

Gleason skoru 3+4 ve 4+3 prostat kanseri olgularında preoperatif klinikopatolojik ve radyografik bulguların karşılaştırılması

Comparison of preoperative clinicopathological and radiographical findings between prostate cancer cases with gleason score 3+4 and 4+3

Sacit Nuri Görgel¹, Yusuf Kürşad Özdamar², Uğur Balcı¹

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği

²Manisa Merkez Efendi Devlet Hastanesi

Özet

Amaç: Bu çalışmada prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde prostat biyopsisi alınan olgularda, biyopsi spesmenindeki gleason skoru 3+4 olan olgularla, 4+3 olan olguların preoperatif klinikopatolojik ve radyografik bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2004-2011 yılları arasında PSA yüksekliği ve anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle TRUSG eşliğinde 10 kadran prostat biyopsisi alınan 1135 olgudan, patolojisi prostat adenokarsinomu olarak raporlanan ve gleason skoru 3+4 olan 56 hasta (Grup 1) ile gleason skoru 4+3 olan 48 hasta (Grup 2) çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptaki olgular yaş, total PSA, PSA dansitesi, ortalama prostat volümü, pozitif kor yüzdesi, pozitif kor yüzdesinin \geq %33 olması, pozitif korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin ortalaması, perinöral invazyon, rektal muayene ve tomografik bulgular açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1 ve Grup 2'deki olgular karşılaştırıldığında yaş, ortalama prostat volümü, total PSA, PSA dansitesi, pozitif kor yüzdesi, pozitif kor yüzdesinin \geq %33 olması, perinöral invazyon, rektal muayene ve tomografik bulgular açısından fark saptanmadı. Pozitif korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin ortalaması Grup 1'de 69.60 ± 25.31 ve Grup 2'de 86.55 ± 17.68 olarak bulundu ve gleason skoru 4+3 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0,001$).

Sonuç: Prostat adenokarsinomlu olgularda postoperatif dönemde prognozu etkileyen en önemli parametrelerden biri gleason skorudur. İki grup arasında preoperatif klinikopatolojik ve radyografik bulguları karşılaştırdığımız bu çalışmada sadece pozitif korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin ortalaması açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bu bulgu gleason skoru 4+3 olan olguların prognozunun daha kötü olmasını açıklayabilir ancak preoperatif prognozu öngörmeye daha fazla klinikopatolojik parametreye ve daha büyük sayıdaki çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Prostat biyopsisi, Gleason Skoru

Abstract

Objective: In this study, our objective was to compare the preoperative clinicopathological and radiographical findings of prostate cancer cases with gleason score 3+4 and 4+3 diagnosed by transrectal ultrasonography (TRUSG) guided biopsy.

Materials and Methods: A total of 1135 patients underwent 10-quadrant TRUSG guide prostate biopsy because of high PSA values or abnormal digital rectal examination in our clinic between 2004-2011. Of those patients who had adenocarcinoma were divided into 2 groups of Gleason score 3+4 (Group 1, 56 patients) and Gleason score 4+3 (Group 2, 48 patients). These two groups were compared in terms of age, total PSA, PSA density, mean prostate size, positive core percentage, a positive core value of 33% or more, mean highest positive core tumor percentage, perineural invasion, rectal examination and tomography findings.

Results: Both groups are compared clinical, pathological and in terms of tomographical findings preoperatively. In this comparison, there was no difference in terms of age, total PSA, PSA density; mean prostate volume, positive core percentage, a positive core value of 33% or more, perineural invasion, rectal examination and tomography findings. The mean highest positive core tumor percentage was 69.60 ± 25.31 in group 1 and 86.55 ± 17.68 in group 2. The mean highest positive core tumor percentage was significantly higher in the group 2 ($p < 0,001$).

Conclusion: Gleason score is one of the most important parameters predicting postoperative prognosis in prostate adenocarcinoma cases. In this study we compared the cases of reported Gleason score 3+4 and 4+3 on terms of preoperative clinicopathologic and radiography data, there was only a significant difference between mean highest positive core tumor percentage. This finding might explain worse prognosis in patients with gleason 4+3 but further studies and more clinical and pathological parameters are necessary to predict postoperative prognosis.

Key Words: Prostate cancer, Prostate biopsy, Gleason score

Giriş

Prostat kanseri ileri yaş erkek popülasyonunda en sık görülen sağlık problemlerinden biridir. Avrupa'da en sık görülen solid tümör olup her 1000 erkekte 214 ünde prostat kanseri gözlenmektedir (1). Prostat kanseri erkeklerde kanserden ölümlerin en sık 2. nedenidir (2). Prostat kanseri tanısı serum PSA değeri ve parmakla rektal muayenenin (PRM) birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanması ile gerçekleşir (3). Transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi günümüzde prostat kanseri tanısında kullanılan standart yöntemdir(4). Prostat adenokarsinomunun derecelendirilmesinde gleason skoru en sık kullanılan sistemdir(2). Donald Gleason tarafından 1966 yılında prostat kanseri için geliştirilen derecelendirilme sistemi, 2005 yılında yapılan Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu Prostat Karsinomu Gleason Derecelendirilmesi (ISUP) Uzlaşma Toplantısı'nda kapsamlı olarak yenilenmiştir(5,6). Gleason skoru spesmende en yaygın görülen iki tümör paterninin toplamı ile elde edilir (gleason skoru 1-5). Gleason skoru 2-4, 5-6, 7, 8-10 olmak üzere dört prognostik gruba ayrılmıştır(7). Chan ve ark. radikal prostatektomi materyallerinde gleason skoru 7 olan 570 hastayı değerlendirdiklerinde gleason skoru 4+3 olanlarda progresyon riskinin arttığını göstermişlerdir (8). Bu çalışmamızda gleason skoru 3+4 ve 4+3 olan prostat kanserli olguların preoperatif klinikopatolojik ve radyografik bulgularını karşılatırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2004-2011 yılları arasında PSA yüksekliği ve anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle transrektal ultrasonografi (TRUSG) eşliğinde 10 kadran prostat biyopsisi yapılan 1135 hastadan toplam gleason skoru 7 olan 104 hasta çalışmaya dahil edildi. Gleason skoru 3+4 olanların sayısı 56 (Grup 1), 4+3 olanların sayısı 48 (Grup 2) idi. Her iki gruptaki hastalar yaş, ortalama prostat volümü, total PSA, PSA dansitesi (PSAD), pozitif kor yüzdesi, pozitif kor yüzdesinin \geq %33 olması, pozitif korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin ortalaması, rektal muayene, perinöral invazyon ve tomografik bulgular açısından karşılaştırıldı. PSA dansitesi; total PSA değerinin prostat volumüne oranı, pozitif kor yüzdesi; toplam kor sayısındaki kanser oranının yüzdesi, prostat volümü transvers çap x anteroposterior çap x superioinferi-

or çap x 0.52 formülü ile hesaplandı. İstatiksel incelemede SPSS 15.0 programı, parametrik testlerden t testi ve non parametrik testlerden ki kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gleason skoru 3+4 olanların yaş ortalaması $69,30 \pm 8,7$, gleason skoru 4+3 olanların yaş ortalaması $67,83$ olup her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.385$). Her iki grup arasında total PSA, PSAD açısından da anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.251$, $p=0.297$). Her iki grup patolojik veriler açısından karşılaştırıldığında pozitif kor yüzdesi ($p=0.266$), pozitif kor yüzdesinin \geq %33 olması ve perinöral invazyon ($p=0,351$) açısından fark saptanmadı. Pozitif korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin grup içerisindeki ortalaması gleason skoru 3+4 olan grupta 69.60 ± 25.31 iken gleason skoru 4+3 olan grupta 86.55 ± 17.68 idi ($p < 0.001$). (Tablo 1 ve Tablo 2)

Tablo 1. Hastaların yaş, laboratuvar ve patolojik verileri

	Grup	Hasta sayısı	Ortalama+SD	p
Yaş	3+4	56	69.30 ± 8.73	0.385
	4+3	48	67.83 ± 8.37	
Total PSA	3+4	56	20.45 ± 27.43	0.251
	4+3	48	97.75 ± 46.4	
Prostat volümü	3+4	56	51.86 ± 24.08	0.298
	4+3	48	57.94 ± 33.30	
PSA dansitesi	3+4	56	0.48 ± 0.65	0.297
	4+3	48	2.93 ± 15.56	
Pozitif kor yüzdesi	3+4	56	60.00 ± 28.70	0.266
	4+3	48	66.82 ± 3.62	
Kanser saptanan korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin ortalaması	3+4	56	69.60 ± 25.31	<0.001
	4+3	48	86.55 ± 17.68	

Tablo 2. Pozitif Kor Oranlarının Karşılaştırılması

	Grup	Pozitif kor oranı (%33)				Toplam	P
		<33	%	\geq 33	%		
Grup	3+4	17	27.55	39	72.55	56	0.427
	4+3	11	20.55	37	79.55	48	
Toplam		28		76		95	

Her iki grup parmakla rektal muayenedeki bulgular (sertlik, nodül) açısından benzerdi (sırasıyla $p=0.442$ ve $p=0.365$). TRUSG de prostat volümü grup 1 de $51,6 \pm 24,08$ cc. iken grup 2 de $57,94 \pm 33,3$ cc. olup gruplar arası istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.298$). Tomografik incelemede grup 1 deki hastaların sadece birinde (%1.7)

Tablo 3. Hastaların rektal muayene, tomografik bulguları ve patolojik verileri

		Grup 1		Grup 2		Toplam	p
		3+4	%	4+3	%		
Rektal muayene	Benign	40	71.5	29	60.4	69	0,442
	Sert	16	28.5	19	39.6	35	
	Toplam	56	100	48	100	104	
Rektal muayenede nodül	Yok	47	83.9	36	75	83	0,365
	Var	9	16.1	12	25	21	
	Toplam	56	100	48	100	104	
BT'de lenfadenopati	Yok	55	98.2	45	93.8	100	0,332
	Var	1	1.8	3	6.2	4	
	Toplam	56	100	48	100	104	
Perinöral invazyon	Yok	46	82.2	34	70.9	80	0,351
	Var	10	17.8	14	29.1	24	
	Toplam	56	100	48	100	104	

lenfadenopati saptanırken, grup 2 de 3 (% 6.2) hastada lenfadenopati saptandı. (p=0.332) (Tablo 3)

Tartışma

Gleason skoru patolojik evreyi öngörmede güçlü bir prognostik faktördür (9). Klinik evre, serum PSA değeri ve biyopsi gleason skoru kullanılarak patolojik evreyi öngörmek için kullanılan Partin tablosunda gleason skorunun önemi kanıtlanmıştır (10). Gleason skoru prostat adenokarsinomunda önemli bir prognostik gösterge olup tedavi şeklini etkilemektedir. Gleason skoru; bekle gör, radikal cerrahi veya radyoterapi seçeneklerinden birinin seçilmesinde ve hastaya radikal cerrahinin şekli hakkında (nörovasküler demetin korunabilirliği ve lenfadenektomi yapıp yapılmayacağı) karar vermede önemli bir faktördür (9). Biyopside kanser saptanan korlardaki en yüksek tümör yüzdesi postoperatif dönemde PSA rekürrensinde önemli prognostik faktörlerden biridir (11,12). Bizim çalışmamızda her iki grubun en yüksek tümör yüzdelerinin ortalamasını karşılaştırdığımızda gleason skoru 4+3 olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Postoperatif dönemde kötü prognoz göstergelerinden biri olan en yüksek tümör yüzdesinin gleason skoru 4+3 olan grupta preoperatif değerlendirmede de 3+4 grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu saptadık. Organa sınırlı prostat kanserinde aktif izlem kriterlerinden biri pozitif kor yüzdesinin \leq 33 den az olma durumudur (13). Pozitif kor yüzdesinin % 33 den fazla olması hastaları aktif izlemde çıkarıp cerrahi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi tedavi seçeneklerine yönlendirmektedir. Çalışmamızda her iki grubu bu açıdan karşılaştırdığımızda kötü prognoza sahip olan gleason skoru 4+3 olan grupta bu oran daha yüksek olmasına rağmen bu durum istatisti-

ğe yansımamıştır. Bu durum çalışma grubunun küçük olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Radikal prostatektomi ve radyoterapi sonrası biyokimyasal rekürrenste gleason skorunun etkisi gösterilmiştir (14-16). Jonathan ve ark. yaptığı çalışmada gleason skoru 3+4 olan olguların 4+3 olanlara göre daha iyi sağkalıma sahip olduğunu göstermişlerdir (17). Biyopsi gleason skoru 4+3 olanların 3+4 olanlara göre daha kötü prognoz gösterdiği, bunun da 4+3 olanlarda tutulan kor sayısının daha fazla olmasına bağlanmıştır (18). Bizim çalışmamızda tutulan kor yüzdesi açısından fark saptanmazken kanser saptanan korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin ortalaması açısından fark saptanmıştır. Toplam gleason skoru 7 olan olgularda 4+3 paterninin prostat kanser spesifik mortalite için önemli prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir (19).

Radikal prostatektomi yapılan olgularda gleason skoru 7-10 olanlarda patolojik spesmende perinöral invazyon, gleason skoru 2-6 olanlara göre daha fazladır (20). Perinöral invazyon ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu ve biyokimyasal nükle yakından ilişkilidir (21). Perinöral invazyon, patolojik spesmen değerlendirilmesinde ve hastalık nüksünde kötü prognoza sahip olmasına rağmen çalışmamızda gruplar arasında perinöral invazyon açısından fark saptanmamıştır. Bu durum çalışma grubumuzun küçük olması ve değerlendirilen spesmenin biyopsi materyali olmasından kaynaklanmış olabilir.

Transrektal ultrasonografi tümör evrelemesinde yeterli olmayıp rektal muayene, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonansın birlikte kullanımı T2 hastalık, ekstra kapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve etraf dokulara invazyonun değerlendirilmesinde daha doğru sonuçlar vermektedir (22) Prostat kanseri olgularının radyolojik görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) lokal tümör invazyonunu göstermede yeterli yöntemler değildir (23-25). Endorektal MRI lokal evrelemede ve prostat zonal anatomisini göstermede daha sensitiftir (26). Bizim çalışma grubumuzda tomografi ile değerlendirme yapılmış olup lenfadenopati açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ancak 4+3 grubunda lenf nodu tutulum oranının daha fazla olduğu saptanmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bir seviyeye ulaşmamıştır.

Sonuç

Prostat adenokarsinomlu olgularda postoperatif dönemde kanser spesifik mortalite ve tümör rekürrensini etkileyen en önemli parametrelerden biri gleason skoru- dur. Gleason skoru 4+3 olan olguların postoperatif prognozu 3+4 olanlara göre daha kötüdür. Çalışmamızda preoperatif değerlendirmede sadece kanser saptanan korlardaki en yüksek tümör yüzdesinin ortalaması açısından iki grup arasında fark saptanmıştır. Bu durum postoperatif dönemde gleason skoru 4+3 olan olgulardaki kötü prognozu destekleyebilir. Preoperatif prognozu öngörmeye daha fazla klinikopatolojik parametreye ve daha fazla sayıdaki çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Boyle P, Dresler C. Preventing the lung cancer epidemic. *Ann Oncol.* 2005 Oct; 16(10):1565-6.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
- Diñel Ç. Üroonkoloji, Prostat kanserinde biyopsi. 1.Baskı. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2007, p 45.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*1989;142(1):71-74; discussion 74-75
- Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125-8.
- 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;29:1228-42.
- Axel Heidenreich , Gunnar Aus , Michel Bolla , Steven Joniau, Vsevolod B. Matveev , Hans Peter Schmid , Filliberto Zattoni EAU Guidelines on Prostate Cancer 2010 p11.
- Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology.* 2000 Nov 1;56(5):823-7
- Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol.* 2002 Jun;167(6):2440-42
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001 Dec;58(6):843-8
- Nelson CP, Rubin MA, Strawderman M, Montie JE, Sanda MG. Preoperative parameters for predicting early prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 2002;59:740-745.
- Gretzer MB, Epstein JI, Pound CR, Walsh PC, Partin AW. Substratification of Stage T1c prostate cancer based on the probability of biochemical recurrence. *Urology.* 2002;60:1034-1039.
- Dall'era, M.A., et al., Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer,* 2008. 112(12): p. 2664-70.
- Herman CM, Kattan MW, Ohori M, Scardino PT, Wheeler TM. Primary Gleason pattern as a predictor of disease progression in gleason score 7 prostate cancer: a multivariate analysis of 823 men treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2001 May;25(5):657-60.
- Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ, Zincke H. Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1692-7.
- Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, Delprado W, Turner JJ, Golovsky D, Brenner PC, Kooner R, O'Neill GF, Grygiel JJ, Sutherland RL, Henshall SM. Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer.* 2003 Dec 15;98(12):2560-5.
- Wright JL, Salinas CA, Lin DW, Kolb S, Koopmeiners J, Feng Z, Stanford JL. Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 tumors in a population based cohort. *J Urol.* 2009 Dec;182(6):2702-7.
- Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol.* 2000 Apr;24(4):477-8.
- Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, Ma J, Fiorentino M, Kurth T, Loda M, Giovannucci EL, Rubin MA, Mucci LA. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? *J Clin Oncol.* 2009 Jul 20;27(21):3459-64.
- Masieri L, Lanciotti M, Nesi G, Lanzi F, Tosi N, Minervini A, Lapini A, Carini M, Serni S. Prognostic role of perineural invasion in 239 consecutive patients with pathologically organ-confined prostate cancer. *Urol Int.* 2010;85(4):396-400.
- Loeb S, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. Does perineural invasion on prostate biopsy predict adverse prostatectomy outcomes? *BJU Int.* 2010 Jun;105(11):1510-3.
- A. Heidenreich (chairman), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011 p.28

23. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. Clin Chem. 2006 Jan;52(1):59-64.
24. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. Urology. 2008 Feb;71(2):191-5.
25. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, Fujisawa M. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008;11(2):134-8.
26. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-34.
-

Yazışma / Correspondence

Dr. Sacit Nuri Görgel

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Üroloji Kliniği, Basın Sitesi, 35050, İzmir

E-mail: sngorgel@hotmail.com

Tel: 0505 610 09 93

Fax: 0232 243 15 30
