan otopsilerde prostat kanserinin lenf nodları, kemikler ve akciğerlerden sonra en sık metastaz yaptığı organlar, mesane, karaciğer ve adrenal glandlardır. Premortem dönemde testislerde de az olmayan sıklıkta metastazlar görülür (26). Santral sinir sisteminin tutulumu ise genellikle kafatası metastazlarının direkt yayılımı ile oluşur (2).

2.5.3 PROSTAT KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Yaşa göre düzeltilmiş prostat kanseri insidansları ve ölüm oranları ülkelerarası ve ırklar arası değişiklikler göstermektedir. Genel olarak tüm dünyada prostat kanseri insidansı artmakla birlikte bu değişiklikler korunmaktadır (27). PSA'nın klinik kullanıma girmesi ve prostat kanseri taramasında kullanılmasının prostat kanseri insidansındaki artışa yol açtığı gösterilmiştir (28). Prostat kanseri Amerika'da en sık görülen ikinci cilt kanseri dışı kanserdir. Her yıl ortalama 200.000 yeni prostat kanseri tanısı konmaktadır (29). Prostat kanserinin mortalitesi de son yıllarda artış göstermiştir. Amerika'da 2008 yılında ortalama 28.000 kişinin prostat kanseri nedeniyle ölmesi beklenmektedir(29). Buna sebep olarak insan ömründeki artış ve kardiovasküler hastalıkların mortalitelerindeki düşüş öne sürülmüştür (27).

Prostat kanseri için bir takım risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunlar kesin risk faktörleri (yaş, aile öyküsü ve ırk), olası risk faktörleri (diyetle alınan yağ ve hormonlar) ve potansiyel risk faktörleri (vazektomi, cadmium, A vitamini ve D vitamini) olarak sayılabilir (27). Prostat kanseri prevelansı yaşla birlikte sürekli bir artış gösterir ve 50 yaşından itibaren katlanarak artar. Otopsi çalışmalarında 75 yaş ve üstü erkeklerde prostat kanseri insidansı % 75 olarak bildirilmiştir. Ancak bu sayıya klinik olarak önemsiz kanserler de dahildir (2).

Prostat kanserinin herediter, ailesel ve sporadik türleri olduğuna dair çalışmalar vardır. Ayrıca bir erkeğin prostat kanserine yakalanma riskinin ailesinde prostat kanserli kişi sayısı ve başlama yaşı ile arttığı gösterilmiştir (27,30,31). 1. dereceden 2 ya da 3 akrabasında prostat kanseri tanısı olması prostat kanserine yakalanma açısından 5-11 misli artışa sebep iken bir tek akrabada prostat kanseri olmasında risk 2 kat artar (32). Irklara göre prostat kanseri insidansları arasında büyük farklar mevcuttur. Klinik prostat kanseri insidansı uzakdoğulu erkeklerde en düşük, İskandinav erkeklerinde ise en yüksektir (33). ABD'de zencilerde prostat kanseri insidansı beyazlara göre daha yüksektir. Ayrıca zencilerde tanı çoğu zaman daha ileri evrelerde konulmakta ve yaşa göre düzeltilmiş sağkalım oranları da daha düşük bulunmaktadır (27).

Diyetle alınan yağ miktarları ile prostat kanseri arasında bir ilişki olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu ilişkinin diyetle alınan yağların seks hormonlarının metabolizması üzerinden prostat kanseri oluşumunu etkilemeleri sonucu olduğu öne sürülmüştür. Japonya'da diyetdeki yağ oranları son yıllarda batı ülkelerindeki seviyeye yaklaşmış ve bunu izleyen dönemde Japonya'da prostat kanseri insidansı da artmaya başlamıştır (27). Ayrıca ABD'ye göç eden Japonlarda prostat kanserine yakalanma riskinin

Japonya'daki düşük risk oranı ile ABD'deki yüksek risk oranı arasında bir değerde olduğu gösterilmiştir (34).

Prostat androjene bağımlı bir organdır ve normal prostat epitelinin büyüyebilmesi için testosteron varlığı gereklidir. Benzer şekilde erken prostat kanseri de hormona bağımlıdır (35). Hormonların prostat kanserinin gelişiminde oynadıkları kesin rol henüz açıklığa kavuşmamakla birlikte hormon metabolizmasındaki değişikliklerin prostat kanserinin progresyonunda etkili olduğu ortaya atılmıştır. ABD'de genç zenci erkeklerde dolaşımdaki testosteron oranlarının genç beyazlara göre %15 oranında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu ABD'de zenci ve beyaz popülasyonlar arasındaki prostat kanseri riskindeki farklılıkları açıklayabilir (27).

2.5.4 PROSTAT KANSERİ ETYOLOJİSİ

Prostat kanserini diğer solid tümörlerden ayıran çok önemli bir özellik histolojik olarak latent form ve klinik form olmak üzere iki ayrı form göstermesidir. Son yıllarda prostat karsinogenezinde rol oynayan onkojenler ve tümör supressör genler tanınmaya başlanmıştır. Prostat kanserinin büyümesi çoğalan hücrelerin oranı ile ölen hücrelerin oranı arasındaki ilişkiye bağımlıdır. Normal prostatta görülen bu oranlardaki denge prostat kanserinde çoğalan hücreler lehine bozulmuştur.

Prostat karsinogenezinde rol oynayan bazı basamaklar tanınmaktadır. Tüm prostat kanseri vakalarının yaklaşık %9'unun otozomal dominant geçişli nadir ve kansere yatkınlık oluşturan bir genle bağlantılı olabileceği bilinmektedir. Bu da bazı prostat kanserli hastalarda germ line mutasyonlarının karsinogenezde rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca androjen reseptör geninde bulunan CAG mikrosatellitlerinin uzunluklarının androjen reseptörünün androjen bağlama gücü ile ters orantılı olduğu bilinmektedir. Zencilerde kısa CAG mikrosatellit germ line prevalansı beyazlara göre daha yüksektir. Bu da, androjen reseptör geni CAG germ line özelliği ile prostat kanseri gelişimi arasında potansiyel bir bağ olduğunu düşündürmektedir.

Hipermetilasyon genlerde inaktivasyona yol açan bir durumdur. 17. kromozomun kısa kolunda bulunan bir tümör baskılayıcı genin DNA metilasyonu ile inaktivasyonunun prostat karsinogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (36).

Prostat kanserinde heterozigositedeki değişiklikler ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kromozomlarda 8p, 10q, 13q, 16q, 17p ve 18q lokalizasyonlarda delesyonlar saptanmıştır. Buna göre bu lokalizasyonlarda prostat kanseri için muhtemel tümör supressör

genlerin bulunduğu bölgeler olabilir (27). 16q lokalizasyonunda delesyon özellikle metastatik prostat kanserinde sık görülmektedir ve bu lokalizasyon hücreler arası adhezyonda rol oynayan bir yüzey molekülü olan E-cadherine aittir (36). 17p ise p53 proteinine ait genetik lokalizasyondur ve bu gen ile ilgili mutasyonların hormona dirençli hastalığa geçiş ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (27).

Androjen reseptörlerinde oluşan mutasyonların da özellikle bu reseptörleri diğer büyüme faktörlerine karşı daha duyarlı hale getirerek prostat karsinogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Büyüme faktörlerinin bu reseptör mutasyonlarından bağımsız olarak prostat epitelyal dokusunun ve prostat kanserinin büyümesinde etkili oldukları gösterilmiştir (37,38). Ayrıca kemik hücrelerinden salgılanan büyüme faktörlerinin prostat hücrelerinin profilerasyonunu arttırdıkları gösterilmiş ve bu olayın prostat kanserinin kemiğe metastaz yapma eğilimini açıklayabileceği öne sürülmüştür (27).

2.5.5 PROSTAT KANSERİNDE TANI

2.5.5.1 Semptomlar

Erken evre prostat kanserli hastaların birçoğu asemptomatiktir. Semptomların varlığı sıklıkla lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik hastalığı düşündürür. Obstruktif ya da irritatif işeme şikayetleri tümörün üretra veya mesane boynuna lokal olarak yayılmasından veya mesane trigonuna direkt olarak yayılmasından dolayı kaynaklanabilir. Kemiklere metastaz kemik ağrısına neden olabilir. Spinal korda bası yapan kolumna vertebralis metastazları, paresteziler, alt ekstremitelerde güç kaybı, üriner ve fekal inkontinans gibi kord basısı semptomlarına neden olabilir (2).

Lokal invazyon ve metastatik yayılıma bağlı bulgular: Prostat kanseri mesane, seminal veziküller ve rektum yayılımı yaparak, hematüri, hemospermi, perineal ağrı, rektal kanama ve tenezm gibi lokal semptomlara neden olabilir. Mesane arkasına doğru olan sessiz ilerleme ile renal yetmezlikle sonuçlanabilen bilateral üreter obstrüksiyonuna neden olabilir. Açıklanamayan halsizlik ve geçmeyen kemik ağrıları olan 40 yaş üstündeki erkeklerde dikkatli olunmalıdır (39).

Mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı lokal semptomlar: Prostatik hastalığa bağlı mesane çıkımının mekanik obstrüksiyonu sonucu alt üriner sistem semptomları (hesitancy, projeksiyon ve kalibrasyonda azalma, noktüri, sık idrara gitme ve urgency) görülür. Mesane

çıkım obstrüksiyonu sıklıkla geç bir bulgudur ve idrar retansiyonu nedeni ile başvuran hastaların sadece %13'ünde, altta yatan neden prostat kanseridir (39).

2.5.5.2 Parmakla rektal muayene (PRM)

Jewett PRM'de saptanan şüpheli lezyonların yaklaşık %50'sinde biyopside prostat kanseri saptandığını bildirmiştir (40). Günümüzde PRM'nin prostat kanseri için pozitif prediktif değerinin %21 ile %53 oranında olduğu bilinmektedir. Bu yüksek oranlar sebebi ile PRM'de şüpheli lezyonu bulunan tüm hastalara serum PSA değeri ne olursa olsun prostat biyopsisi önerilmektedir. Ancak PRM'nin tekrar edilebilirliği düşük olan bir test olduğu ve önemli oranda kanser vakalarının gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca PRM ile saptanan prostat kanserlerinin yarısından fazlasının patolojik olarak ileri evre kanserler olduğu gösterilmiştir (41,42,43).

2.5.5.3 PSA (prostat spesifik antijen)

PSA prostatik epitel ve periüretal bezler tarafından üretilen bir serin proteaz enzimidir ve seminal koagulumun likefikasyonunda rol oynar (44). Serumda çok düşük konsantrasyonlar da ve hem bağlı hem de serbest formlarda mevcuttur. Serumda bulunan PSA'nın büyük miktarı alfa 1-antikimotripsin (ACT) ve alfa 2-makroglobulin (MG) isimli antiproteazlarla kompleks oluşturmuş haldedir. Enzimatik olarak aktif halde bulunan tüm PSA molekülleri serumda antiproteazlarla bağlı durumdadır. Enzimatik olarak inaktif olan PSA molekülleri ise serumda serbest halde bulunurlar. Günümüzde uygulanan metodlarla serbest PSA ve ACT'ye bağlı PSA serumda saptanabilmektedir (42). PSA'nın serum düzeylerinin yükselmesi normal prostat yapısının bozulması sonucu PSA'nın prostat dokusu içine ve buradan da dolaşıma karışması sonucu olur. Bu durum prostat hastalıklarında ve prostat manipülasyonlarında olur. Özellikle BPH'lı ve prostat kanserli hastaların serum PSA düzeylerinin örtüşmesi sebebi ile ilk zamanlar PSA'nın prostat kanseri tanısında önemli bir rol oynayamayacağı düşünülmüştür (45). Ancak günümüzde PSA'nın PRM'nin tek başına kullanılmasına kıyasla prostat kanseri tanı oranını ve PRM'nin prostat kanseri tanısındaki prediktif değerini arttırdığı bilinmektedir. PSA ayrıca klinik olarak önemli prostat kanserinin organa sınırlı iken tespit edilebilme oranını da arttırmaktadır. PSA prostat kanseri için pozitif prediktif değeri en yüksek olan testtir. Bununla birlikte prostat kanseri tanısı konulan erkeklerin yaklaşık %25'inde serum PSA düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmaktadır. Bu nedenle PSA'nın PRM olmadan kullanılması önerilmemektedir. Prostat kanserinin erken

tanısında en etkili metod PSA ve PRM'nin birlikte kullanılmasıdır (42). BPH ve prostat kanserinde en çok üst üste gelen serum PSA düzeylerinde (hafif-orta düzeyde yükselmiş) prostat kanseri tanısında PSA'nın duyarlılığından ödün vermeksizin özgüllüğünü arttıracak yardımcı yöntem arayışları sürmektedir. Bu amaçla önerilen yöntemler; PSA dansitesi (PSAD), PSA artış hızı (velosite), yaşa özgü PSA düzeyleri, serbest/total PSA oranları, prostat volümüne özgü PSA düzeyleri ve transizyonel zon PSA dansitesi (PSAT) olarak sayılabilir (46-54). Ancak bu yöntemlerin hiçbiri henüz rutin klinik kullanıma girmemiştir.

TABLO 2-1: "Prostate Cancer Prevention Trial çalışmasında" PSA değerlerine göre kanser saptanma oranları (55)

| PSA (ng/ml) | Hasta Sayısı (n=2950) | Prostat Ca (n=449) | Yüksek Gradedi Ca (n=67)% |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| <0.5 | 486 | 32(6.6) | 4/32(12.5) |
| 0.6-1 | 791 | 80(10.1) | 8/80(10) |
| 1.1-2 | 998 | 170(17) | 20/170(11.8) |
| 2.1-3 | 482 | 115(23.9) | 22/115(19.1) |
| 3.1-4 | 193 | 52(26.9) | 13/52(25) |

2.5.5.4 TRUS eşliğinde prostat iğne biyopsisi

Transrektal ultrasonografi (TRUS) incelemede transvers görüntülemeler daha çok lateral sınırlar ve prostatın simetrisi hakkında bilgi verirken, uzun eksendeki görüntülemeler ise apeks ve bazal prostat dokusunun daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar. Bugün için en önemli endikasyonu biyopsi için kılavuzluk yapmasıdır. Yapılan değerlendirmeler sonrasında bazı araştırmacılara göre prostat kanseri özellikle küçük ve bir bölgede sınırlı ise ultrasonografide periferik zonda (PZ) yerleşik hipoeoik alan olarak kendisini gösterebilir; ancak tümör dokusu izoeoik, hiperekoik ve hatta karışık formda da görülebilir. Başlangıçta TRUS eşliğinde prostattan sistematik olarak parasagittal planda, prostatın her iki tarafından taban, orta bölge ve apikalden olmak üzere toplam 6 biyopsi alınmış ve bunun neticesinde parmakla rektal muayene (PRM) normal olup serum PSA düzeyi 4-20 ng/ml olan hastaların yaklaşık %25'inde prostat kanseri saptanmıştır. Buna ek olarak birinci biyopsisi negatif olan

hastaların da %20' sinde 2. biyopside prostat kanseri tanısı konulmaktadır. Sadece hipoeoik lezyon biyopsileri ile kıyaslandığında da tanı oranı çok daha yüksektir. Bu teknik ile prostat kanseri insidansı PSA: 4-10 ng/ml olanlarda %20-30, PSA >10 ng/ml olanlarda ise %50-67 olarak bildirilmiştir (56). “Sextant” biyopsilere ek olarak tüm olgularda transizyonel zon (TZ) ve seminal vezikül biyopsileri gerekli midir sorusuna cevap bulmak amacıyla yapılmış olan çalışmalardan bir tanesinde TZ biyopsisi ile sadece %2'lik ek prostat kanseri tanısı konulduğu rapor edilmiştir. Bunun yanında özellikle de TZ yerleşimli kanserlerin izoekoik olma olasılığı yüksek olduğu için TZ biyopsilerinin de standart biyopsi tekniği içerisinde tutulmasını öneren araştırmalar da bulunmaktadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) tanısı ile transüretal prostatektomi (TURP) yapılan hastaların %7.6'sında prostat kanseri bildirilmesine karşın, TRUS biyopsi ile saptanan kanserler içinde sadece TZ kanseri oranı %1.8- 16.4 arasında değişmektedir. Bunlara rağmen ek TZ biyopsilerinin biyopsi tekrarlama oranını azaltmadığı bilinmektedir. TZ biyopsilerinin özellikle ilk biyopsi sonucu negatif gelen, ancak serum PSA düzeyi yüksek sebat eden veya artış gösteren olgularda yapılması önerilmektedir (57). Seminal vezikül biyopsilerinin de özellikle seminal vezikül tutulumunun tedavi şeklini etkileyeceği hasta grubunda, TRUS incelemede seminal vezikül anormalliği saptanması durumunda ve serum PSA düzeyi >15 ng/ml olan hastalarda biyopsi yapılabileceği vurgulanmaktadır. Hem “sextant” biyopsinin etkinliğinin artırılması, hem de re-biyopsi gereğinin azaltılması amacıyla daha etkin biyopsi yöntemleri araştırılmıştır. Biyopsi sayısının artırılması ile paralel olarak prostat kanserinin tanı oranının da arttığı gösterilmiştir. Buna göre biyopsi sayısı 6 olanlarda prostat kanseri tanı oranı %16 iken 12 biyopsi alınanlarda %17 ve 18 biyopsi alınanlarda da %32 oranında prostat kanseri saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise 483 hastadan oluşan grupta 6 standart +4 lateral biyopsiye ek olarak 50 cc den büyük prostatlarda TZ biyopsisi de alınmıştır. Bu uygulama prostat kanseri tanı oranını %42'ye çıkarmıştır (58). Bir başka uygulama olan 10 odak biyopsi ile standart yöntemle göre %7 daha fazla prostat kanseri saptanmış, ancak sayıdan ziyade örneklenen bölgenin ya da biyopsi açısının önemli olduğu belirtilmiştir. Buna paralel olarak biyopsilerin daha laterale kaydırılması neticesinde PZ'un ön boynuzundan daha iyi örneklemeler yapılabileceği önerilmiştir. Standart “sextant” biyopsiye ek olarak uzak sağ ve sol lateral bölgelerden ikişer adet ve orta hattın da 3 adet ek biyopsi örneklerinin alınması ile prostat kanseri tanı oranında %35'lik bir artış bildirilmiştir. Bunlara ek olarak son yıllarda satürasyon biyopsisi tekniği de kullanılmaktadır. Önceden yapılan ve negatif olan 2 biyopsi sonrası 24 kor biyopsi ile %33 oranında prostat kanseri tanısı bildirilmektedir (59). Üç boyutlu modellerde en yüksek kanser görülme olasılığı olan bölgeler apekten prostatik bezin ortasına doğru PZ' nin uzak lateral

bölgeleri şeklinde belirlenmiştir. Bu nedenle laterale yönlendirilmiş biyopsiler özellikle serum PSA düzeyi < 10 ng/ml olan ve prostat hacmi >50 ml olan hastalarda tanı açısından önem kazanmaktadır. Sonuç olarak biyopsi yapmada amacın makul ve tolere edilebilir biyopsi stratejisi ile klinik önemdeki prostat kanserlerini tespit etmek olduğu akılda tutulmalıdır. Günümüzde “kaç doku örneği” alınacağı kesin olarak bilinmemekle birlikte, her iki prostat lobundan bazal, midgland, apeks örneklerine ek olarak bazal ve midgland düzeylerinde lateral doku örneklerinin de alındığı 10 örnekli biyopsi stratejisi genel kabul görmektedir (59,60).

2.6 PROSTAT KANSERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

Prostat kanseri tanısı konulan hastalarda prognozun değerlendirilmesi ve seçilecek tedavinin belirlenmesi amacıyla hastalığın doğru bir şekilde evrelendirilmesi gereklidir. Bu amaçla kullanılan yöntemler parmakla rektal muayene (PRM), serum tümör belirleyicileri, histolojik grade, görüntüleme yöntemleri ve pelvik lenfadenektomi olarak sayılabilir. Klinik evreleme hastalığın patolojik evresini doğru olarak belirlemede yetersiz kalabilse de prognozun belirlenmesi ve tedavi yönteminin seçiminde başvurulan en önemli methodur. Günümüzde birkaç farklı evreleme sistemi bulunmakla beraber en sık kullanılan sistem 2002 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer'in (UICC) modifiye ettiği TNM klasifikasyon sistemidir (2,61). Radikal prostatektomi ve pelvik lenf nod diseksiyonu sonrası spesmenlerin histolojik değerlendirilmesi ile yapılan evreleme ise patolojik evrelendirme olarak tanımlanır. Patolojik evrelendirme prognozun belirlenmesi açısından klinik evrelendirmeye göre daha yararlıdır. Patolojik evrelendirme için günümüzde kabul edilmiş bir klasifikasyon sistemi yoktur. Temel olarak lokal patolojik evre tümörün organa sınırlı olması ve organ dışına taşmış olması şeklinde iki ana gruba ayrılabilir. Daha detaylı olarak ise 4 gruba ayrılabilir. 1) organa sınırlı, tümör prostatik kapsülü aşmamış, 2) ekstra prostatik yayılım, tümör prostat kapsülünü aşarak periprostatik dokuya uzanmış ancak seminal vezikül tutulumu yok, 3) seminal vezikül tutulumu, tümör prostat kapsülünü aşarak seminal vezikül müköler duvarını tutmuş, 4) pelvik lenf nod tutulumu, şeklinde alt klasifikasyonlar yapılabilir. Prostatektomi sonrası prognozun öngörüsünde önemli patolojik kriterler tümör grade'i, cerrahi sınırların durumu, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül tutulumu ve pelvik lenf nodlarının tutulumudur (2,42).

TABLO 2.2: TNM SINIFLANDIRILMASI (AJCC ve UICC 2002)

T PRİMER TÜMÖR

TX: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör yok

T1: Görüntüleme ile görülmeyen, palpe edilemeyen; klinik olarak değerlendirilemeyen tümör

T1a: Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümörün insidental histolojik olarak bulunması

T1b: Rezeke edilen dokunun % 5'inden fazlasında tümörün insidental histolojik olarak bulunması

T1c: Tümörün iğne biyopsisi ile bulunması (örn; artmış PSA değeri yüzünden)

T2: Tümörün prostat içerisinde sınırlı olması

T2a: Tümörün bir lobun yarısı veya daha azında bulunması

T2b Tümörün her iki lobda değil ama bir lobun yarısından fazlasında izlenmesi

T2c: Tümörün her iki lobda izlenmesi

T3: Tümörün prostat dışına yayılması

T3a: Ekstrakapsüler yayılım

T3b: Tümörün seminal vezikülleri invazyonu

T4: Tümörün seminal veziküller dışında komşu dokulara invazyonu veya fiksasyonu (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)

N BÖLGESEL LENF DÜĞÜMLERİ

NX: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilememektedir

N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yoktur

N1: Bölgesel lenf düğümleri metastazı vardır

M UZAK METASTAZLAR

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz yoktur

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bölgesel olmayan lenf düğümü(leri) metastazı mevcut

M1b: Kemik(ler) de metastaz mevcut

M1c: Diğer bölge(ler) (2)

NOTLAR;

1- Palpable veya görüntüleme ile görülmeyen, bir veya her iki lobda görülen tümör T1c olarak sınıflandırılır.

2- Prostat apeksinin invazyonu, prostat dışı olmadığından T3 olarak sınıflandırılmaz, T2'dir.

3- pT1 kategorisi yoktur çünkü en yüksek pT kategorisini değerlendirmek için yeterli doku yoktur.

4- Radikal prostatektomide mikroskopik mesane boynu invazyonu T3a olarak sınıflandırılmalıdır.

TABLO 2.3: 2002 TNM Sisteminin Evre Gruplandırması

| Evre | T | N | M | Derece |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| Evre 1 | T1a | N0 | M0 | G1 |
| Evre 2 | T1a | N0 | M0 | G2, G3-4 |
| | T1b | N0 | M0 | Herhangi bir G |
| | T1c | N0 | M0 | Herhangi bir G |
| | T1 | N0 | M0 | Herhangi bir G |
| | T2 | N0 | M0 | Herhangi bir G |
| Evre 3 | T3 | N0 | M0 | Herhangi bir G |
| Evre 4 | T4 | N0 | M0 | Herhangi bir G |
| | Herhangi bir T | N1 | M0 | Herhangi bir G |
| | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 | Herhangi bir G |

T: tümör, N: lenf nodu, M: metastaz G: tümörün derecesi, G1: iyi diferansiye, G2: orta diferansiye, G3-4: kötü diferansiye

TABLO 2.4: Prostat Kanserinde Risk Sınıflaması

| Düşük Risk | Orta Risk | Yüksek Risk | Çok Yüksek Risk |
|--|--|--|--------------------------------|
| Klinik Evre T1a-T2a Gleason Skoru 2-6 PSA < 10 ng/ml | Klinik Evre T2b-2c Gleason Skor 7 PSA 10-20 ng/ml | Klinik Evre T3a-3b Gleason Skoru 8-10 PSA > 20 ng/ml | Klinik T3c-T4 veya N(+) |

2.7 PROSTAT KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.7.1 Akciğer grafisi: Metastazlar saptanabilir. Prostat kanseri akciğerlerde nodüllerden çok infiltratif tipte metastaz yaptığından, tanı zordur. Torasik vertebra, Kosta ve sternumda kemik metastazları saptanabilir (62).

2.7.2 Direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) ve İntravenöz pyelografi (IVP): Prostat kanserlerinden ölen hastaların %85’de kemik metastazları vardır. Kemik sintigrafilerindeki görüntüleri dejeneratif artrit, Paget hastalığı, daha önceden geçirilen travmaya bağlı skleroz bulgularından ayırmak için DÜSG şarttır. Tipik osteoblastik lezyonlar saptanır. IVP her zaman gerekli olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları, mesanenin durumu, rezidüel idrar, kanserin trigon ve üreter alt uçlarına invazyon ile oluşan üreterohidronefrozun durumunu göstermede yararlıdır. İlk evrelerde BPH’inde görülen bulgular tespit edilir (32).

2.7.3 TRUS: Eğer kanser tanısı konmuş ise, TRUS prostat biyopsisi almada ve lokal evreleme yapmak için bilgi sağlamada kullanışlı bir yöntemdir. RT ve PSA ile beraber kullanılmaya başlanan TRUS ve eşliğinde yapılan ince iğne biyopsisi, prostat kanseri tanısı koymakta ve tedavi seçiminde kolaylık sağlamıştır (63). Eğer görülebiliyorsa, prostat kanseri genellikle periferik alanda hipoekoik lezyon olarak görülür. TRUS, aynı zamanda PSA dansitesini ölçmek amacıyla kullanılan prostat volümünü ölçmeyi de mümkün kılar (2).

2.7.4 Endorektal manyetik rezonans görüntüleme: Endorektal koil manyetik rezonans görüntülemenin evrelemedeki kesinliğinin %51 ile %92 arasında değiştiği bildirilmiştir (2).

2.7.5 Aksial görüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme

(MRG): Prostat kanserli hastalarda pelvisin Cross-sectional görüntülenmesi, cerrahi ya da radyoterapi gibi kesin lokal terapi alacağı düşünülen yüksek riskli hastalarda lenf nodu metastazı ayırımını yapmak için selektif olarak kullanılmaktadır. Hem MRG hem de BT bu amaçla kullanılırlar. Lenfadenopati saptanan hastalara BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Eğer lenf nodu metastazı doğrulanırsa, bu hastalar alternatif tedavi rejimlerinin adayı olabilirler. Bu görüntüleme yöntemleri pahalıdır ve sensitivitesi sınırlıdır

(2). Son zamanlarda çeşitli yazarlar tarafından patolojik evreyi tahmin etmeye yardım etmek amacıyla nomogramlar ve olasılık eğrileri yayınlanmıştır (64,65).

2.7.6 Kemik sintigrafisi: Prostat kanseri metastaz yaptığı zaman sıklıkla kemiğede metastaz yapar. Hastanın ilk gelişinde yumuşak doku metastazları nadirdir. Yeni prostat kanseri tanısı konmuş bir erkek için kemik sintigrafisi ilk değerlendirmenin standart bir parçası olarak düşünülmesine rağmen serum PSA'sının değerlendirilmesi ile bu yöntemin uygulanmayabileceği hakkında oldukça fazla kanıt vardır (2).

2.8 PROSTAT KANSERİ PATOLOJİSİ

Donald F. Gleason 1966 yılında prostat karsinomunda glandüler yapıların diferansiyasyon derecesine dayanan Gleason derecelendirme sistemini tanımlamıştır. Gleason skoru (GS), prostat kanserinin histolojik değerlendirilmesinde primer ve sekonder derecelerin toplanarak hesaplandığı yaygın olarak kullanılan bir sistemdir. Bu sistemin en kötü alanın kaydedildiği diğer sistemlerden farkı en sık izlenen iki derecenin toplamını skor olarak kabul etmesiydi. Başlangıçta Gleason derecelendirmesi 5 paternden oluşuyordu. 1974 ve 1977 yıllarında orijinal tanımlamalar bazı değişikliklere uğramıştır (66,67).

Gleason Derecelendirme Sisteminde Konsensüse (Ortak Karar) Neden Gerek Duyuldu?

Gleason derecelendirme sistemi 40 yıldır yaygın kabul gören bir sistemdir. Bu süre zarfında genel tıpta ve prostat karsinomunda tarama (PSA) ve tanı yöntemlerinde büyük değişiklikler olmuştur. Mevcut Gleason derecelendirme sistemi aşağıdaki durumlarda yetersiz kalmaktadır:

a. Prostat iğne biyopsilerinde artık çok sayıda örnekleme yapılmaktadır.

b. Daha önce yapılmayan radikal prostatektomi ameliyatları yapılmakta ve prostat bir bütün olarak çıkarılabilmektedir. Birden fazla nodülün derecelendirilmesi ve tersiyer patern değerlendirmelerinin yapılması gerekmektedir.

c. Yeni tanımlanan adenokarsinom varyantları (müsinöz adenokarsinom, duktal adenokarsinom, foamy gland adenokarsinom, psödohiperplastik adenokarsinom) ve paternleri (glomerüloid yapılar ve müsinöz fibroplazi-kollajenöz mikronodüller) nasıl derecelendirilecektir?

2.8.1 2005 ISUP KONFERANSI VE ALINAN KARARLAR

2.8.1.1 2005 ISUP Konferansı

2005 yılında San Antonio’da yapılan Birleşik Devletler ve Kanada Akademisi (USCAP) toplantısında Gleason derecelendirmesi için konusunda otorite olan 70 üropatolog bir araya geldi. Katılımcıların üçte ikisinin fikir birliğinde olması “konsensüs=ortak karar” olarak kabul

edildi.

2.8.1.2 Gleason Derecelendirmesinde Genel Uygulamalar

Gleason tarafından tanımlandığı gibi prostat karsinomunda ilk derecelendirme küçük büyütme alanında (x4, x10) yapılmalıdır. Daha sonra emin olmak için x20 büyütme kullanılabilir (66,67).

2.8.2 GLEASON PATERNLERİ (TABLO 2.5)

Gleason Skor 1 + 1 =2

Spesmen tipinden bağımsız olarak çok nadir kullanılması gerektiği konusunda ortak karara varıldı. Bu tanıyı almış olgular günümüzde adenozis (atipik adenoid hiperplazi) olarak yorumlanmaktadır.

Gleason Skorları 3-4

Bu düşük dereceli tümör skorları üyeler tarafından genellikle TUR spesmenlerinde ya da radikal spesmenlerindeki farklı odaklarda kullanılmıştır. Gleason diagram ve tanımlarından farklı olarak kribriiform paternin Gleason patern 2 içinde yer almaması gerektiğinde görüş birliğine varıldı. Üzerinde görüş birliğine varılan bir diğer nokta ise iğne biopsisinde Gleason skor 4’ün tercihen kullanılmaması gerektiğiydi. İğne biyopsisinde bu skor ile uyumlu bir alan olduğu düşünülüyor ise (nodülün etrafının düzgün olup olmadığını değerlendirmek zordur), deneyimli bir patoloğa danışılmadan rapor edilmemesi gerekmektedir. Deneyimli patolog tarafından rapor edilirken bile radikal spesmende daha yüksek derecenin izleneceği not olarak yazılmalıdır.

Gleason Patern 3

Orijinal Gleason sınıflandırmasından ayrılan bir diğer nokta tek tek duran hücreler Gleason patern 3 içerisinde yer almamalıdır. Kribriiform patern olarak değerlendirilen bezlerin büyük bir kısmı aslında patern 4’tür. Patern 3 içerisinde değerlendirilecek olan kribriiform

bezler normal bez ile aynı büyüklükte olmalıdır. Bu tip kribriform bezler in situ karsinom ile karışabilir. Bezlerin büyük bir kısmı bazal hücre işaretleyicileri ile olumsuz boyanmışsa, Bezler sırt sırta yerleşim gösteriyorsa, perinöral invazyon ya da ekstraprostatik yayılım gibi kriterler taşıyorsa malign tümör lehinde düşünülmelidir.

Gleason Patern 4

İyi gelişmemiş glandüler lümenler oluşturan bez toplulukları bu patern için kabul edilen ortak tanımlamadır. Bu glandülere füzyon oluşturmuş bezler eşlik etmektedir. Son birkaç yılda eklenen bu özellik sadece hipernefromatoid paterni içeren orijinal Gleason 4 tanımlamasından farklılık göstermektedir. Renal hücreli karsinom benzeri hipernefromatoid patern küçük bir yüzdeyi oluşturmaktadır.

Gleason Patern 5

Solid adaların ortasında veya tek başına patern 4 denebilecek kribriform yapıların ortasında da nekroz vardır. Komedonekroz terimi sadece solid adaların ortasında nekroz görüldüğünde kullanılmalıdır.(66,67)

Modifiye Gleason Diyagramı

Modifiye Gleason derecelendirme sistemine ait şematik diyagram ve tanımlamalar Şekil 2.4 ve Tablo 2.5’de görülmektedir.

TABLO 2.5: 2005 ISUP Geliştirilmiş Gleason Sistemi

Patern 1:

Sıkı sıkıya bir araya gelmiş, tek tek duran üniform, yuvarlak-oval , orta büyüklükte (patern 3'den daha geniş) glandlardan oluşan iyi sınırlı nodül

Patern 2:

Patern 1'e benzer ancak, daha kötü sınırlıdır. Tümör nodülünün çevresinde minimal infiltrasyon bulunabilir. Glandlar daha gevşek yerleşimlidir, patern 1'deki kadar üniform değildirler.

Patern 3:

Ayrı glandüler birimler

Patern 1 ve 2 'den tipik olarak daha küçük glandlar.

Non-neoplastik asiniler arasında infiltrasyonlar

Şekil ve büyüklük farklılıkları

Düzgün sınırlı küçük kribriform tümör nodülleri

Patern 4:

Kaynaşmış mikroasinier glandlar

Belirsiz lümen içeren kötü gelişmiş glandlar

Geniş kribriform bezler

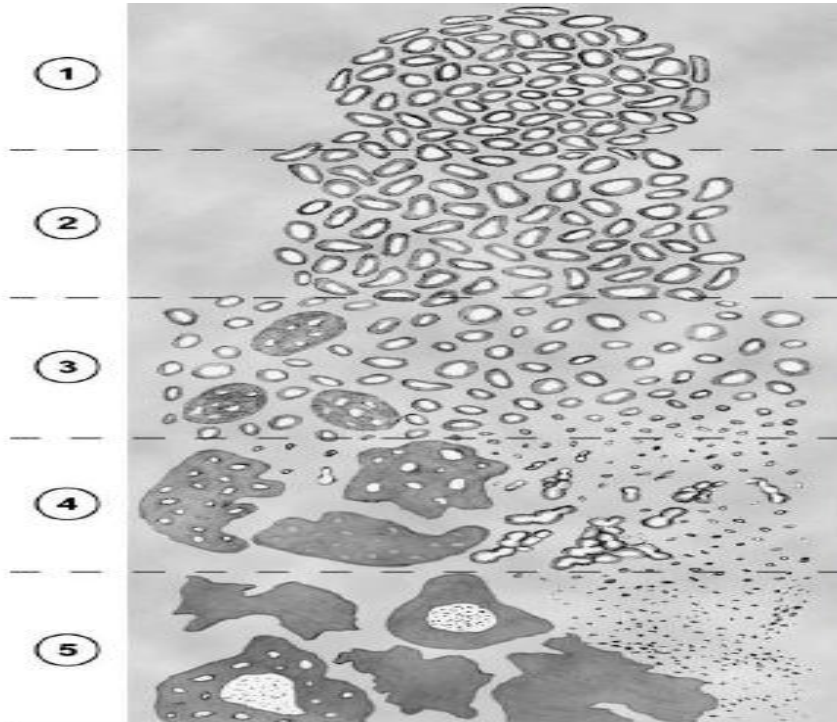
Hipernefromatoid

Patern 5:

Solid adalar, tabakalar, kordonlar oluşturan, tek tek duran, glandüler farklılaşması olmayan hücreler,

Ortasında nekroz, etrafında papiller, kribriform veya solid kitle olan komedokarsinom

ŞEKİL 2.4: Modifiye Gleason Derecelendirme Şeması



2.8.3 PROSTAT ASİNER ADENOKARSİNOM ALT TIPLERİ VE FARKLILIKLARINDA DERECELENDİRME

Vakuoller

Vakuol içeren prostat adenokarsinom hücreleri son derece nadir izlenen mukus içeren gerçek taşlı yüzük hücrelerinden ayırt edilmelidir. Ortak karar bu tümörlerin vakuollerini göz ardı ederek genel yapıya göre derecelendirilmesi yönündedir.

Foamy (Köpüksü) Gland Karsinom

Bu tümörler köpüksü sitoplazmaya dikkat edilmeksizin altta yatan paterne göre derecelendirilmelidir.

Duktal Adenokarsinom

Sıklıkla papiller ya da kribriform yapılardan oluşur. Ortak karar duktal adenokarsinomların Gleason skor (4+4)=8 olarak değerlendirilmeleri yönündedir. Asiner adenokarsinom ile karma olarak bulunduğu durumlarda duktal komponent Gleason patern 4 olarak kabul edilmelidir.

Kolloid (Müsinöz) Karsinom

Bu tip tümörlerin büyük bölümü müsinöz matriks içerisinde yüzen irregüler kribriform glandlardan oluşur. Ortak karar bu olguların Gleason skor (4+4)=8 olarak değerlendirilmeleri yönündedir. Müsin içerisinde tek tek duran glandların nasıl derecelendirileceği konusunda görüş birliği sağlanamamıştır.

Küçük Hücreli Karsinom

Bu tip farklı histolojik, immünohistolojik ve klinik özellikler içerir. Klinikopatolojik özellikler Gleason patern 5 tümörlerden farklı seyretmektedir. Bu tip tümörlerde Gleason derecelendirmesi kullanılmamalıdır (66).

Fokal Müsin Ekstravazasyonu İçeren Adenokarsinom

Fokal müsin ekstravazasyonu dikkate alınmadan altta yatan paterne göre derecelendirilmelidir.

Glomerüloid Yapılar

Bir grup katılımcı glomerüloid patern dikkate alınmadan çevresindeki paternin verilmesini nadiren sadece birkaç glomerüloid yapıdan oluşan odakların 3+3=6 olarak yorumlanması gerektiğini savunmuşlardır. Diğer bir grup ise patern 4 olarak derecelendirilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Bu konuda görüş birliği sağlanamamıştır.

Psödohiperplastik Adenokarsinom

Nadiren bazı prostat adenokarsinomları yapısal olarak benign glandlara benzer. Genellikle papiller çıkıntıları ve dallanmaları olan geniş glandlardan oluşan bu tümörlerin Gleason skor (3+3)=6 olarak derecelendirilmeleri uygun görülmüştür. (66)

2.8.4 SINIRLI ALANDA BULUNAN DÜŞÜK DERECELİ TÜMÖRÜN RAPOR EDİLMESİ

Yüksek dereceli tümör varsa %5'in altında bir alanı kaplayan düşük dereceli tümör belirtilmemelidir. Örneğin %98 Gleason patern 4 ve %2 Gleason patern 3 içeren bir prostat iğne biyopsisi Gleason skor 4+4= 8 olarak rapor edilmelidir (66,67).

2.8.5 SINIRLI ALANDA BULUNAN YÜKSEK DERECELİ TÜMÖRÜN RAPOR EDİLMESİ

Miktarı ne olursa olsun orta büyütmeye seçilen yüksek dereceli tümör Gleason skoruna dahil edilmelidir. Örneğin %98 Gleason patern 3 ve %2 Gleason patern 4 içeren bir prostat iğne biyopsisi Gleason skor 3+4=7 olarak rapor edilmelidir. Aynı durumdaki radikal prostatektomi spesmenlerinin nasıl rapor edilmesi gerektiği konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Grubun yarısı patern 4 miktarından bağımsız olarak Gleason skor 3+4=7 olarak, diğer yarısı ise 3+3=6 olarak değerlendirilmesi ve patern 4'ün de not olarak yazılması gerektiğini belirttiler (66,67).

2.8.6 PATERN 4-5 YÜZDESİNİN VERİLMESİ

Patern 4-5'in yüzde oranlarının verilmesi gereksizdir (66,67).

2.8.7 FARKLI TÜMÖR NODÜLLERİNE SAHİP RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİ

Farklı Gleason skorlarına sahip tümör nodüllerinin değerlendirilmelerinde dikkate değer noktalar vardır. Örneğin periferik zonda Gleason skor 4+4=8 nodülü ve tranzisyonel zonda 2+2 nodülü olan bir spesimde derecelendirme ortak yapılırsa 2+4=6 ya da 4+2=6 şeklinde yapılacaktır. Bu da buradaki derece 4 tümörün vurgulanmasının yetersiz olmasına yol açacaktır. Bu nodüllerin skorlarının ayrı ayrı verilmesi gerekmektedir. Ayrıca farklı skorlama en fazla iki dominant tümör nodülü için yapılacaktır (66,67).

2.8.8 FARKLI KORLARDA FARKLI DERECELERE SAHİP İĞNE BİYOPSİLERİ

Farklı korlarda farklı derecelere sahip iğne biyopsilerinin derecelendirmelerinde izlenen iki yol vardır:

1. Patolog tüm korları ayrı ayrı derecelendirir ve klinisyen en yüksek dereceyi seçer. En yüksek derecenin radikal prostatektomideki dereceyi en iyi yansıttığına dair yazılar vardır.

2. Tüm korlar birbiri ucuna eklenmiş tek bir biyopsi gibi değerlendirilir ve derece verilir. Kabul edilen görüş klinisyen korları ayrı ayrı gönderdiği sürece korlar için ayrı skorun verilmesi, istenirse altına spesmenin tümünü içeren total skorun yazılmasıdır. Farklı korların aynı şişede gönderildiği durumlarda spesmen bütünlüğünden emin olunamayacağı için tüm spesmen için tek bir skor verilmelidir (66,67).

2.8.9 TERSİYER GLEASON PATERNLERİ

Primer ve sekonder paternden farklı en sık görülen üçüncü komponent gleason paternin bulunmasıdır.

2.8.9.1 İğne biyopsisi spesmenlerinde tersiyer patern

Değişen oranlarda derece 3, 4 ve 5 tümör içeren iğne biyopsisi materyalleri primer patern + yüksek derece olarak rapor edilmelidir.

Örneğin Gleason skoru $3+4=7$, tersiyer paterni 5 olan tümör Gleason skor $3+5=8$ olarak rapor edilmelidir. Yüksek grade'li tersiyer patern yoğunluğa göre skor sistemine direkt dahil edilir. Değişen oranlarda patern 2, 3 ve 4 içeren tümör ise patern 2 dikkate alınmadan yoğunluğa göre $3+4$ veya $4+3=7$ olarak değerlendirilmelidir. En sık görülen 3. Patern düşük gradeli ise dışlanır, gradelemeye dahil edilmez.

Bu yeni skorlama sistemi, gleason derecelendirme sisteminin orijinal tanımından farklı ve önemlidir. (68)

2.8.9.2 Radikal prostatektomi spesmenlerinde tersiyer patern

Radikal prostatektomi spesmenleri nodülün tamamı değerlendirilebildiği için iğne biyopsisinden farklıdır ve multifokal tümör bulunması sık olduğu için tersiyer patern tanımı tartışmalıdır. Örneğin periferel zonda gleason skor $3+4=7$ ve daha fazla miktarda transizyonel zonda gleason skor $2+2=4$ bulunabilir. Bu tüm tümörlü dokular için tek bir gleason skoru belirlemek gerekir, böyle bir hastada gleason skor $2+3=5$ ve tersiyer patern 4 varlığı olarak raporlanmalıdır. Tersiyer grade tanımı ve belirtilmesi önemlidir , çünkü görünüşteki gleason

skor yanıltıcı olabilir, yüksek grade'li tümörlerde görülen kötü prognozun düşük gradeli tümörlerde görülmesi mantıklı değildir.

Tersiyer grade komponenti %1'den az - %20 arasında bulunabilir. Primer ve sekonder paterden daha yüksek en sık görülen üçüncü komponent gleason paternin bulunmasıdır.

Burada üçüncü komponent gleason paternin, tüm tümörün %5'inden az olduğu tahmin edilmektedir. En sık görülen üçüncü komponent gleason patern tüm tümörün %5'inden fazla ise bu sekonder patern olarak kaydedilmelidir. Ancak bu tanım evrensel olarak kabul görmemektedir. Bazı yazarlar oranı ne olursa olsun bunun tersiyer patern olarak belirtilmesi gerektiğini savunmaktadırlar.

Başka bir tartışmalı konuda gleason skoru dışında minör yüksek grade'li bileşeni olan olgularda tersiyer skorun belirtilmesinin uygun olup olmadığıdır.

Örneğin 3+3=6 ve %5'den az patern 4 varsa prognoz 3+3=6'dan kötü, 3+4=7'den iyidir. Örneğin Gleason skor 4+3=7 tümörlerde tersiyer paterni 5 olan tümörler daha çok seminal vezikül ve lenf nodu invazyonu yapar. Bu tümörlerde primer ve sekonder patenler rapor edilmeli tersiyer patern oranı da nota yazılmalıdır. Tersiyer patern 4/5 oranı;

%5'den az → limitli,

%5-50 → geniş, olarak ayrılması ve belirtilmesi gleason skorunun prognoz üzerindeki etkisini artıracaktır.

Birçok çalışmada radikal prostatektomi spesmenlerinde tersiyer paternin prognostik önemi kanıtlanmıştır. ***Tersiyer gleason patern tipik olarak artmış rekürrens, biyokimyasal başarısızlık ve kötü histopatolojik sonuçlarla ilişkilidir.*** Bu yüzden tersiyer gleason patern mutlaka patoloji raporlarına eklenmelidir.(66,67)

Radikal prostatektomi spesmenleri için tersiyer gleason paterni içeren modifiye gleason skora sistemi geliştirilmiştir.(68) fakat bu formulasyon klinik pratikte uygulamada değişikliğe sebep olmamaktadır. (Tablo 2.6)

TABLO 2.6: Tersiyer skorun dahil edildiği modifiye gleason skorlama sistemi

| GLEASON SKOR | MODİFİYE GLEASON SKOR |
|---|------------------------------|
| 3+3=6 | GS=6 |
| 3+3=6 ve tersiyer patern 4 varlığı | GS=6,5 |
| 3+4=7 | GS=7 |
| 3+4=7 ve tersiyer patern 5 varlığı | GS=7,25 |
| 4+3=7 ve tersiyer patern 5 varlığı | GS=7,5 |
| 4+4=8 | GS=8 |
| 4+4=8 ve tersiyer patern 5 varlığı | GS=8,5 |
| 4+5, 5+4=9 | GS=9 |
| 5+5=10 | GS=10 |

2.9 PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Prostat kanserinde tedavi seçenekleri tümörün klinik evresi ve grade'i hastanın yaşı, genel durumu, yaşam beklentisi göz önüne alınarak hastalığın evresine göre planlanmaktadır.

Günümüzde tedavi yaklaşımları genel olarak hastalığın lokalize (T1-T2), lokal olarak ilerlemiş kanser (T3-T4) veya ileri evre-metastatik (N+,M+) olmasına göre değişmektedir.

2.9.1 LOKALİZE PROSTAT KANSERİ (EVRE T1-T2)

Lokalize prostat kanseri yavaş seyirli bir hastalıktır. Lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri yakın izlem veya kesin tedavidir. Kesin tedavi seçenekleri olarak radikal prostatektomi, radyoterapi, brakiterapi ve kriyoterapi tek başlarına veya birlikte kullanılabilir.

2.9.1.1 Yakın İzlem

Lokalize prostat kanserinin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalar 10 sene içinde kanserin genellikle lokal olarak büyüdüğünü ancak çok az sayıda hastanın prostat kanseri sebebiyle öldüğünü gösterir. Bu konuda yapılan non-randomize çalışmaların meta-analizinde Grade 1, 2 ve 3 hastalar için 10 yıllık kanser spesifik sağkalım sırasıyla %87, %87 ve %34 olarak; 10 yıllık metastazsız yaşam ise yine sırasıyla %81, %58 ve %26 olarak belirlenmiştir

(69,70). Bu meta-analizin sonuçlarına göre yaşam beklentileri 10 yıl veya daha az olan hastalar için yakın izlem uygun bir seçenek olabilir.

2.9.1.2 Radikal Prostatektomi

RP ilk kez Young tarafından 1905 yılında perineal yaklaşım ile tarif edilmiştir. Retropubik yaklaşımın öncülüğünü ise Thomas Millin 1940'lı yıllarda yapmıştır (69,71,72). Retropubik yaklaşım ile prostat ve pelvik lenf nodlarına eş zamanlı yaklaşım mümkündür ancak kanama riski daha fazladır. Perineal yaklaşım ile pelvik lenf nodları için ayrı bir insizyona ihtiyaç vardır ancak bu girişimde kanama riski daha azdır. Ayrıca günümüzde pelvik lenf nod disseksiyonu laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Perineal yaklaşım özellikle obez hastalarda avantajlı olabilir. İlk zamanlarda retropubik yaklaşım operasyon sırasında yüksek kanama oranları, perioperatif morbidite ve tümörün tamamen çıkarılmama riski sebebiyle yaygınlaşmamış ancak 1970'li yıllardan itibaren özellikle Walsh'un çalışmaları ile retropubik bölgenin anatomisinin daha iyi ortaya konulması neticesi hem cerrahların tümörlü dokuyu tamamen çıkarma konusunda başarıları artmış ve hem de perioperatif morbidite azalmıştır. Dorsal ven kompleksi anatomisinin ortaya konulması operasyon sırasında hemostazın sağlanmasına olanak vermiş böylece kanamasız bir alanda ince disseksiyon yapma olanağı sağlamıştır.

Pelvik pleksus ve korpus kavernozumlarına giden dallarının anatomisinin öğrenilmesi ile operasyon tekniğinde yapılan modifikasyonlar cinsel fonksiyonun korunabilmesine olanak vermiştir. Periprostatik anatomiye olan hakimiyetin artması geniş cerrahi sınırlar ile eksizyona olanak vermiştir. İnce apikal ve mesane boynu disseksiyonu ile veziköüretal anastomozun kolaylıkla yapılabilmesi mümkün olmuştur (72).

Radikal prostatektomide cerrahın amacı ilk olarak kanserin kontrolü ancak bunun yanı sıra idrar kontinansının ve cinsel fonksiyonun korunmasıdır. Radikal prostatektomi bu operasyon ile kür sağlanabilecek ve bu kürden yararlanabilecek kadar uzun yaşam beklentisi olan hastalar için uygulanmalıdır. Radikal prostatektomi ile tedavi edilen T1-T2 prostat kanserli hastalarda 5 yıl için yaklaşık %80, 10 yıl için ise yaklaşık %70 oranında biyokimyasal nüksüz takip oranları bildirilmektedir (69,71-76). Radikal prostatektomi sonrası rekürrens en sık postoperatif birinci yıl içinde gerçekleştiği, bunun da muhtemel sebebinin hastaların klinik olarak düşük evrelendirilmeleri olduğu bildirilmiş ve 5 yıllık biyokimyasal nüksüz takip oranlarının kür sağlanan hastaların oranını göstereceği bildirilmiştir (77).

2.9.1.3 Radyoterapi

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde radyoterapinin çeşitli avantajları vardır. Teknik olarak radikal radyoterapide hastalara genellikle toplam 6800-7000 rad radyoterapi uygulanır. Pelvik lenf nodları ise 4500-5000 rad ile ışınlanır. Tedavi yaklaşık 6-7 gün sürer (69). Modern yüksek enerjili lineer akseleratörler ve 3 boyutlu konformal tedavinin kullanılmasıyla morbidite oldukça düşmektedir (67,78).

Yapılan çalışmalarda radikal radyoterapi ile cerrahide elde edilen sonuçlara yakın sonuçlar elde edildiği ancak hastalısız yaşamın cerrahi tedavi alan hastalarda daha iyi olduğuna dair kanıtlar vardır. Ancak cerrahi tedavi ile radyoterapinin sonuçlarını doğru bir şekilde karşılaştırmak hemen hemen olanaksızdır. Bunun temel sebebi cerrahi tedavi uygulanan hastaların patolojik evrelendirmeleri yapılmışken, radyoterapi uygulanan hastaların gerçek patolojik evrelerinin bilinmeyişiştir. Ayrıca bu iki tedavi alternatifini karşılaştıran büyük prospektif çalışmalar henüz yapılmamıştır. Lokalize prostat kanserinde hastalığa spesifik sağkalım oranları retrospektif çalışmalarda 5 yıl için %76–89, 10 yıl için ise %56-85 arasında bildirilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalarda ise genel sağkalım oranları 5 yıl için %74–87, 10 yıl için ise %43–63 arasında bildirilmektedir (78).

2.9.1.4 Brakiterapi

Brakiterapi veya radyoaktif izotop implantasyonu teorik olarak konvansiyonel radyoterapiye oranla prostat dokusuna daha fazla ışın verilirken komşu organların daha az ışına maruz kalmalarına olanak verir. Yüksek intraprostatik doz da daha az komplikasyon ile daha etkili tümör sterilizasyonunu sağlar. Açık cerrahi ile pelvik lenf nod diseksiyonunu takiben kalıcı radyoaktif iodin (I125) implantı yerleştirilmesi 1970’li yıllarda yaygın olarak kullanılıyordu. Bu uygulamanın 5 yıllık sonuçları umut verici iken 10 yıllık sonuçlar oldukça başarısız idi. Bunun muhtemel sebepleri heterojen ışın dağılımı ve yüksek grade’li tümörlerin tedavisindeki olumsuz radyobiyojik etkiler olarak düşünülmüştür (78). Brakiterapide görüntüleme ve uygulamadaki teknolojik gelişmeler bu tedavi yönteminin günümüzde tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır.

2.9.1.5 Kriyoterapi

Kriyoterapi istenmeyen dokuların dondurma yoluyla harap edilmeleri ve kendiliklerinden dökülmeleri veya emilmeleri ile ortadan kaldırılmaları prensibine dayanan bir metottur. Bu tedavi yöntemi 1960’lı yıllarda uygulanmış ancak yüksek üretroktanöz fistül ve rektum yaralanması gibi komplikasyon oranları sebebiyle terk edilmiştir. Son yıllarda

ultrasonografi ve perkütan uygulama yöntemlerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte bu tedavi şekli yeniden gündeme gelmiştir. Teknik olarak ultrason rehberliğinde yerleştirilen 3–5 prob ile sıvı nitrojen kullanılarak prostat -180°C 'ye kadar soğutulmaktadır. Bu tedavinin primer seçenek olarak sunulabilmesi için günümüzde uzun dönemli çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

2.9.2 LOKAL OLARAK İLERLEMİŞ PROSTAT KANSERİ (EVRE T3-T4)

Lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri için kesin tedavi metodları olan radikal prostatektomi ve radyoterapi sonuçları yüz güldürücü değildir çünkü bu hastaların önemli bir kısmında gizli metastazlar mevcuttur. Palpasyonla prostatın dışına, lateral sulkuslara veya seminal veziküllere uzanım bulgusu olan hastaların %30-50 kadarında lenf nodu metastazı olduğu bildirilmiştir (79). RP, klinik evre T3 hastalarda yüksek empotans riski dışında T1-T2 hastalarla benzer morbidite oranları ile uygulanabilir. Bu hasta grubunda primer tümörün çıkarılmasının bazı palyatif yararlar sağlayabileceği düşünülmele birlikte bu yararı dokümente edecek herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca bu hastalarda radikal prostatektomi ile uzun süreli kür zayıf bir olasılıktır.

Lokal olarak ilerlemiş prostat kanserinde standart dozlarla uygulanan radyoterapi sonrası sonuçlar yüz güldürücü değildir ve 10 yıllık sağkalım oranları %15-30 arasında bildirilmektedir (78,80).

Bu hasta grubunda adjuvan hormon tedavisinin radikal prostatektomi veya radyoterapi sonuçlarını iyileştirdiği görülmekle birlikte benzer sonuçların hormon tedavisinin tek başına kullanılması ile alındığı da gözlenmiştir (81).

Son zamanlarda lokal ilerlemiş prostat kanserinin tedavisinde kriyoterapi de gündeme gelmiştir. Ancak bu tedavi yönteminin güvenilirliğini ve etkisini değerlendirmek için henüz yeterli deneyim yoktur.

2.9.3 METASTATİK PROSTAT KANSERİ (EVRE N+,M+)

Prostat adenokarsinomları hormona duyarlı ve duyarsız hücrelerden oluşan heterojen yapıda tümörlerdir. Tümörün hormona duyarlılığının derecesi uygulanacak olan antiandrojen tedaviye yanıtı belirler. Normal prostat hücrelerinin büyümeleri için gerekli olan aktif metabolit DHT iken; prostat kanser hücreleri dolaşımdaki diğer androjen prekürsör moleküllerini de kendi çoğalmalarında kullanabilirler.

Metastatik prostat kanseri bulunan hastalarda hormonal tedavi temel yaklaşımdır ve prostat kanseri hücrelerinin büyümesini uyaran androjenlerin ortadan kaldırılması veya hedef organdaki etkilerinin yok edilmesi amaçlanır. Erken hormonal tedavinin hastalar semptomatik hale geldikten sonra başlanan geç hormonal tedaviye oranla herhangi bir yaşam süresi avantajı sağladığına dair kesin veriler bulunmamaktadır ve günümüzde daha fazla tercih edilen yöntem erken hormonal tedavidir. Vücuttaki androjen ablasyonu amacı ile cerrahi, medikal veya kombine yöntemler kullanılmaktadır. Bilateral orşiektomi günümüzde ileri evre prostat kanseri tedavisinde “altın standart” olmayı sürdüren yöntemdir. Orşiektominin serum testosteron düzeyini hızlı bir şekilde düşürmesi ve ucuz olması gibi avantajlarına karşılık, irreversibl olması ve hasta üzerindeki olumsuz psikolojik etkileri başlıca olumsuz yönleridir.

Östrojenler hipotalamus-hipofiz aksında negatif feedback yoluyla etkili olarak Luteinizing Hormone (LH) seviyesinin azalmasına ve dolayısıyla testosteron salımının kesilmesine neden

olurlar. Östrojen tedavisinin jinekomasti, empotans, sıcak basması gibi etkilerinin yanısıra klinik olarak yaygın kullanımlarını kısıtlayan en önemli yan etkileri; karaciğerde meydana gelen metabolik değişikliklere bağlı olarak serum trigliserid ve lipoproteinlerinde yükselme sonucunda pulmoner emboli, periferik ödem, serebrovasküler ataklar ve myokard enfarktüsü gibi ciddi komplikasyonlardır.

Luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) agonisti ajanlar ilk olarak hipofizer gonadotropin yapımını arttırmak ve daha sonra inhibe etmek şeklinde etki gösterirler. Bu da serum testosteron seviyelerinin ilk 2-3 haftada artmasına ve daha sonra kastrasyon düzeylerine inmesine sebep olur. Tedavinin başlangıcında serum testosteronunda görülen bu yükselme nedeniyle tümör hücrelerinin aktivitelerini arttırmalarına bağlı olarak "tumor flare" olarak adlandırılan ve genellikle kemik ağrılarında ve obstrüktif mesane semptomlarında artma ile karakterize bir tablo ortaya çıkabilir. Bunu önlemek için LH-RH agonistlerinin başlangıçta testosteron etkisini engelleyici ilaçlarla kombine kullanılmaları gerekir. Antiandrojen ilaçlar androjen sentezini direkt inhibe ederek veya androjenin hedef hücredeki etkilerini ortadan kaldırarak etki gösterirler.

Androjen sentezini direkt inhibe eden grupta aminoglutetimid, ketokonazol ve spironolakton vardır. Aminoglutetimid sadece adrenal kaynaklı androjenleri baskımlarken spironolakton ve ketokonazol hem testiküler hem de adrenal androjenler üzerine etkilidir. Bu grup ilaçlar arasında antifungal bir ajan olarak kullanılan ketokonazol en sık tercih edilenidir ve etkisini sitokrom p450-bağımlı enzim sistemlerini inhibe ederek gösterir. Gastrointestinal intolerans, hepatotoksisite, jinekomasti ve hipokalsemi sık görülen ciddi yan etkilerdir. Bu

yan etkilerinden dolayı ketokonazol ilk tercih edilen ilaç olmayıp hastalığa bağlı şiddetli kemik ağrıları ve spinal kord bası semptomları varlığında çabuk etkili olmasından dolayı uygulanabilir.

Androjenin hedef hücredeki etkisini ortadan kaldıran antiandrojenlerden steroid yapıda olanlar, nükleer androjen reseptörünü ve 5alfa-redüktaz aktivitesini bloke ederken aynı zamanda progesteron benzeri aktivite gösterirler. Biyokimyasal yapıları nedeniyle diğer steroidler gibi kardiyovasküler yan etkileri vardır. Nonsteroidal yapıda olanlar ise testosteron ve DHT'nun androjen reseptörüne bağlanmasını bloke ederler. Bu etkileri prostatın yanı sıra hipotalamik seviyede de olduğu için LH ve dolayısıyla testosteron düzeyinde artmaya neden olurlar. Günümüzde kullanımda olan steroid antiandrojenler megestrol asetat ve siproteron asetat; nonsteroidal antiandrojenler ise flutamide, bicalutamide ve nilutamide' dir. Nonsteroidal antiandrojenler tüm hedef hücreler üzerinde periferik ve santral etkiye sahiptirler. Hipofizden gonadotropin sentezini inhibe etmedikleri için gonadal ve adrenal kaynaklı androjen yapımı devam eder. Bunun sonucu olarak da erektil disfonksiyon gibi bir yan etki bu ilacı kullanan hastalarda görülmez. Nonsteroidal antiandrojen tedavi sırasında bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal yan etkiler ve seyrek de olsa karaciğer fonksiyonlarında bozulma izlenebilir. Ayrıca flutamid monoterapisi sırasında jinekomasti görülebilir. Serum testosteron düzeyini çok yükselttiği için nilutamide monoterapisi önerilmemektedir.(69)

Prostat ve diğer androjenik periferik dokular adrenal kökenli inaktif steroid prekürsörler dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHAE-sülfatı aktif androjen DHT'na dönüştürürler. İlerlemiş prostat kanserinde hem testiküler hem de adrenal kökenli androjenlerin tedavinin başında eş zamanlı olarak bloke edilmesi amacıyla saf bir antiandrojenin medikal veya cerrahi kastrasyon yöntemi ile birlikte uygulandığı maksimal androjen blokajı olarak adlandırılan kombinasyon tedavisi geliştirilmiştir (82,83). Maksimal androjen blokajına karşıt olabilecek görüşler hayvan çalışmalarında ortaya çıkmıştır. Kanser tanısı konduğu zaman hormonal tedaviye duyarlı olan androjenden bağımsız olan hücrelerin varlığı ve hastanın hormonal tedaviye duyarlı hale gelmesinden bu hücrelerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

Metastatik prostat kanserinin hormonal tedavi sırasında klinik progresyon göstermesi tümörün hormona dirençli hale geldiğini gösterir. Bu durumda tedavi genellikle semptomların tedavisi ve ağrının ortadan kaldırılması esasına dayanır. Hormona dirençli metastatik prostat kanserinde sitotoksik kemoterapi sonuçları umut kırıcıdır. Bu amaçla adriamycin, 5-fluorouracil, siklofosfamid, sisplatin, vincristin, estramustin fosfat gibi ajanlar tek başlarına

veya kombine olarak kullanılmıştır (84). Kemoterapinin etkisini kısıtlayan en önemli faktörler; tümörün yavaş büyüme hızı, düşük mitotik indeksi ve kemik iliğinin kanser tarafından tutulmasıdır. Son zamanlarda bir antiparazitik ajan olan suramin ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (85).

3.MATERYAL-METOD

3.1 HASTA SEÇİMİ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Ocak 2007 – Ocak 2011 tarihleri arasında transrektal prostat biyopsisi ile prostat adenokarsinomu tanısı almış ve bu nedenle radikal retropubik prostatektomi yapılan lokalize prostat kanserli (klinik evre T1 ve T2) 121 hasta incelenmiştir. Hastalara özellikle PSA yüksekliği ve rektal palpasyon bulgusuna bağlı transrektal prostat iğne biyopsisi yapılmış ve tanı konulmuştur. Hastaların klinik evrelendirmeleri parmakla rektal muayene, serum PSA değeri, akciğer grafisi, tüm vücut kemik sintigrafisi ve pelvik radyolojik görüntüleme (BT veya MR) ile yapılmıştır. Radikal retropubik prostatektomi beklenen yaşam ömrü 10 yılın üzerinde olan, operasyona engel teşkil edebilecek komorbid hastalığı olmayan, lokalize prostat kanserli hastalara yapılmıştır.

Pelvik lenfadenektomi partin nomogramına göre lenf nodu invazyonu riski yüksek, total PSA:10 ng/ml ve üzerinde olan, pelvik radyolojik görüntüleme ile 1 cm ve üzeri lenf nodu saptanan, operasyon sırasında palpable lenf nodu olan hastalara yapılmıştır.

Preoperatif neoadjuvan hormon ablasyon tedavisi almayan , radikal prostatektomi spesmenlerine ulaşılabilen, düzenli takibe gelen ve postoperatif toplam gleason skoru 5-8 (5 ve 8 dahil) arasında olan, toplam 71 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Neoadjuvan hormon tedavisi alan, patoloji preparatlarına ulaşamayan, operasyon sonrası düzenli takibe gelmeyen, postoperatif toplam gleason skoru 5'ten az ve 8'den fazla olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

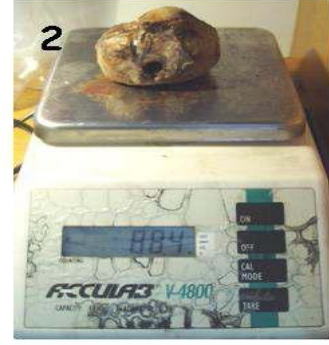
3.2 RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Prostatektomi spesmeni, tespit solüsyonun konulabileceği büyüklükteki bir kap içerisinde spesmenin 5-10 katı hacimde %10'luk nötral tamponlu formalin konularak en geç 24 saat içerisinde patoloğ'a ulaştırılır.

1. Radikal prostatektomi materyali oryante edilir (**ŞEKİL 3.1**). Ağırlık ve boyutları not edilir (**ŞEKİL 3.2**). Diğer organlar ve yapılar tanımlanır. Ağırlık ölçümü vezikula seminalis ve duktus deferensler ampute edildikten sonra yapılır.

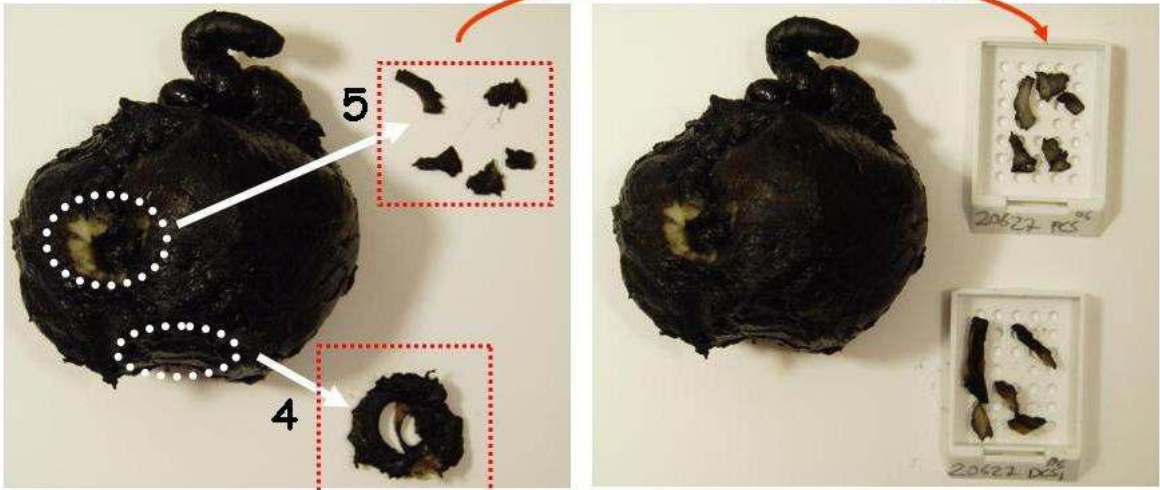
2. Tüm yüzey çini mürekkebi ile boyanır. (**ŞEKİL 3.3**).

ŞEKİL 3.1, 3.2, 3.3



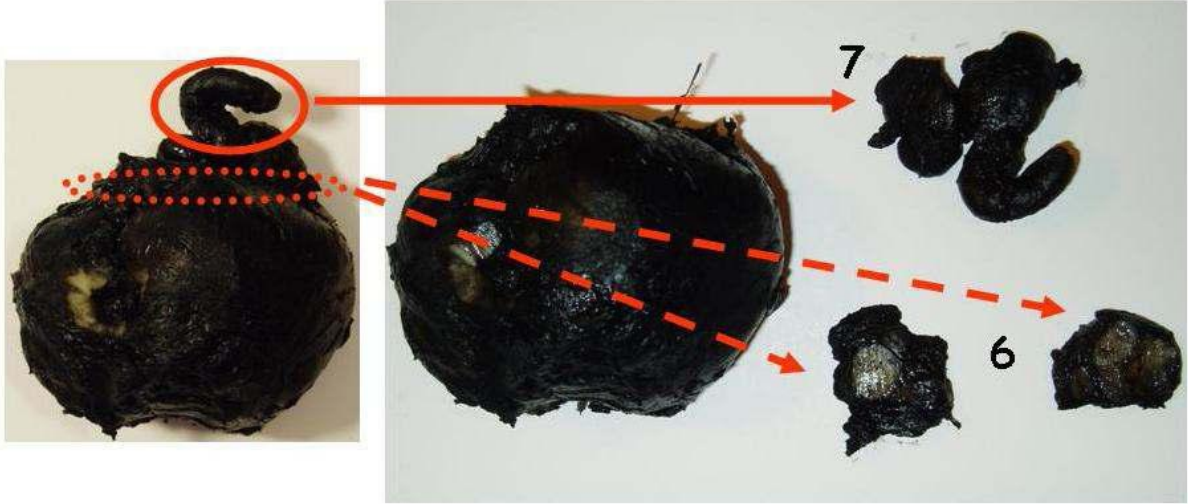
3. Distal (apikal) (ŞEKİL 3.4) ve proksimal (mesane boynu) (ŞEKİL 3.5) cerrahi sınırları işleme alınır. Distal ve proksimal cerrahi sınırlar 4-5 mm kalınlığında ampute edilerek ayrılır, dilimlenir ve yan yüzleri gelecek şekilde bloklanır.

ŞEKİL 3.4, 3.5



4. Vezikula seminalisler ve duktus deferensler ayrılır ve tabanları sağ ve sol ayrı olmak üzere işleme alınır (ŞEKİL 3.6). V.seminalis/duktus deferens-prostat geçişi görülebilecek şekilde örnekleme yapılmalıdır. Kalan v. seminalis dokusunun işleme alınmasına gerek yoktur (ŞEKİL 3.7).

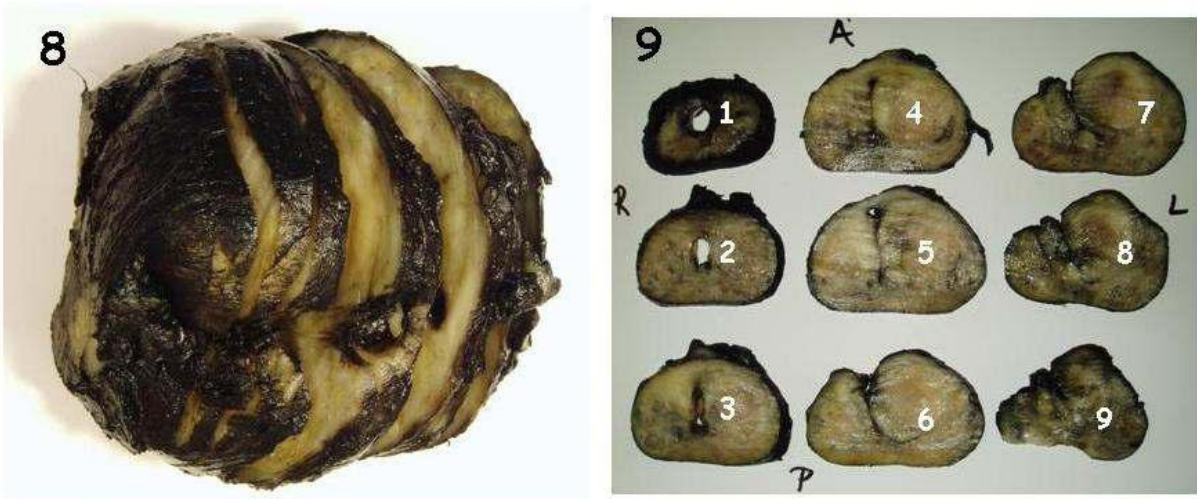
ŞEKİL 3.6, 3.7



5. Tüm prostat, 3 mm aralıklarla distalden proksimale doğru dilimlenir (ŞEKİL 3.8).

6. Dilimler sırayla üzerinde sağ, sol, anterior ve posterior yönler belirtilmiş bir kağıda sıralanır ve numaralandırılır (ŞEKİL 3.9). Makroskopik olarak tüm dilimler değerlendirilir ve not edilir.

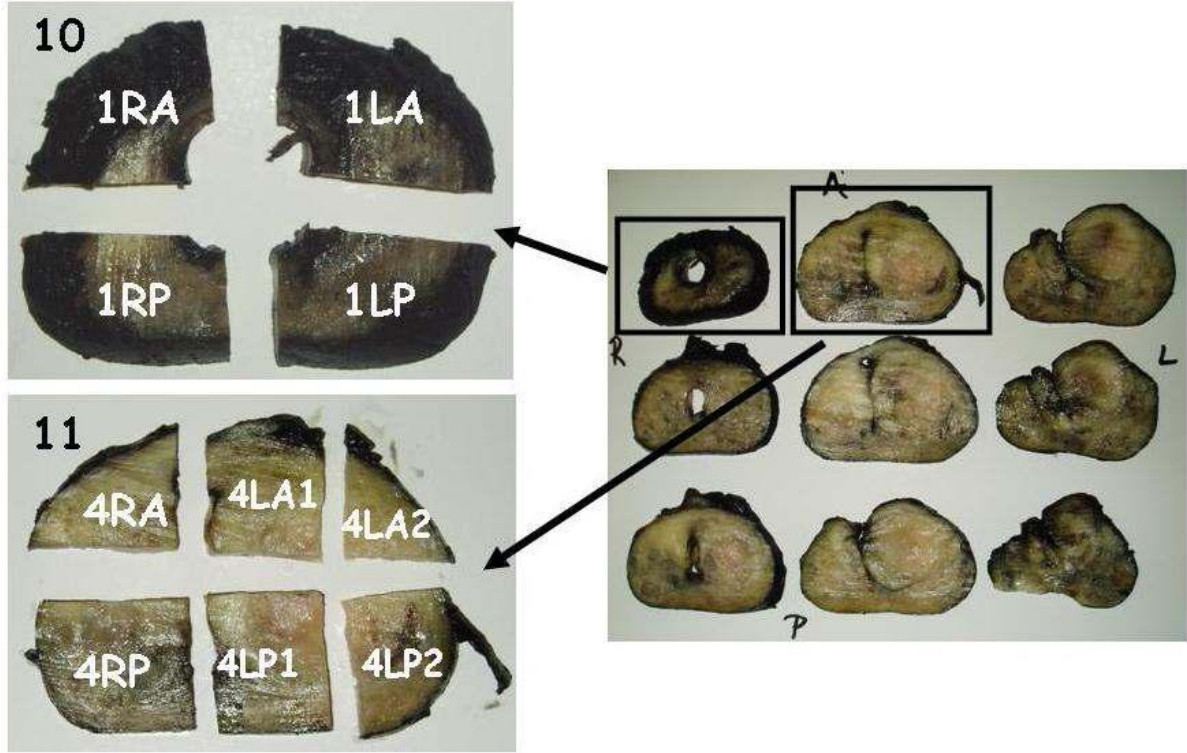
ŞEKİL 3.8, 3.9



7. Parça alınması:

a. Tam Örnekleme: Her bir dilim dörde ayrılarak ve sıra numarası ile birlikte lokalizasyonu kodlanarak kasetlenir (**ŞEKİL 3.10**). Dörde ayrıldığında, dilimler kasete sığmazsa, ikiye ayrılır ve uygun kodlama yapılır (**ŞEKİL 3.11**). Numaralandırma distalden (apeksten) proksimale doğru yapılır.

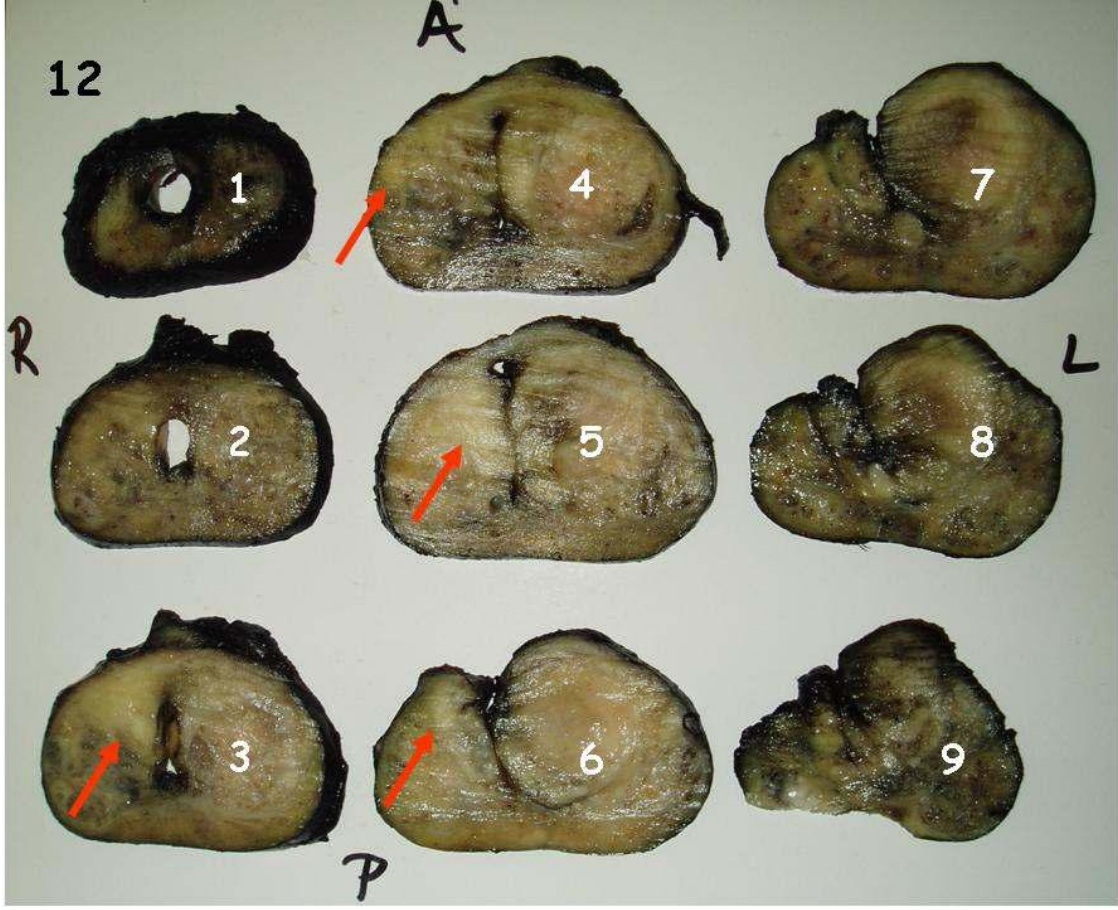
ŞEKİL 3.10, 3.11



b. Makroskopik saptanabilen tümörlerde kısmi örnekleme: Makroskopik olarak tümörün (oklar) görüldüğü dilimler (3, 4, 5 ve 6. dilimler) bütünüyle işleme alınır (**ŞEKİL 3-12**). Kodlamada yine lokalizasyonun (3RA,3LA, 3RP, 3LP, v.b.) belirtilmesine dikkat edilmelidir.

c. Makroskopik tümör saptanamayan prostatlarda kısmi örnekleme: Tüm dilimlerin posterior parçaları işleme alınır. Ayrıca, orta anterior parça (5RA, 5LA) işleme alınır (**ŞEKİL 3.13**). Anterior parçada büyük boyutlu tümör çıkarsa, tüm anterior parçalar işleme alınır.

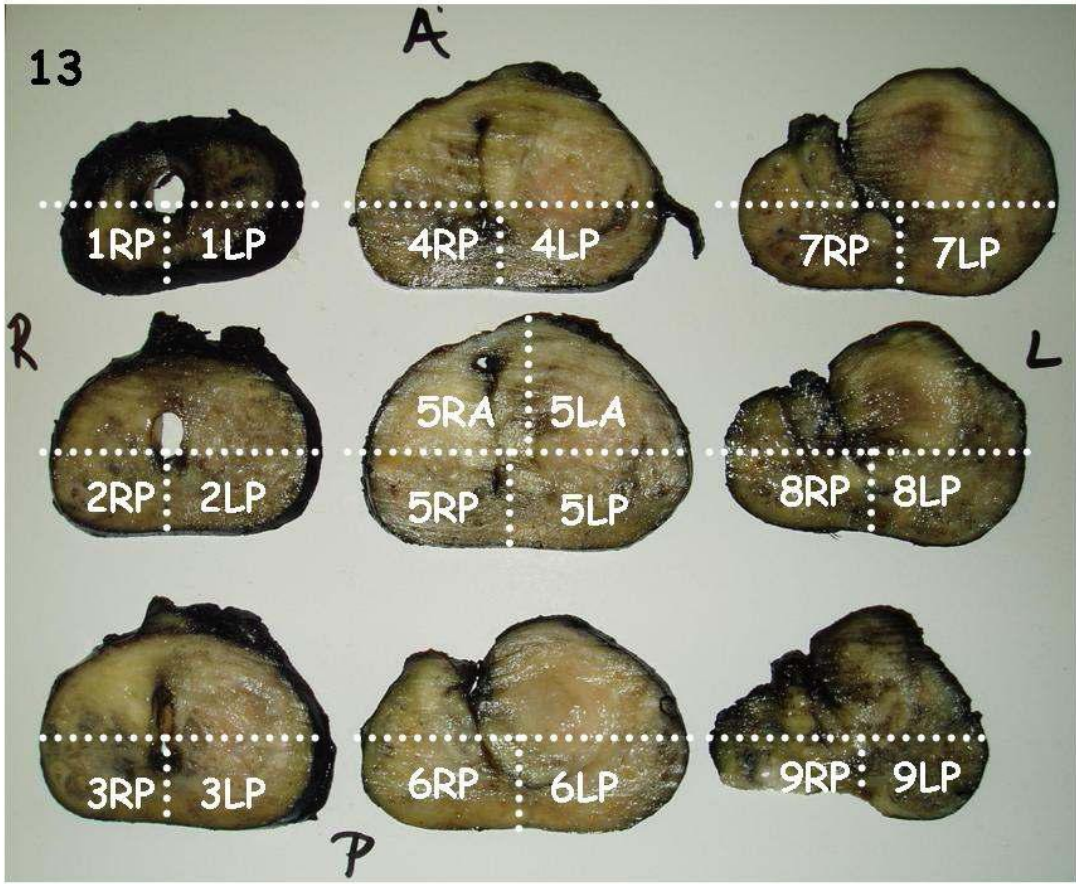
ŞEKİL 3.12



8. Kısmi örnekleme yapıldı ise, geriye dönük yeni parça alınabilmesi için kalan dokuların mutlaka oryantasyonu sağlanarak saklanması gerekir.

9. Her bölgedeki lenf düğümü sayısı, en büyük lenf düğümünün boyutları ve makroskopik görünümü tanımlanır. Metastatik tümör varsa, tümörün özellikleri ve boyutları, perikapsüler yayılımı kaydedilir. Tüm lenf düğümleri işleme alınmalıdır. 3 mm'den küçük lenf düğümleri kesilmeden tek parça halinde işleme alınır. Aynı lokalizasyonda bulunan birden fazla küçük lenf düğümü aynı kasette işleme alınabilir. 3 mm'den büyük lenf düğümleri 2-3 mm aralıklarla dilimlenerek bir kasete sığabilecek boyutta büyük bir parça işleme alınır.

ŞEKİL 3.13



MİKROSKOPİ

1- Tümör tipi

2-Gleason skoru

3-Tersiyer patern

4-Perinöral invazyon

5-Ekstraprostatik yayılım

6-V.seminalis invazyonu

7-Cerrahi sınır

8-Lenf nodları

9-Patolojik evre

10-Vasküler invazyon

11-Tümör yerleşimi

12-Nonneoplastik prostat dokusu

13-Yüksek dereceli PIN

14-Tümör hacmi ; incelenmeli ve belirtilmelidir.

Çalışmamız da tüm spesmenler yukarıda anlatıldığı şekilde tek patoloğ tarafından değerlendirildi. Patolojik evreleme 2002 TNM evreleme sistemine göre klasifiye edildi. Hastaların tüm mikroskopik patolojik sonuçları not edildi. Gradeleme 2005 İSUP konsensus konferansına gleason derecelendirme sistemine göre yapıldı. En sık görülen gleason patern primer patern, en sık görülen 2. patern sekonder patern olarak kaydedildi. Spesmenler tek patoloğ tarafından tersiyer grade pozitifliği açısından geriye dönük tekrar değerlendirildi.

Tersiyer gleason patern birçok çalışmada 2 şekilde yorumlanmıştır.

1) En sık görülen yüksek dereceli üçüncü patern tüm tümör volümünün % 5'inden az ise tersiyer patern olarak belirtilmeli, eğer % 5'inden fazla ise sekonder patern olarak kabul edilmelidir.

2) Yüzdesi ne olursa olsun en sık görülen üçüncü paternin tersiyer patern olarak kabul edilmesi ve yüzde miktarının belirtilmesidir.

Bizim çalışmamızda tersiyer patern tanımı bir numaralı yorum gibi kabul edildi.

Tersiyer gleason patern değeri primer ve sekonder paternden yüksek olan (tersiyer gleason patern 4 veya 5) olan hastalar tersiyer grade pozitif olarak kabul edildi. Gleason patern değeri primer ve sekonder paternden düşük olan olan hastalar tersiyer patern yokmuş gibi kabul edildi.

Cerrahi sınır pozitifliği; sınıra 1 mm'den az tümör pozitifliği olan hastalar da dahil edildi.

3.3 POSTOPERATİF HASTA TAKİBİ

Hastalara ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda 1, sonrasında yılda bir serbest ve total PSA ölçümü ve dijital rektal muayene yapıldı. Hastalar ortalama 36,3 ay (6-54) takip edildi.

PSA progresyonu serum total PSA değerinin 0,2 ng/ml ve daha üzerindeki artışı olarak tanımlandı ve hiçbir hasta rekkürens öncesi adjuvan tedavi almadı.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-maks) değerleri ile gösterildi. Nitelik değişkenler sayı ve yüzde ile özetlendi. Tersiyer skor görülmesinin yaş, preoperatif PSA, postoperatif PSA, üzerindeki etkisi Mann Whitney testi ile incelendi. Tersiyer skor görülmesinin biyopsi ve postoperatif gleason skoru, klinik evre,patolojik evre, pozitif cerrahi sınır, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu üzerindeki etkisi ise ki kare testi ile incelendi. Biyopsi skoru ile postoperatif skor arasındaki uyum Kappa katsayısı ile incelendi. Progresyon görülme zamanının tersiyer grade varlığından etkilenip etkilenmediği Kaplan Meier sağkalım analizi ile incelendi. PSA progresyonunu etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmada incelenen 71 hastanın 11'inde (%15,5) tersiyer gleason patern saptandı. 71 hastanın ortalama yaşı 63,5 (47-74) olarak hesaplandı. Tersiyer Grade (+) grubunun ortalama yaşı 64,5 (52-71), Tersiyer Grade (-) grubunun ortalama yaşı 63,4 (47-74) olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P değeri: 0.469).

Hastaların preoperatif total PSA değerleri incelendiğinde 71 hastanın ortalama total PSA değeri 7,93 ng/ml (2,82-34) olarak hesaplandı. Tersiyer Grade (+) grubunun ortalama total PSA 8,93 ng/ml (4,07-14), Tersiyer Grade (-) grubunun ortalama total PSA değeri 7,75ng/ml (2,82-34) olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (P değeri: 0.028).

Biyopsi Gleason skorlarının değerlendirilmesinde 7 hastada (% 9,9) Gleason Skoru (3+2), 38 hastada (%53,4) Gleason Skoru (3+3), 7 hastada (% 9,9) Gleason Skoru (3+4), 11 hastada (% 15,5) Gleason Skoru (4+3), 7 hastada (% 9,9) Gleason Skoru (4+4), 1 hastada (%1,4) Gleason Skoru (4+5), olarak belirlendi. Biyopsi gleason skorları arasında tersiyer grade görülme oranının anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi (P değeri: 0.162). Preoperatif hiçbir hastamızda kemik metastazı ya da uzak organ metastazı ve anlamlı lenf nodu tutulumu mevcut değildi.

Postoperatif Gleason skorlarının değerlendirilmesinde 12 hastada (%17) Gleason Skoru (3+2), 34 hastada (%47,9) Gleason Skoru (3+3), 4 hastada (%5,6) Gleason Skoru (3+4), 15 hastada(%21,1) Gleason Skoru (4+3), 6 hastada (% 8,4) Gleason Skoru (4+4) olarak belirlendi. Postoperatif gleason skorları arasında tersiyer grade görülme oranının anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi (P değeri: 0.276).

Biyopsi grubu ve postoperatif grup arasında gleason skor sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (P değeri: 0.213).

Klinik Evre incelemesinde hastaların 66'sı (%92,9) T1c, 5'i (%7,1) T2 evre olarak saptandı. Tersiyer Grade (+) grubundaki 11 hasta (%100) klinik evre T1c olarak belirlendi. İki grup arasında klinik evre farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P değeri:1,0) (TABLO 4.1)

TABLO 4.1: Genel bilgiler

| | Toplam | Tersiyer Grade (+) | Tersiyer Grade (-) | P Değeri |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| Sayı | 71 | 11 (%15,5) | 60 (% 84,5) | |
| Yaş | 63,5 (47-74) | 64,5 (52-71) | 63,4 (47-74) | 0,469 |
| Pre-op PSA | 7,93 ng/ml (2,82-34) | 8,93 ng/ml (4,07-14) | 7,75ng/ml (2,82-34) | 0,028 |
| Biopsi Gleason skor | | | | 0,162 |
| 3+2 | 7 (% 9,9) | 1 (% 9,1) | 6 (%10) | |
| 3+3 | 38 (%53,4) | 4 (% 36,4) | 34 (% 56,8) | |
| 3+4 | 7 (% 9,9) | 1 (% 9,1) | 6 (%10) | |
| 4+3 | 11 (% 15,5) | 1 (% 9,1) | 10 (% 16,6) | |
| 4+4 | 7 (% 9,9) | 4 (% 36,3) | 3 (%5) | |
| 4+5 | 1 (% 1,4) | | 1 (%1,6) | |
| Post-op Gleason skor | | | | 0,276 |
| 3+2 | 12 (%17) | 1 (% 9,1) | 11 (%18,4) | |
| 3+3 | 34 (%47,9) | 4 (% 36,4) | 30 (% 50) | |
| 3+4 | 4 (%5,6) | 1 (% 9,1) | 3 (%5) | |
| 4+3 | 15 (%21,1) | 2 (%18,2) | 13 (%21,6) | |
| 4+4 | 6 (8,4) | 3 (%27,2) | 3 (% 5) | |
| Klinik Stage | | | | 1,0 |
| T1c | 66 (%92,9) | 11 (%100) | 55 (% 91,6) | |
| T2 | 5 (%7,1) | 0 | 5 (% 8,4) | |

Postoperatif patolojik sonuçların değerlendirilmesinde tüm popülasyonda 46 hasta (% 64,8) pT2, 23 hasta (%32,4) pT3a, 2 hasta (%2,8) pT3b olarak belirlendi. Tersiyer Grade (+) grubunda 2 hasta (%18,2) pT2, 7 hasta (%63,6) pT3a, 2 hasta (%18,2) pT3b, olarak belirlendi. Tersiyer Grade (-) grubunda 44 hasta (%73,3) pT2, 16 hasta (%26,7) pT3a olarak belirlendi. İstatiksel olarak patolojik evrenin Tersiyer Grade (+) grupta daha yüksek olduğu tespit edildi (P değeri:0,005).

Toplam 71 hastanın 34'üne pelvik lenfadenektomi yapıldı. Tersiyer Grade (+) grubunda yapılan 8 lenfadenektominin 2'sinde (%25) lenf nodu invazyonu pozitif olarak saptandı. Tersiyer Grade (-) grubunda yapılan 26 lenfadenektomide lenf nodu invazyonu saptanmadı (P değeri:0,05) .

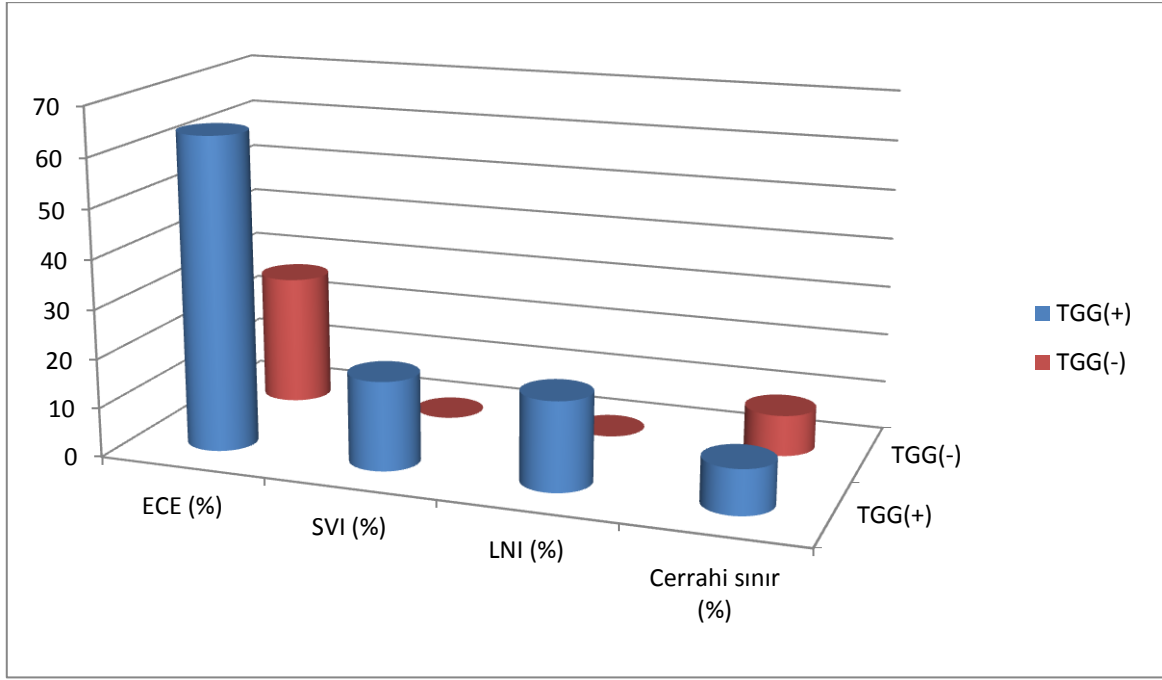
Tüm hastaların 6'sında (%8,5) cerrahi sınır pozitifliği saptandı. Tersiyer Grade (+) grubunda 1 hasta (% 9,1), Tersiyer Grade (-) grubunda 5 hastada (%8,4) cerrahi sınır pozitifliği saptandı (P değeri:1,0).

Tüm hastaların 23'ünde (%32,4) ekstrakapsüler tutulum saptandı. Tersiyer Grade (+) grubunda 7 hasta (%63,6), Tersiyer Grade (-) grubunda 16 hastada (%26,7) ekstrakapsüler tutulum saptandı(P değeri:0,031).

Tüm hastaların 2'sinde seminal vezikül invazyonu (%2,8) saptandı. Bu hastaların 2'side (%100) Tersiyer Grade (+) grubunda saptandı. Tersiyer Grade (-) grubunda lenf nodu invazyonu izlenmedi (P değeri:0,022).

İki grup arasında lenf nodu invazyonu, seminal vezikül invazyonu, ekstrakapsüler tutulum, tersiyer grade (+) grupta istatiksel olarak anlamlı düzeyde fazla görüldüğü tespit edildi. Cerrahi sınır pozitifliğinin iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı (P değeri:1,0). (TABLO 4.2-4.3), (Grafik 4.1)

Grafik 4.1: Patolojik sonuçların görülme oranları



TABLO 4.2: Patolojik sonuçlar

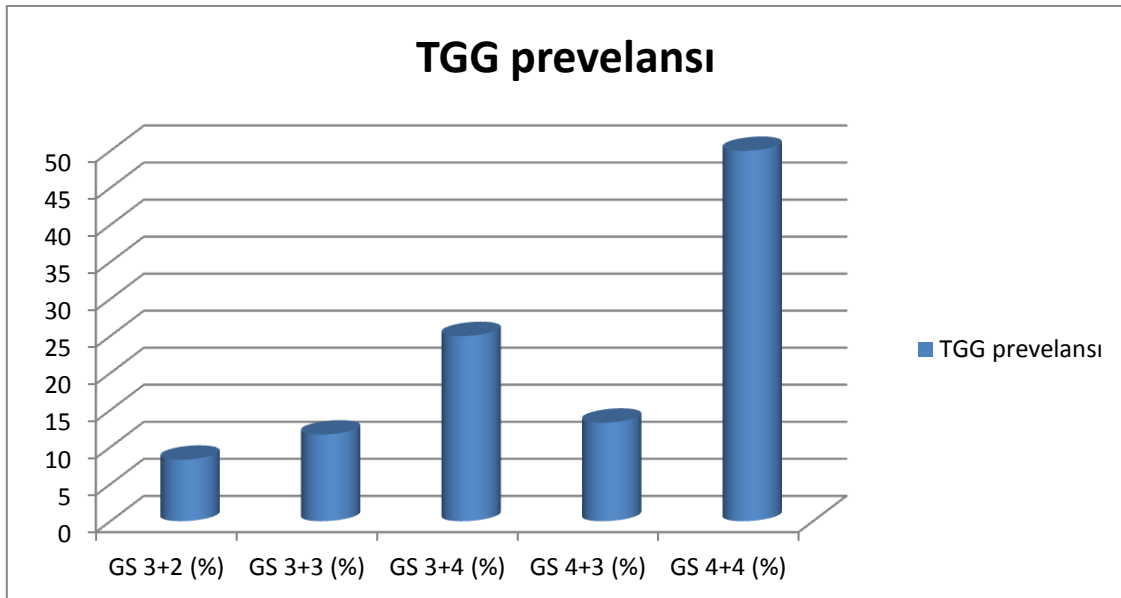
| | Toplam | Tersiyer Grade (+) | Tersiyer Grade (-) | P değeri |
|------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| Patolojik Stage | 71 | 11 | 60 | 0,005 |
| pT2 | 46 (% 64,8) | 2 (%18,2) | 44 (%73,3) | |
| pT3a | 23 (%32,4) | 7 (%63,6) | 16 (%26,7) | |
| pT3b | 2 (%2,8) | 2 (%18,2) | | |
| N Stage | 34 lenfadenektomi | | | 0,05 |
| N0 | 32 (94,2) | 6 (%75) | 26 (%100) | |
| N1 | 2 (%5,8) | 2 (% 25) | 0 | |
| Cerrahi Sınır | | | | 1 |
| Pozitif | 6 (%8,5) | 1 (% 9,1) | 5 (%8,4) | |
| Negatif | 65 (%91,5) | 10 (% 90,9) | 55 (%91,6) | |

TABLO 4.3: Prognostik patolojik sonuçlar

| | | Tersiyer Grade (+) | Tersiyer Grade (-) | P değeri |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|----------|
| Organ sınırlı | 46 / 71(%64,8) | 2 / 11 (%18,2) | 44 / 60 (%73,3) | |
| Ekstrakapsüler Yayılım | 23 / 71 (%32,4) | 7 / 11 (%63,6) | 16 / 60 (%26,7) | 0,031 |
| Seminal Vezikül İnvazyonu | 2 / 71 (%2,8) | 2 / 11 (% 18,2) | 0 | 0,022 |
| Lenf nodu invazyonu | 2 / 71 (%2,8) | 2 / 11 (% 18,2) | 0 | 0,05 |
| Cerrahi sınır pozitifliği | 6 / 71 (%8,5) | 1 / 11 (% 9,1) | 5 / 60 (%8,4) | 1 |

Değerlendirilen tüm gleason skorların içerdiği tersiyer skor değerleri ve tersiyer skor yüzdeleri incelendiğinde gleason skor 3+2 ve 3+3 de patern 4, 3+4,4+3,4+4 de patern 5 tespit edildi. Ortalama tersiyer skorlu tümör volümü tüm gleason skorlarında ortalama %3,18 olarak saptandı. Gleason skor 4+4 de tersiyer skor prevalansı (%50) diğer skorlara göre yüksek olarak belirlendi. (Tablo 4.4, Grafik 4.2)

Grafik 4.2: Gleason skorlar arası tersiyer grade prevalansı



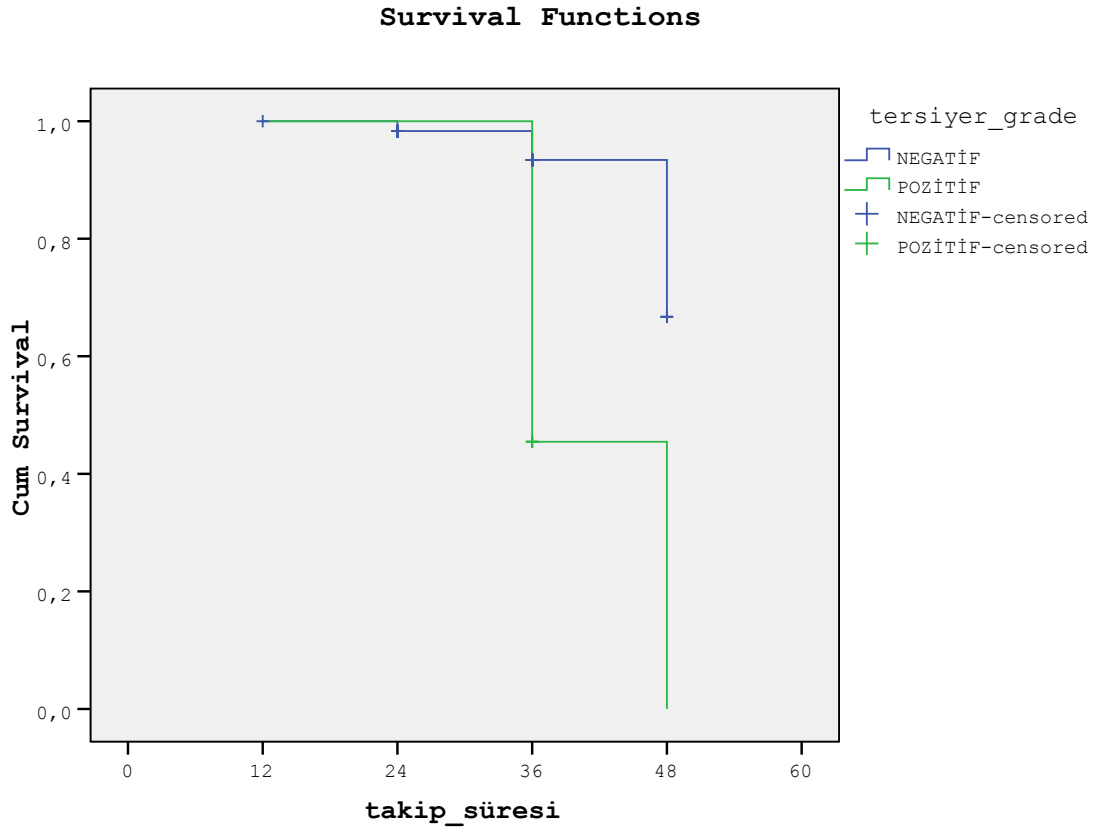
TABLO 4.4: Tersiyer gleason skor değeri ve yüzde oranları

| Gleason skor | Hasta sayısı | Tersiyer skor değeri | Tersiyer skor bulunma yüzdesi |
|--------------|--------------|----------------------|---|
| | N=11 | | genel ort: % 3,18 |
| 3+2 | 1 (%9,1) | Patern 4 | 2% |
| 3+3 | 4 (%36,4) | Patern 4 | 1:% 5 2:% 3 3:% 3 4:% 1, ort:%3 |
| 3+4 | 1 (%9,1) | Patern 5 | 5% |
| 4+3 | 2 (%18,2) | Patern 5 | 1:% 5 2:%2 ort:(%3,5) |
| 4+4 | 3 (%27,2) | Patern 5 | 1:%3 2:%3 3:%3, ort:%3 |

Postoperatif PSA değerleri incelendiğinde hastalar postoperatif ortalama 36,3 ay (6-54) takip edildi. Tüm hastaların 12'sinde (%16,9) PSA rekürrensi saptandı. Tersiyer Grade (+) grubunda 7 hasta (% 63,6), Tersiyer Grade (-) grubunda 5 hastada (%8,3) PSA rekürrensi saptandı. Tersiyer Grade (+) grubunda PSA rekürrensi istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla tespit edildi (P değeri:0.001).

PSA progresyon zamanı Kaplan Meier sağkalım analizi ile incelendiğinde Tersiyer Grade (+) grubunda progresyon zamanının Tersiyer Grade (-) grubuna göre anlamlı kısa olduğu tespit edildi (P değeri: < 0.001) (Grafik 4.3). Log rank analizde tersiyer gleason patern bulunmasının PSA rekürrensi için anlamlı bağımsız bir değişken olduğu tespit edildi (P değeri: < 0.001).

Grafik 4.3: PSA progresyon zamanının Kaplan-Meier sağkalım analizi ile gösterilmesi



Çok değişkenli Cox regresyon analizde tersiyer grade, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu , cerrahi sınır pozitifliği ve gleason skorların (3+2,3+3,3+4,4+3,4+4) PSA rekürrensi üzerine etkisi incelendiğinde sadece tersiyer grade bulunmasının PSA rekürrensi üzerine anlamlı etkisi olduğu belirlendi (Pdeğeri:0,034). Diğer değişkenlerin istatistiksel olarak rekürrens üzerine etkilerinin olmadığı tespit edildi.

5.TARTIŞMA

Prostat kanserinin histopatolojik gradelendirilmesinde 40 yılı aşkın bir süredir Gleason gradelendirme sistemi kullanılmaktadır. Gleason skoru en sık görülen iki dominant gleason paternin (grade) toplanmasından oluşmaktadır. Gleason 1992 yılında tümörlerin %50'sinden fazlasında iki patern olduğunu raporlamıştır (86). Prostat kanseri heterojen bir hastalıktır. Prostat dokusu içerisinde çok sayıda farklı, agresif tümör odakları görülebilir (10). Bu yüzden Gleason grade sisteminde 1. ve 2. sıklıkla görülen paternin yanında 3. sıklıkla izlenen paternin de hastalığın seyrini ve prognozunu etkilemesi sürpriz bir sonuç olmamalıdır.

Aihara ve ark. 1994 yılında 101 hastalık radikal prostatektomi serilerinde % 50'den fazla olguda 3 farklı gleason patern olduğunu raporlamışlardır (87).

Bu yüzden patoloji spesmenlerinde tersiyer gleason grade görülmesi nadir bir antite değildir. Bu nedenle son yıllarda giderek artan oranda tersiyer gleason grade'in prostat kanserinin klinik davranışı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar yapılmaya başlamıştır.

Tersiyer grade tanımlaması ve olumsuz biyolojik etkileri ilk olarak 2000 yılında Pan ve ark. tarafından yapılmıştır. 1986-1995 yılları arasında 114 radikal prostatektomili hasta incelenmiş, tersiyer gleason grade (TGG) oranı % 5'den az olan hastaların analizi yapılmıştır. Bu çalışmada gleason skor 6 ve 7 tümörler için tersiyer gleason grade varlığının patolojik evre ve biyokimyasal nüksüz sağkalım üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (8).

Rasih ve ark. Gleason skor (GS) 4+3 hastalarda tersiyer gleason grade (TGG) 5 varlığında daha fazla biyokimyasal rekürrens ve daha kısa zamanda biyokimyasal progresyon tariflemişlerdir (88).

Mosse ve ark. radikal retropubik prostatektomi yapılan TGG (-) 603 hasta ile 223 TGG 5 bulunan hastaları karşılaştırmış, gleason skor 7 hastalarda histopatolojik özellikler ve sağkalım üzerine tersiyer gleason grade 5 varlığının belirgin olumsuz etkileri olduğunu saptamışlardır. Fakat gleason skor 4+4 hastalarda tersiyer gleason grade 5 varlığının böyle bir etkisi olmadığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışma da tersiyer gleason grade 5 varlığının olumsuz etkilerinin düşük gleason skorlarda daha belirgin olduğunu, agresif tümörlerde doğal olarak etkisinin azaldığını belirtmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda Mosse ve Rasiah'ın

çalışmalarından farklı olarak tüm gleason skorlar da tersiyer grade varlığı kötü histopatolojik sonuçlar ve PSA rekürrensi ile ilişkili bulunmuştur.

Hattab ve ark. Gleason skor 7 olan 228 hastalık bir seride tersiyer grade 5 varlığının primer patern (patern 3 veya 4) ne olursa olsun biyokimyasal nüksün en güçlü belirleyicisi olduğunu tariflemişlerdir (89).

Servoll ve ark. Norveçten yayınladıkları serilerde benzer sonuçlara ulaşmış ve tersiyer grade 4 ve 5 bulunmasının biyokimyasal başarısızlık için bağımsız bir prediktör olduğunu belirtmişlerdir (90).

Van Oort ve ark. diğer çalışmalardan farklı olarak tüm paternlerde , herhangi bir yüksek tersiyer gleason grade varlığının PSA rekürrensi ve tedavi başarısızlığının bağımsız bir prediktörü olduğunu tariflemişlerdir (91). Van Oort ve ark. çalışmasına benzer şekilde log rank analiz de tersiyer grade bulunması PSA rekürrensi için bağımsız değişken olarak belirlenmiştir.

Sim ve ark. GS 7 olan 509 radikal retropubik prostatektomi yapılan hastanın 66'sında (%13) tersiyer gleason grade saptamış, çok değişkenli analizde tersiyer gleason grade varlığının biyokimyasal rekürrense direkt ilişkisi olduğunu bulmuştur, subgrup analizde 3+4+5 ve 4+3+5 hastalar tersiyer gleason grade olmayanlarla kıyaslanmış ve tersiyer gleason grade varlığında yüksek progresyon oranı saptanmıştır (92).

Whittemore ve ark. 214 Gleason skor 7 hastanın 36'sında (%16,8) tersiyer gleason grade saptamış, tersiyer gleason grade pozitif grupta biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım oranı daha az olmasına rağmen çok değişkenli analizde 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (93).

Isbarn ve ark. 800 radikal retropubik prostatektomi yapılan hastanın 180'inde (%22,5) tersiyer gleason grade saptamıştır. Bu çalışmada tersiyer gleason grade prevalansı diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hastalara tersiyer gleason grade oranı %5'ten az , %5 ve daha fazla olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar cerrahi sınır, lenf nodu invazyonu, seminal vezikül invazyonu, ekstrakapsüler yayılım açısından incelenmiş, tersiyer gleason grade oranı %5 ten fazla olan grupta istatistiksel olarak anlamlı kötü patolojik özellikler saptanırken Mosse ve ark. tersine %5 'ten az tersiyer gleason grade varlığı ile kötü patolojik özellikler arasında korelasyon kurulamamıştır (94). Bizim sonuçlarımızda tersiyer grade oranı Sim ve Whitmore'un çalışmasına benzer olarak tersiyer gleason grade pozitiflik oranı %15.5

olarak belirlendi. Isbarn ve ark. çalışmasında bu oranın belirgin yüksek olduğu tespit edildi (%22.5). Çalışmamızda ortalama tersiyer grade tümör volümü %3.18 olarak saptandı. Bu yüzden Isbarn ve ark. çalışmasında olduğu gibi tersiyer grade'li tümör volümünün %5 ve üzerindeki değerleri için yorum yapılamamıştır.

Son olarak Trock ve ark. 3230 radikal retropubik prostatektomi yapılan geniş bir seriyi incelemiş bu hastaların 333'ünde (%10,3) tersiyer gleason grade saptamıştır. Gleason skoru ne olursa olsun tersiyer gleason grade (TGG) bulunması biyokimyasal nüks riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. TGG pozitif hastalarda T stage , cerrahi sınır pozitifliği olmayan gruba göre daha fazla olarak tespit edilmiş, gleason skordan bağımsız rekürrens riski % 45 artmış olarak bulunmuştur. Gleason skor + tersiyer gleason grade pozitifliği olan hastaların biyokimyasal nüks riski bir üst grup tersiyer gleason grade bulunmayan gleason skor grubundaki hastalar ile benzer özellik göstermektedir (68). Trock ve ark. çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da tüm parametrelerden bağımsız olarak tersiyer grade pozitifliği PSA rekürrensini artırdığı belirlenmiştir.

Bütün bu çalışmalara göre tersiyer gleason grade tümörün biyolojik davranışının agresifliğinin göstergesidir. Bu yüzden 2005 İSUP konsensus konferansına göre tersiyer gleason grade patoloj tarafından unutulmamalı ve patoloji raporlarına mutlaka eklenmelidir (66). Biyopsi spesmenlerinde değişen oranlarda derece 3, 4 ve 5 tümör içeren iğne biyopsisi materyalleri primer patern + yüksek derece olarak rapor edilmelidir. Örneğin Gleason skoru 3+4=7 , tersiyer paterni 5 olan tümör, Gleason skor 3+5=8 olarak rapor edilmelidir. Yüksek gradeli tersiyer patern yoğunluğa göre skor sistemine direkt dahil edilmelidir. Tersiyer patern verilirken bu konu ile ilgilenen ve uzman patoloğların verileri gereklidir. Öyle ki tersiyer paternin varlığı endikasyonları sınırdaki hastalarda cerrahiye yönelimde cerrahi ciddi şüphede bırakabilir. Bu nedenle cerrahi şansı yüksek hastalarda obsesif tersiyer raporlar ile hasta diğer tedavi protokollerine yönlendirilebilir.

Radikal prostatektomi spesmenlerinde tersiyer gleason patern birçok çalışmada 2 şekilde yorumlanmıştır. Birinci yorum en sık görülen yüksek dereceli üçüncü patern tüm tümör volümünün %5'inden az ise tersiyer patern olarak belirtilmeli, eğer %5'inden fazla ise sekonder patern olarak kabul edilmelidir.

İkinci yorum yüzdesi ne olursa olsun en sık görülen üçüncü paternin tersiyer patern olarak kabul edilmesi ve yüzde miktarının belirtilmesidir (67).

Yine Trock ve ark. yaptığı çalışmada gleason skor:3+3=6 + TGG 4 varlığı, gleason skor 6'dan daha kötü, gleason skor 7 'den iyi prognoz göstermektedir. Yine benzer şekilde gleason skor:4+4=8 + TGG 5 varlığı, gleason skor 9 'dan daha az agresiftir. Bu yüzden modifiye gleason skorlama sistemine olan ihtiyaç nedeniyle bu çalışmada normal skorlara ek olarak 3+3=6 + TGG 4 varlığı; gleason skor: 6.5, 3+4=7 + TGG 5 varlığı; gleason skor: 7.25, 4+3=7 + TGG 5 varlığı gleason skor: 7.5, 4+4=8 + TGG 5 varlığı; gleason skor: 8,5 olarak tanımlanmıştır. Fakat bu modifikasyon klinik pratikte dramatik bir değişikliğe sebep olmamaktadır. (68).

Bizim çalışmamızda 71 radikal retropubik prostatektomili hastanın patoloji spesmenleri tek patolog tarafından geriye dönük olarak tekrar incelendi. Spesmenlerin tek patolog tarafından incelenmesi subjektif farklı yorumlara neden olmadığı için tersiyer gleason patern incelemesinde daha sağlıklı sonuçlara varmamızı sağlamıştır. 71 hastanın 11'inde (%15,5) tersiyer gleason patern saptandı. Bu oran birçok çalışma ile benzer olarak saptandı. Çalışmada hastalar tersiyer gleason patern pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı.

İki grup arasında preoperatif yaş, klinik evre, biopsi ve postoperatif gleason skor sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı. Fakat preoperatif PSA değeri Trock ve ark. çalışmasında olduğu gibi tersiyer gleason patern pozitif grupta yüksek olarak saptandı (p=0,028).

Patolojik özellikler incelendiğinde patolojik evre, ekstrakapsüler invazyon, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu birçok çalışma ile benzer şekilde tersiyer gleason patern pozitif grupta anlamlı olarak daha fazla olarak tespit edildi. Fakat farklı olarak cerrahi sınır pozitifliği iki grup arasında anlamlı fark göstermediği belirlendi. (p=1.0).

Çalışmamızda European Association of Urology (EAU- 2011) kılavuzunda önerildiği gibi radikal prostatektomi sonrası PSA nüks eşik değeri 0,2 ng/ml olarak belirlendi. Tersiyer gleason patern pozitif grupta PSA nüksü daha fazla (p=0,001), PSA progresyon zamanı daha kısa (p < 0.001) olarak tespit edildi. Bu sonuçların tersiyer gleason patern ile ilgili yapılan birçok çalışma ile uyumlu olduğu saptandı.

PSA rekürrensini etkileyen patoloji faktörleri inceleyen Cox çok değişkenli analizde sadece tersiyer gleason patern pozitifliği PSA rekürrensi ile direkt ilişkili olarak bulundu (p=0.034). Çok değişkenli analizde tersiyer gleason patern pozitifliğinin PSA rekürrensini

yaklaşık 5 kat arttırdığı tespit edildi. Bu sonuçlar bu konuda yapılan tüm çalışmalar ile benzer özellik gösterdiği saptandı.

Bu çalışmada hem patolojik sonuçlar, hemde PSA nüksü üzerine tersiyer gleason patern pozitifliğinin olumsuz etkileri olduğunu belirlememize rağmen çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur.

Birinci olarak sadece bizim kliniğimizden 4 yıllık süreçte yapılan radikal prostatektomili hastalar çalışmaya dahil edildiği için, hasta sayımız her gleason skorun ayrı ayrı olarak, tersiyer gleason patern varlığı açısından değerlendirilmesine subanaliz ve istatistiksel anlamlılık açısından güvenilirliğini sağlamayacağı için hastalar tersiyer gleason patern pozitif ve negatif olarak sadece 2 grup halinde incelenmiştir. Hasta sayısının ve tersiyer gleason patern pozitif hasta sayısının azlığı çalışmanın istatistiksel gücünü azaltmıştır.

İkinci olarak çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle duyarlılığı önyargılıdır. Bu nedenle bulguların prospektif çalışmalarla teyit edilmesi önemlidir.

Üçüncü olarak hastaların median takip süresi 36 aydır fakat istatistiksel anlamlı PSA progresyonu 40. aydan sonra gelişmektedir. Hastaların takibi devam etmektedir.

Dördüncü olarak özellikle cerrahi sınır pozitifliği beklenenin aksine her iki grupta da PSA rekürrensi ile ilişkili bulunmamıştır. Bunun sebebi cerrahi sınıra 1mm'den az tümör pozitifliğinin bu gruba dahil edilmesi olabilir.

Bizim çalışmamızda da bu konuda daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde yüksek tersiyer patern bulunması olumsuz patolojik özellikler ve yüksek PSA progresyon riski ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu yüzden biyopsi spesmenlerinde ve radikal prostatektomi spesmenlerinde, bu konuda uzman bir patolog tarafından tersiyer patern bulunma durumu, tersiyer patern derecesi ve yüzdesi mutlaka belirtilmelidir. Özellikle radikal prostatektomi spesmenlerinde tersiyer paternin dahil edildiği modifiye gleason skoru hesaplanmalıdır. Böylece hastaların postoperatif takibinde daha dikkatli olunabilir. Fakat çalışmaların gösterdiği üzere bu modifikasyon klinik pratikte dramatik bir değişikliğe sebep olmamaktadır.

6.SONUÇLAR

1- Çalışmamızda yüksek tersiyer grade görülme oranı %15,5 olarak bulunmuştur. Ortalama olarak tersiyer patern mevcut tümör oranı %3,18 olarak tespit edilmiştir. Gleason skor 4+4 olan hastalarda tersiyer grade prevalansı diğer skorlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum skor arttıkça beklendiği üzere tümör agresifliğide arttığından yüksek tersiyer patern görülme oranının da artacağı yönünde yorumlanabilir.

2- Radikal prostatektomi spesmenlerinde mevcut gleason skoruna ek olarak yüksek gradeli tersiyer patern bulunması, yüksek preoperatif PSA düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Her iki grupta preoperatif yaş, klinik evre, gleason skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

3- Tersiyer patern mevcut olması, bulunmayan gruba göre yüksek patolojik evre, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu invazyonu ile ilişkili saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği ise iki grup arasında fark göstermemiştir.

4- Tersiyer patern pozitif grupta PSA rekürrens (biyokimyasal başarısızlık) görülme oranı anlamlı olarak fazla , PSA progresyon zamanı ise anlamlı olarak daha kısa tespit edilmiştir.

5- Çok değişkenli analizde PSA nüksü olması için gerekli tek bağımsız değişken tersiyer grade bulunmasıdır. Çok değişkenli analizde tersiyer grade, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu , cerrahi sınır pozitifliği ve gleason skorların (3+2,3+3,3+4,4+3,4+4) PSA rekürrensi üzerine etkisi incelendiğinde sadece tersiyer grade bulunmasının PSA rekürrensi üzerine anlamlı etkisi olduğu belirlenmiştir.

6- Bu bulguları teyit edebilecek prospektif geniş serili çalışmalar yapılması gerekliliği kanısına varılmıştır.

7.ÖZET

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SPESMENLERİNDE YÜKSEK TERSİYER GLEASON PATERN BULUNMASININ HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR VE BİYOKİMYASAL BAŞARISIZLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş ve amaç: Bu çalışmada amaç, radikal prostatektomi spesmenlerinde yüksek tersiyer patern bulunmasının histopatolojik sonuçlar ve PSA progresyonu üzerine etkisini değerlendirmektir.

Materyal metod: Çalışmada Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Üroloji Kliniği'nde Ocak 2007 - Ocak 2011 tarihleri arasında klinik lokalize prostat kanseri tanısı ile radikal prostatektomi operasyonu uygulanmış ve günümüze kadar takibe düzenli olarak gelmiş olan, gleason skoru 5-8 (5 ve 8 dahil) olan, 71 hastanın spesmenleri tek patolog tarafından tekrar incelenmiştir. Hastalar yüksek tersiyer gleason patern (gleason 4 veya 5) bulunması açısından değerlendirildi. Tersiyer paternin bulunmasının histopatolojik sonuçlar ve PSA progresyonu üzerine etkisi araştırıldı. Hastalar ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 2 yıl 6 ayda 1, sonrasında yılda bir serbest ve total PSA ölçümü ve dijital rektal muayene yapılarak takip edildi. PSA progresyonu serum total PSA değerinin 0,2 ng/ml ve daha üzerindeki artışı olarak kabul edildi.

Bu çalışmada istatistiksel analiz SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Sonuçlar da, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: RP spesmenlerinde yüksek tersiyer patern bulunma oranı %15,5 olarak saptandı. Hastalar tersiyer patern pozitif ve negatif olarak sınıflandırıldı. Tersiyer patern pozitif grupta diğer gruba göre preoperatif PSA değerinin yüksek olduğu ($p=0.469$), extrakapsüler yayılım ($p=0,031$), lenf nodu invazyonu ($P=0,05$), seminal vezikül invazyonunun ($p=0,022$) daha fazla görüldüğü, patolojik evrenin daha yüksek olduğu ($p=0,005$) saptandı. Hastalar postoperatif ortalama 36,3 ay takip edildi. Tersiyer patern pozitif grupta anlamlı olarak PSA rekkürensi daha fazla ($p=0.001$) ve PSA progresyon zamanı daha kısa olarak ($p < 0.001$) tespit edildi.

Her iki grupta da preoperatif yaş, klinik evre, gleason skorları, cerrahi sınır pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu.

Çok değişkenli Cox regresyon analizde yüksek tersiyer patern, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu , cerrahi sınır pozitifliği ve gleason skorların PSA rekürrensi üzerine etkisi incelendiğinde sadece yüksek tersiyer patern bulunmasının PSA rekürrensi üzerine anlamlı etkisi olduğu belirlendi ($p=0,034$).

Sonuç: Radikal prostatektomi spesmenlerinde tüm gleason skorlarda yüksek tersiyer patern bulunması kötü histopatolojik sonuçlar ve postoperatif biyokimyasal başarısızlık ile ilişkilidir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılan ve daha uzun takip süresi olan prospektif çalışmaların tersiyer paternin prognostik değerini daha net ortaya koyacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Radikal Prostatektomi, PSA, Gleason Skor, Tersiyer Gleason Patern

8.ABSTRACT

THE EFFECT OF THE PRESENCE OF HIGH GRADE TERTIARY GLEASON PATTERN IN RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMENS ON HISTOPATHOLOGICAL RESULTS AND BIOCHEMICAL FAILURE

Introduction and Aim: The aim of this study is to analyze the effect of high grade tertiary pattern in radical prostatectomy specimens on histopathological results and PSA progression.

Materials and Method: In this study, the specimens of 71 patients, who underwent radical prostatectomy with clinically localized prostate cancer diagnosis between January 2007 – January 2011 at Ufuk University, Faculty of Medicine, Dr. Rıdvan Ege Hosptial, Urology Clinic, who have regularly attended the follow-up visits so far and who have a Gleason score of 5-8 (5 and 8 included), are reanalyzed by one single pathologist. The patients are evaluated for the presence of high grade tertiary Gleason pattern (Gleason 4 or 5). We investigated the effect of the tertiary pattern on histopathological results and PSA progression. The patients are followed quarterly for the first two years, semiannually for the next 2 years, and annually for the remaining period with free and total PSA level tests and digital rectal examination. PSA progression is accepted as an increase of 0.2 ng/ml and more in the serum total PSA count. The statistical analysis of this study is done with SPSS for Windows Version 15.0 package program. $p < 0,05$ is accepted as significant.

Findings: The presence of high grade tertiary pattern in RP specimens is found to be 15.4%. The patients are categorized into tertiary pattern positive and negative groups. When compared to the other group, the tertiary pattern positive group has higher preoperative PSA level ($p=0.469$), more extracapsular extension ($p=0,031$), more lymph node invasion ($P=0,05$) and seminal vesicle invasion ($p=0,022$), and are more advanced in terms of the pathological stage ($p=0,005$). The patients are followed for an average of 36,3 months postoperatively. PSA recurrence is found to be significantly higher in the tertiary pattern positive group ($p=0.001$) and the PSA progression time is reported to be shorter ($p=<0.001$). There is no

statistically significant difference between the two groups in terms of preoperative age, clinical stage, Gleason scores and surgical margin positivity. When we investigated the effect of high grade tertiary pattern, extracapsular extension, seminal vesicle invasion, surgical margin positivity and Gleason scores on PSA recurrence according to the multivariate Cox regression analysis, only the presence of high grade tertiary pattern is reported to have a significant effect on PSA recurrence ($p=0,034$).

Conclusion: The presence of high grade tertiary pattern in all Gleason scores in radical prostatectomy specimens is associated with poor histopathological results and postoperative biochemical failure. We believe that prospective studies with higher number of patients and longer follow-up periods will more distinctly reveal the prognostic value of the tertiary pattern.

Key Words: Prostate Cancer, Radical Prostatectomy, PSA, Gleason Scores, Tertiary Gleason Pattern

9.KAYNAKLAR

- 1- Jemal A. et al: Canser statistics. Canser J Clin. 2004;54:8.
- 2- Presti JR. Neoplasm of the prostate gland. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). Smith's general urology. 17th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, Appleton & Lange / Nobel, 2009:348-375.
- 3- Bostwick DG. Grading prostate cancer. Am J Clin Pathol 1994;102:38-56.
- 4- Mikami Y, Manabe T, Epstein JI, Shiraishi T, Furusato M, Tsuzuki T, et al. Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. Hum Pathol 2003;34:658-665.
- 5- Svanholm H, Mygind H. Prostatic carcinoma reproducibility of histologic grading. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (A) 1985;93:67-71.
- 6- Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol 2004;17:292-306.
- 7- Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, Atilla MK, Kandemir B, Yildiz S. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. Int Urol Nephrol 1996;28:73-77.
- 8- Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens. A proposal to modify the Gleason grading system. Am J Surg Pathol 2000;24:563-569.
- 9- Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson B, Egeward L. Interobserver reproducibility of modified Gleason score in radical prostatectomy specimens. Virchows Arch 2004;445:17-21.
- 10- Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. Cancer 2004;100:2362-6.

11- Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson B, Egeward L. Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in prostate biopsies. J Urol 2004;171:664-667.

12- Glaessgen A, Hamberg H, Pihl CG, Sundelin B, Nilsson B, Egeward L. Interobserver reproducibility of percent Gleason grade 4/5 in total prostatectomy specimens. J Urol 2002;168:2006-2010.

13- Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol 2004;28:394-398.

14- Tanagho EA ,Nguyen HT: Embryology of the urinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). Smith's general urology. 17th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, Appleton & Lange / Nobel, 2009 ;16-30.

15- Tanagho EA: Anatomy of the urinary tract, In: Tanagho EA, McAninch JW(Eds.). Smith's general urology. 17th ed. San Francisco: The McGraw-Hill Companies, Appleton & Lange / Nobel, 2009 ;1-16.

16- Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr. (eds): Campbell's Urology, ed 6, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992, vol 1, pp 40-69.

17- Hinman F Jr. Atlas of Urosurgical Anatomy, Philadelphia, W.B Saunders Co, 1993.

18- Brendler H. Prostatic hypertrophy and perineal surgery In: Urologic Surgery, JF Glenn, ed. Hagerstown: Harper and Row, 1975.

19- Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji, Üçüncü baskı Güneş Kitapevleri 2007; 1-19.

20- Stamey, T.A., McNeal, J.E. : Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh, P.C., Retik, A.B., Stamey, T.A., Vaughan E.D.(eds) : Campbell's Urology, 6th ed. p. 1159-1221 , W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992.

- 21- Mostofi, F.K., Davis, C.J. , Sesterhenn, LA.: Histopathology of prostate cancer. In: Lepor, H. Lawson, R.K. (eds) : Prostate Disease, p. 229-256, W.B. Saunders Company, 1993.
- 22- Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology: Male Reproductive System. Prostate and Seminal Vesicles. 9 th, Mosby, St Louis 2004, syf 1361-1411
- 23- Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C: Differentiation expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelial of the human prostate. Prostate:1991; 18(4):303-314
- 24- Prins GS, Birch L, Grene GL: Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate.Endocrinology. 1991 Dec;129(6):3187-99.
- 25- Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K, Grimelius L: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas. An immunohistochemical study testing chromogranin A as an "endocrine marker".Pathol Res Pract. 1989 Sep;185(3):373-80.
- 26- Epstein JI: Pathology of the prostate cancers Walsh PC, Retik BA, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Co., 2007:3025-3037
- 27- Reiter RE, Dekernion JB: Etiology, epidemiology, and prevention of carcinoma of the prostate; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 8, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2005, vol 4, pp 3003-3024.
- 28- Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. JAMA 1995;273:548-552.
- 29- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71 – 96.
- 30- Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol 1993;150:797- 802.
- 31- Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR: Familial patterns of prostate cancer: a case control analysis. J Urol 199 1;146:1305-1307.
- 32- Baltacı S. Prostat Kanseri In Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Temel Üroloji, Üçüncü baskı Güneş Kitapevleri 2007; 740-765

33- Pienta KJ, Esper PS: Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118:793-803.

34- Shimuzu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-966.

35- Montie JE, Pienta KJ: A review of the role of androgenic hormones in the pathogenesis of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urology* 1994; 43:892-899.

36- Morton RA Jr, Watkins JJ, Bova GS, Wales MM, Baylin SB, Isaacs WB: Hypermethylation of chromosome 17P locus D17S5 in human prostate tissue. *J Urol* 1996;156:512-516.42

37- Steiner MS, Zhou ZZ, Tonb DC, Barrack ER: Expression of transforming growth factorbeta 1 in prostate cancer. *Endocrinology* 1994;135:2240-2247.

38- Hoosein NM, Logothetis CJ, Chung LW: Differential effects of peptide hormones bombesin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin analog RC-160 on the invasive capacity of human prostatic carcinoma cells. *J Urol* 1993;149: 1209-1213

39- Kirk D. *International handbook of prostate cancer*. 2nd ed. Glasgow: Euromed Communications Ltd, 2002:13-93.

40- Jewett HJ, Bridge HW, Gray GF Jr, Shelley WM: The palpable nodule of prostate cancer. Results 15 years after radical excision. *JAMA* 1968;403:203-206.

41- Smith DS, Catalona WJ: Interobserver variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995;45:70-74.

42- Carter HB, Partin AW: Diagnosis and staging of prostate cancer: in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2519-2537.

43- Thompson 1M, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol* 1987;137:424-426.

44- Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA, the free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha-1-antichymotrypsin. *Urol Clin*

North Am 1993;20:681-686.

45- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909- 916.

46- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olson CA, Cooner W: Prostatespecific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.

47- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andrew R, Fozard JL, Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-2220.

48- Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic cancer. *J Urol* 1993; 150:1837-1839.

49- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ: Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-864.

50- Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen M, Cockett ATK, Abrahamsson PA, Lilja H: Serum prostate specific antigen complexed to alpha-1 antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-105.

51- Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Leinonen J: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha-1 antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet* 1994;344:1594-1598.

52- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214-1220.

53- Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston DA: Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996;156:432-437.

54- Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than adjusted for total gland volume (PSAD) in

detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43:601-606.

55- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ ET AL. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239- 2246

56- Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen. digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;52:1520-1525.

57- Fianigan RC. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin B: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1506-1509.

58- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142:71-75.

59- Brawer MK, Chetner MP: Ultrasonography of the prostate and biopsy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2506-25 17.

60- Atılgan D. Lokalize prostat kanserinin tedavisinde interstisyel I-125 implantasyonu (tez). İstanbul: İÜ İstanbul Tıp Fak; 2001.

61- Graham SD Jr, Bostwick DG, Hoisaeter A, Abrahamsson P, Algaba F, di Sant'Agnes A, Mostofi FK, Napalkol P: Report of the committee on staging and pathology. *Cancer* 1992;70:359-361.

62- İnci O. Ürogenital tümörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1985:105-34.

63- Shinghal R, Terris MK. Limitations of transperineal ultrasound-guided prostate biopsies. *Urology* 1999; 54(4):706-8.

64- Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150:110-4.

65- Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict

pathological stage of localized prostate cancer. JAMA 1997; 277(18):1445-51.

66- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. 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

67- Jonathan I. Epstein: An Update of the Gleason Grading System : THE JOURNAL OF UROLOGY 2010 ; 183: 433-440,

68- Trock BJ, Guo CC, Gonzalgo ML et al: Tertiary Gleason patterns and biochemical recurrence after radical prostatectomy: proposal for a modified Gleason scoring system. J Urol 2009; 182: 1364

69- Güneş M . Radikal prostatektomi sonrası görülen mesane boynu darlıklarında endoskopik tedaviler (tez). İstanbul: Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.

70- Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med 1994;330:242-248.

71- Gibbons RP: Radical perineal prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1998, vol 3, pp 2589-2604.

72- Walsh PC: Anatomic radical retropubic prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB Vaughan ED Jr., Wein M (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2565-2588.

73- Partin AW, Pound CR, Clemens CQ, Epstein JI, Walsh PC: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years .Uro Clin North Am 1993;20:713-725.

74- Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol 1994;152:1821-1825

75- Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994;152:1837-1842.

76- Eastham JA, Scardino PT: Radical prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W:B: Saunders Co., 1998, vol 3, pp 2547-2564.

77- Dillioglulugil O, Leibman BD, Kattan MW, Seale HC, Wheeler TM, Scardino PT: Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Urology 1997;50:93-99.

78- Porter AT, Littrup P, Grignon D, Forman J, Montie JE: Radiotherapy and cryotherapy for prostate cancer; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr., Wein AJ (eds): Campbell's Urology, ed 7, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998, vol 3, p 2605-2626.

79- Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT: Prognostic significance of nodal metastases in prostate cancer. J Urol 1989; 142:332-336.

80- Harisiadis L, Veenema RJ, Senyzyyn JJ, Puchner PJ, Tretter P, Romas NA, Chang CH, Lattime JK, Tannenbaum M: Carcinoma of the prostate: Treatment with external radiotherapy. Cancer 1978;41:2131-2142.

81- Morgan WR, Bergstrahl E, Zincke H: Long term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C prostate cancer. Urology 1993;41:113-120.

82- Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lacoursiere Y, Raynaud JP, Husson JM, Gareau J, Fazekas AT, Sandow J, Monfette G: New approaches in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens. Prostate 1983;4:579-594.

83- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Eng J Med 1989;321:419-424.

84- Smith DC: Chemotherapy for hormone refractory prostate cancer. Urol Clin North Am 1999;2:323-331.

85- Eisenberger M, Sinibaldi V, Reyno LM, Sridhara R, Jodrell DI, Zuhowski EG, Tkaczuk KH, Lowitt MH, Hermady RK, Jacobs SC: Phase I and clinical evaluation of a pharmacologically guided regimen of suramin in patients with hormone-refractory prostate

cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2174-2186.

86- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-9.

87- Aihara M, Wheeler TM, Ohori M, et al. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology* 1994;43:60-6, Discussion 66-7.

88- Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM et al: Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2560.

89- Hattab EM, Koch MO, Eble JN et al: Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2006; 175: 1695

90- Servoll E, Saeter T, Vlatkovic L, et al. Does a tertiary Gleason pattern 4 or 5 influence the risk of biochemical relapse after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer? *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44:217-22.

91- Van Oort IM, Schout BM, Kiemeny LA et al: Does the tertiary Gleason pattern influence the PSA progression-free interval after retropubic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer? *Eur Urol* 2005; 48: 572.

92- Sim HG, Telesca D, Culp SH, et al. Tertiary Gleason pattern 5 in gleason 7 prostate cancer predicts pathological stage and biochemical recurrence. *J Urol* 2008;179:1775-9.

93- Whittemore DE, Hick EJ, Carter MR et al: Significance of tertiary Gleason pattern 5 in Gleason score 7 radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008; 179: 516.

94- Isbarn H, Ahyai SA, Chun FK, et al. Prevalence of a tertiary Gleason grade and its impact on adverse histopathologic parameters in a contemporary radical prostatectomy series. *Eur Urol* 2008;55:394-401.