

Prostat kanserinde lenf nodu metastazını tahmin etmede etken olan faktörler nelerdir?

What are the factors that affect the prediction of lymph node metastasis in prostate Cancer?

Erem Asil¹, Serkan Altınova², Ahmet Tunç Özdemir², Ali Fuat Atmaca³

¹Kaman Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniği

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Üroloji Bölümü

Özet

Amaç: Prostat kanseri olan hastaların lenf nodu metastazını öngörmek için etkili olacak faktörler araştırıldı.

Materyal ve Metotlar: Ocak 2005 ile Şubat 2011 tarihleri arasında, kliniğimizde prostat kanseri tanısı ile radikal prostatektomi (RP) ve pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) ya da sadece PLND yapılan toplam 218 hasta değerlendirildi. Preoperatif PSA, hasta yaşı, preoperatif prostat biyopsisi, klinik evre, nihai patoloji, radyolojik incelemeler değerlendirilerek lenf nodu invazyonunu etkileyen faktörler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 63,26±6,87 (45-76) , ortalama PSA değeri 13,11 ng/dl ve TRUSG ile ortalama prostat boyutu 50,2 gr olarak bulundu. Operasyon esnasında frozen pozitifliği nedeniyle sadece PLND yapılan 18 hastanın hepsinde ve PLND-RP yapılan 210 hastanın 10'unda (toplam 28 hasta) lenf nodunda tümör metastazı saptandı. Biyopsideki tümörün yerleşimi açısından gruplar karşılaştırıldığında, bazal yerleşimli tümörlerde LNİ oranı daha yüksek saptandı. (p=0,047) Yapılan univariate analizde en yüksek prediktif doğruluğu %88,1 ile pozitif kor yüzdesi ve biyopside tümörün tek veya çift taraflı olması göstermekte iken bunu %87,6 ile total-PSA ve %87,1 ile biyopsi Gleason skoru izledi. Multivariate analizde ise total-PSA biyopside pozitif kor yüzdesi ve biyopsi gleason skoru anlamlı olarak bulundu (p<0,02).

Sonuç: Pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılacak hastaları seçerken bizim çalışmamızın da yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, lenf nodu metastazı, lenf nodu diseksiyonu, genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, PSA, prostat biyopsisi

Abstract

Objectives: To analyze the factors that will be effective in predicting lymph node metastasis in patients with prostate cancer

Materials and Methods: Between January 2005 and February 2011, a total of 218 patients with prostate cancer had undergone radical prostatectomy (RP) and pelvic lymph node dissection (PLND), or just pelvic lymph node dissection in our clinic were evaluated. Preoperative PSA, patient age, preoperative prostate biopsy, clinical stage, final pathology, radiological examinations were evaluated to analyze the factors affecting lymph node invasion.

Results: The average age of the patients were 63.26 ± 6.87 (45-76). The mean PSA value was 13.11 ng/dl and the mean prostate size defined by TRUSG was 50.2 gr. Lymph node tumor metastasis was detected in postoperative pathological examination of 28 patients including all of the 18 patients who underwent only PLND due to positive frozen section and 10 of 210 patients who underwent PLND and RP. A higher rate of LNI was detected in tumors located in the basement when the biopsies of the tumor groups were compared in terms of location (p=0.047). The highest positive predictive accuracy was obtained as 88.1% with the percentage of positive core biopsy and whether the tumor was single-or double-sided, and followed by 87.60 with the total-PSA and 87.1 with biopsy Gleason score. In multivariate analyses, total-PSA, the percentage of the positive cores and the biopsy Gleason scores were found to be significant (p <0.02).

Conclusion: We think our study will be helpful in selecting patients who will undergo pelvic lymph node dissection.

Key Words: Prostate cancer, lymph node metastasis, lymph node dissection, extended lymph node dissection, PSA, prostate biopsy

Giriş

Günümüzde prostat kanserinin altın standart tedavi yöntemi radikal prostatektomidir (1). Minimal invaziv tedavi yöntemlerinin artmasıyla, robotik ve laparoskopik radikal prostatektomi yaygın hale gelmiştir. Pelvik lenfadenektomi prostat kanserinde lenf nodlarının durumunu saptamak için yapılmaktadır. Pelvik lenfadenektominin kimlere yapılması gerekliliği hala kesinlik kazanmamıştır ve yüksek riskli hastalarda uygulanması gerektiği görüşü kabul görmüştür. Lokal evre prostat kanseri sıklığı PSA taramalarının ve insanların bilinçlenmesiyle göreceli olarak artmıştır ve lenf nodu metastazı olan hastaların sayısında bununla beraber azalmıştır

Erkeklerde yaşam boyu klinik olarak saptanabilen prostat kanseri gelişme riski %9,7'dir (gelişmiş ülkelerde %15,3, gelişmekte olan ülkelerde %4,3)(2).

Prostat kanseri tespitinde, parmakla rektal muayene, transrektal ultrasonografi ve serum PSA değerinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir(3). Transrektal ultrason eşliğinde yapılan prostat biyopsisi ile kanser tanısı konulmaktadır ve lokal evre kanser yakalandığında kür sağlamak mümkündür.

Prostat kanserinin altın standart tedavi yöntemi radikal prostatektomidir, ancak lenfadenektominin kimlere yapılması gerekliliği hala tartışmalıdır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2005 ile Mart 2011 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Üroloji Kliniğinde lokalize prostat adenokarsinomu tanısı alan ve radikal prostatektomi ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu ya da sadece genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanan 218 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif değerlendirmesinde lokalize hastalık olarak değerlendirilen hastalara radikal prostatektomi operasyonu planlandı, ancak açık radikal prostatektomi esnasında pelvik lenf noduna yapılan frozen incelemede 18 hastada metastaz saptandı ve bu hastalara sadece pelvik lenfadenektomi uygulandı ve operasyona son verildi. Hastanemiz elektronik bilgi işlem merkezindeki hasta bilgileri ve hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Çalışmamıza lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalar dahil edilmedi. Radikal prostatektomi ve genişletilmiş PLND (ePLND) yapılan hastaların 40'ine robot yardımlı radikal prostatektomi ve ePLND, 170'üne ise açık radikal pros-

tatektomi ve ePLND uygulandı. Retropubik radikal prostatektomi planlanan ancak lenf nodu frozen incelemesinde metastaz saptanan 18 hastaya sadece pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Lenf nodu diseksiyonunda lateral sınır external iliak arterin laterali, distalde sirkumfleks venide dahil edecek şekilde kloake lenf nodu, proksimalde iliak çapraz ve medialde damar sinir paketine kadar olacak şekilde obturator fossa idi. Lenf nodunda prostatik adenokarsinom metastazı saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif bulguları; yaşları, PSA değerleri, rektal tuşe bulguları, prostat büyüklükleri, preoperatif alınan biyopsi gleason skorları, biyopsi kor yüzdeleri, biyopsideki pozitif kor sayısı, biyopsideki lateralite, biyopsideki tümörün yerleşimi, ve bilgisayarlı abdomen tomografi sonuçları değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntemler

Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri gerekli durumlarda %95 güven aralıkları; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. İstatistik anlamlılık sınırı (p) 0,05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 16.0) programı ile yapılmıştır.

İkincil karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnow testi uygulanmış, normal dağılıp gösteren değişkenler için parametrik ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için non-parametrik istatistik yöntemleri kullanılmıştır. Parametrik test olarak Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. İkincil karşılaştırmalar post-hoc Tukey testi ile yapılmıştır. Non-parametrik test olarak Kruskal-Wallis Analizi kullanılmış ve ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student T testi ve non-parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare ve Fisher).

Bulgular

Prostat adenokarsinomu tanısı ile tek başına ePLND ve radikal prostatektomi-ePLND operasyonu uygulanan 218 hastanın klinik özellikleri ve biyopsi özellikleri tablo 1 ve 2'de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 63,26±6,87(45-76), PSA değerleri ortala-

Tablo 1. Lenf nodunda metastazı olan ve olmayan olguların parametrik verilerinin karşılaştırılması

| | LNİ(+) | LNİ(-) | p |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
| Yaş | 64,57±6,01 | 63,07±9,98 | 0,282 |
| Prostat boyutu | 45,50 (20-106) | 45,50 (35-150) | 0,304 |
| t-PSA | 16,75 (6-120) | 9,88 (0-46) | <0,001 |
| f-PSA/ t-PSA oranı | 9,49 (2,34-49,34) | 10,89 (2,61-66,04) | 0,224 |
| Biyopsi tümör yüzdesi | 80 (14-99) | 50 (4-99) | <0001 |
| Biyopsideki pozitif kor sayısı | 7 (2-12) | 3 (1-12) | <0,001 |
| Çıkarılan LN Sayısı | 14,5 (8-27) | 14(8-30) | 0,804 |

ması 13,11 ng/dl ve TRUSG ile ölçülen prostat boyutu ortalaması 50,20 gr idi. Operasyon esnasında frozen sonucu pozitifliği nedeniyle sadece ePLND yapılan 18 hastanın hepsinde ve RP-ePLND yapılan 210 hastanın nihai patolojileri incelenmesi sonucu 10 hastada olmak üzere toplam 28 hastada tümörün lenf nodu invazyonu saptandı.

Postoperatif yapılan değerlendirmede çıkarılan lenf nodu sayısı ortalaması 14,06 (8-30) saptandı. Toplam 228 hastanın 28'inde nihai patolojileri sonucu lenf nodu invazyonu pozitif olarak geldi. Lenf nodu invazyonu olan ve olmayan hastalar değerlendirildiğinde, yaş, prostat boyutu, serbest-PSA, çıkarılan lenf nodu sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, gruplar arasında total-PSA değeri, pozitif biyopsi kor sayısı, biyopsi kor yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$) (Tablo 1,2 ve 3). Her iki grubun karşılaştırılmasında PRM incelemesinde endurasyon ve nodül varlığı ve BT de prostat dokusunda heterojen görünüm LNİ pozitifliğini etkilemezken, prostat biyopsisinde tek taraflı veya bilateral tutulum olan hastalarda LNİ oranları arasında istatistiksel fark vardı. ($p= 0,001$)

Lenf nodunda metastaz saptanan ve saptanmayan hastaların preoperatif klinik evreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$) (Tablo 2). T2C evresinde olan hastaların %66,6' sında lenf nodu invazyonu pozitif bulunurken, T1C evresindeki hastaların %88,6' sında lenf nodu invazyonu saptanmadı.

Lenf nodunda invazyon olan ve olmayan olguların biyopsi gleason skoruna göre karşılaştırılması yapıldığında metastaz saptanmayan olguların %98,3 'ünde biyopsi gleason skoru 6 ve altında izlenmiştir. LNİ saptanan 28 olgunun 26'sında gleason skoru 7 ve üzeri olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Lenf nodunda metastazı olan ve olmayan olguların preoperatif klinik evrelerinin ve biyopsi lateralite durumunun karşılaştırılması

| Biyopsi Lateralite | LNİ(+) | LNİ(-) | p |
|--------------------|------------|-------------|--------|
| Unilateral Tm | 4 (11,55) | 109 (55,30) | <0,001 |
| Bilateral Tm | 24 (88,45) | 90 (44,70) | |
| Evre | | | |
| T1C | 15 (11,4) | 116 (88,6) | 0,001 |
| T2A | 7 (11,6) | 53 (88,4) | |
| T2B | 5 (50) | 5 (50) | |
| T2C | 18(66,6) | 9 (33,4) | |

Lenf nodunda invazyon olan ve olmayan olguların PSA değerleri açısından karşılaştırılmasında, total-PSA değeri 4ng/ml'nin altında olan olguların hiçbirinde lenf nodunda metastaz saptanmamıştır. Lenf nodunda invazyon saptanan hastaların %75'inde total-PSA değerinin 10ng/ml'nin üstünde olduğu gözlenmiştir. Lenf nodunda metastaz saptanmayan hastaların yaklaşık yarısında total-PSA değeri 10ng/ml'nin altında iken, %12'sinde total-PSA değeri 20ng/ml'nin üzerindedir. Lenf nodunda metastazı olan ve olmayan olgular total-PSA açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Lenf nodunda metastazı olan ve olmayan olguların total-PSA değerlerine göre karşılaştırılması

| PSA | LNİ(+) | LNİ(-) | p |
|--------|-----------|-----------|-------|
| <4 | 0 (0) | 16 (100) | 0,001 |
| 4-<10 | 7 (8) | 80 (92) | |
| 10-<20 | 10 (12,3) | 71 (87,7) | |
| ≥20 | 11 (32,3) | 23 (67,7) | |

Biyopsideki tümörün yerleşimi açısından gruplar karşılaştırıldığında, bazal yerleşimli tümörlerde LNİ oranı daha yüksektir. ($p=0,047$).

LNİ riskini değerlendirmede, prediktörler ve sonuçların, univariate ve multivariate analize göre değerlendirilmesinde, univariate analizde total-PSA, biyopside pozitif kor yüzdesi ve biyopsi gleason skoru LNİ ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo 4). Univariate analizde en yüksek prediktif doğruluğu %88,10 ile pozitif kor yüzdesi ve biyopside tümörün tek veya çift taraflı olması göstermekte iken bunu %87,60 ile total-PSA ve %87,10 ile biyopsi gleason skoru izlemektedir. Biyopsideki pozitif kor yüzdesi prediktif doğruluğu %10 artırırken total-PSA %9 artırmakta ve biyopsi gleason skorunun 8-10 olma-

Tablo 4. LNİ olasılığını değerlendirmede prediktif doğruluğu göstermede univariate ve multivariate analizler

| PARAMETRE | Univariate Lojistik Regresyon Modeli | | Multivariate Lojistik Regresyon |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| | OR; p value | Prediktif Doğruluk | OR ; p |
| t-PSA | 0,914;0,013 | 87,60% | 0,928;0,009 |
| Biyopsi tümör %'si | 0,961;0,019 | 88,10% | 0,968;0,016 |
| tumor Unilateral vs Bilateral | 3,195;0,039 | 88,10% | |
| Bx Gleason | <0,001 | | |
| 7 vs 6≤ | 1,68;0,007 | 87,10% | 14,568;0,002 |
| 8-10 vs 6≤ | 16,02;0,002 | | |
| OR =Odds Ratio; PSA= prostate spesifik antijen | | | |

sı prediktif doğruluğu 16 kat artırmaktadır. Eğer olguların biyopsi pozitif kor yüzdesi 80- 100 arasında olursa bu olgularda lenf nodunda tümör metastazı olma olasılığı %89,1'dir.

Multivariate analizde ise total-PSA biyopside pozitif kor yüzdesi ve biyopsi gleason skoru anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0,02$). Biyopside pozitif kor yüzdesi prediktif doğruluğu %10 artırırken total-PSA %9 artırmakta ve biyopsi gleason skorunun 8-10 olması prediktif doğruluğu 14 kat artırmaktadır.

Tartışma

Bugün için prostat kanseri ile ilgili en önemli sorun doğru evrelemedeki güçlüklerdir ve bu etkin bir tedavi planlamasının önündeki önemli bir engeldir. Klinik evre, PRM, serum tümör belirteçleri, tümör derecesi ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak tesbit edilmiştir. PRM ile beraber TRUSG ve manyetik rezonans görüntüleme ve diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanımı PRM ile öngörülen bilgilere ek bir katkı sağlamamaktadır. Patolojik evre ise prostat ve lenf nodları çıkarılıp, histolojik olarak değerlendirildikten sonra prostat dokusu ve lenf nodlarının etraf dokularla değerlendirilmesi ile konulur. Patolojik evreleme, prognozu belirlemede preoperatif klinik evrelemeden daha yararlıdır, çünkü tümör volümü, cerrahi sınırın durumu, ekstrakapsüler yayılım, lenfatik dokularda invazyon ve seminal veziküllerin durumu ortaya konabilmektedir.

Tedavi öncesi PSA düzeyi, biyopsi Gleason skorlaması ve PRM ile belirlenen evreleme esas alınarak hastalığın organa sınırlı olması, ekstrakapsüler tutulum, seminal vezikül tutulumu ve lenf nodu metastazı riskleri tahmin edilebilir(4). Ancak tüm öngörülere rağmen ciddi oranda 'understaging' olduğu görülmektedir(5) (Tablo

5). Bu yanlış negatif öngörü sonuçları klinik evrenin büyümesi ile birlikte artmaktadır(6).

PLND prostat kanserinde LNİ değerlendirmek için en güvenilir ve kesin evreleme prosedürüdür(7). CT ve MR'ın çok sınırlı bilgi vermesine rağmen, yeni tekniklerden lenfatik supermanyetik nanopartiküllü kolin pozitron emisyon CT veya MR henüz araştırma aşamasındadır, ancak yeni gelişmeler ümit vericidir(8,9). LNİ saptamak için BT'nin sensitivitesi %35 civarındadır(10). Bu düşük sensitivitenin sebebi, BT'nin ancak 1 cm üzeri kitleleri saptayabilmesidir(10). Aynı şekilde standart MR, geliştirilmiş dinamik MR ve manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme LNİ için BT'den daha üstün bilgi sağlamaktadır(11, 12). MR ile beraber kullanılan lenfatik paramanyetik demiroksit nanopartikülleri ile yapılan ilk çalışmalar ümit vericidir ve sensitivite ve spesivite %80'lerin üzerinde bildirilmektedir. (13, 14) Benzer başarı MR Lenfanjiografi ile kontrast ajan olarak ferumokstran-10 kullanılarak yakalanabilmiştir. (14). Bu çalışmaların ümit verici yanları olmasıyla beraber, sadece sınırlı PLN (IPLND) yapılan hastalara uygulanmış olmaları ve zaten şüpheli hastalara yapılmış olmaları limitasyonlarını oluşturur(14). Sentinel lenfosintigrafi, IPLND endikasyonu ve sınırlarını planlamada tanımlanmıştır, teknesyum nanokolloidleri ile preoperatif ve peroperatif planar filmler alınarak diseksiyonda yol gösterici olarak kullanılır, bu lenf nodları haritalaması ile gereksiz PLND'nin önlenmesi amaçlanmıştır(15). Radioguided sentinel LN diseksiyonu %96'a varan sensitivite sağlar(15). Ancak bu

Tablo 5. Evre atlamaları

| | |
|------|--------------|
| cT2→ | pT3 (%43-75) |
| cT3→ | pT2 (%17-30) |
| cT3→ | pT4 (%4) |

yöntemin boyutu küçük mikrometastazları yakalayamaması sınırlayıcı faktörüdür. (16). Single foton emisyon BT (SPECT) MR ve BT ile beraber kullanıldığında sensitiviteyi artırmaktadır(17) .

Günümüzde pelvik lenf nodu diseksiyonu, lenf nodu invazyonunu değerlendirmek için altın standarttır, ancak lenf nodu sınırları konusunda tartışma söz konusudur. Özellikle üç konu şu an tartışmaların odağındadır; birincisi her hasta Pca nodal metastazı için risk odağında değildir(11), ikinci olarak PLND işlemi tecrübe isteyen, operasyon süresini uzatan, belli riskleri olan bir işlemdir(18, 19) ve üçüncü olarak PLND'nin Pca sonuçları için etkileri henüz tam olarak belirlenmemiştir (18, 19). Gerçekten de henüz PLND'nin Pca sonuçları üzerinde etkisini gösteren prospektif randomize bir klinik çalışma yoktur. Bir çok araştırmacı PLND gerekliliğini preoperatif nomogramlar ile değerlendirmektedir (11). Bu tür nomogramlar ile rutin evreleme, PLND için yardımcı olmakla beraber, yapılmış prospektif randomize klinik çalışma olmaması nedeniyle onkolojik perspektifleri de çok iyi aydınlatılabilmemiş değildir. Bunun tersi olarak bazı yazarlar da PLND'yi Pca için operasyon endikasyonu olan tüm hastalara uygulamayı önermektedir (20). Bunun sebebi, en doğru evrelemenin özellikle ePLND ile yapılabilmesidir(21).

Bu çalışmada prostat kanserli hastalarda biyopsi ve rilerinin ve preoperatif klinik değerlendirmenin (PSA, PRM, BT, hastalığın klinik evresi), LNİ oranını öngörmedeki başarısını incelendi. Özellikle biyopsi sonuçlarında pozitif kor sayısı, lateralitesi (unilateral veya bilateral olması) , biyopsideki pozitif korlardaki tümörün yüzde oranı ve pozitif korların lokalizasyonunun LNİ ile ilişkili olabileceği hipotez edildi. Briganti ve ark. Pozitif biyopsi kor oranlarına bakarak lenf nodu pozitifliğinin öngörülebileceğini bildirmişlerdir(22). Briganti ve ark. Sınırlı PNLN yaparak yayınladıkları çalışmada, PSA, klinik evre ve biyopsi gleason skorunun klinik lokalize prostat kanseri olan olgularda LNİ'nunu öngörebileceğini bildirmişlerdir, ancak PLND uygulanarak, özellikle proksimal sınırın giderek uzatılması sayesinde çıkarılan lenf nodu sayısının artması nedeniyle tekrar değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir(22). Ayrıca çeşitli çalışmalarda çıkarılan lenf nodu sayısı yani çıkarılan bölgenin genişlemesi ile beraber pozitif lenf nodu sayısının da artacağı bildi-

rilmiştir(9).

Çalışmalar göstermektedir ki LNİ öngörmede, biyopsi sonuçlarının değerlendirmesi çok yararlıdır. Conrad ve ark. Pozitif kor sayısının LNİ ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ancak bunu multivariate analizlerde ispatlayamamıştır (23) . Tersine Freedland ve ark.biyopsideki pozitif kor yüzdesinin radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal başarısızlığın bağımsız prediktörü olduğunu bildirmiştir (24). Ancak Graefen ve ark.nın çalışmasında pozitif kor oranının radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrensi öngörmede herhangi bir kazanım ekmediği bildirilmiştir. Briganti ve ark.nın yaptıkları çalışmada PLND uygulanan hastalarda pozitif kor sayısı oranı multivariate analizde PSA devamlı değişken olarak alındığında en önemli değişken olarak izlenmiştir(22). Aynı çalışmada klinik evre, biyopsi Gleason skoru önemli bulunmuştur. Kattan ve ark. Nın yaptığı çalışmayı teyid eder şekilde(25), Briganti de pozitif biyopsi kor yüzdesinin katılmasının prediktif doğrulukta en yüksek kazanımı sağladığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise biyopsi sonuçların değerlendirmesinde biyopsi tümör yüzdesi ve biyopside bilateral tümör olması, univariate analizlerde LNİ'nunu öngörmede etkili prediktif faktörler olarak izlenmiştir (Prediktif doğruluk oranı %87,10). Total PSA düzeyi ve biyopsi Gleason skoru univariate analizlerde etkili prediktif faktörler olarak izlenmiştir (Prediktif doğruluk oranı sırasıyla%87,60 ve %87,10). Klinik evrenin önemi bizim çalışmamızda da izlenmiştir. Brigantinin nomogramına göre klinik evre T3 , pozitif sonuçların %70'ine katkı sağlar ve ilginç olarak serum PSA düzeyi LNİ öngörmede en az etkiyi göstermektedir(22). Biz çalışmamızda ilginç olarak, biyopside saptanan tümör lokalizasyonunun LNİ'a etkisini saptadık. Bazal olarak değerlendirilen bölgeden alınan biyopsilerde istatistiksel olarak anlamlı daha fazla LNİ izledik.

Lenf nodu metastazı hastalığın sistemik olduğunu ve yüksek progresyon riski taşıdığını ifade eder. Daha önceki cT3 serileri değerlendirildiğinde LN pozitifliği %27-41 arasındayken, son serilerde bu oran %8,5-11 olarak izlenmiştir. Bu sonuç görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve etkin kullanıma bağlıdır. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT, ince iğne aspirasyon biyopsive laparoskopik sentinel-loop lenfadenektomi preoperatif önemli bilgiler sağlar.

Birçok çalışma ePLND'nin, Pca'da LNİ saptanması oranını artırdığını bildirmiştir (18). Gerçekten de IPLND da yakalanmayan okkult metastazlar ePLND ile saptanabilir. Bir çok yazara göre ePLND bölgesinde obturator, eksternal iliak ve hipogastrik lenf nodları çıkarılmalıdır(26). Diğer bazı araştırmacılar buna hipogastrik pakenin devamı olarak gördükleri preskral nodlarında eklenmesini önermiştir (27). Son olarak da otörler common iliak nodların en azından üreter çaprazına kadar çıkılarak yapılmasının faydasını bildirmişlerdir(28). Heidenreich ve ark. Yaptıkları çalışmada genişletilmiş ve sınırlı tekniği karşılaştırdıklarında 2 kat fark bulmuşlardır (%26 vs %12, p <0,003)(21). Aynı şekilde ePLND'de çıkarılan 13,1 lenf nodu sayısı, IPLND'nin 2,8 katı olarak bir başka laparoskopik retrospektif seride izlenmiştir (29). Yine Briganti ve ark. Yaptığı çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısının artmasıyla beraber preoperatif LNİ öngörme şansı da yüksektir (26). İlginç olarak lenf nodu sayısı 10'un altında ise LNİ öngörme oranı neredeyse sıfırdır. Tersine 30'un üzerinde çıkarıldığında ise LNİ öngörme oranı mükemmel yakındır. Bu bilgiler ışığında IPLND'den ePLND'ye doğru bir geçiş vardır.

Çeşitli nomogramlar ve öngörme tabloları preoperatif LNİ değerlendirmek için yapılmıştır. Bu tabloların çoğunda preoperatif PSA düzeyi, klinik evre ve biyopsi gleason skoru toplamı kullanılmıştır. Bu araçlar LNİ açısından düşük riskli hastaları değerlendirebilir. Bu tabloların çoğu IPLND yapılarak oluşturulmuştur.

Düşük riskli hastalarda LNİ oranı IPLND ile değerlendirildiğinde %0,5-0,7 arasında saptanmıştır(29). Bu sonuçlar Partin tabloları ile de konfirme edilmiştir. PSA değeri 10ng/ml ve altı, klinik evresiT1c olan ve Gleason skor toplamı <6 olan hastalarda LNİ %1'in altında saptanmıştır.

Bu çalışmalar IPLND yapılarak değerlendirilmiştir, ePLND serileri ortaya çıktıkça düşük riskli prostat grubunda da LNİ oranında artış izlenmiştir(30), Weckermann ve ark.nın yaptıkları retrospektif çalışmada, PSA <10ng/ml, Gleason toplamı ≤6 olan hastalarda ePLND yapıldığında LNİ oranı %7,4 görülmüştür. Yine Schumacher ve ark. Yaptıkları 231 hastalık çalışmada PSA<10ng/ml ePLND yapılan hastalarda LNİ oranı %11 tespit etmişlerdir. (31).

Bhatta-Dhar ve ark. Biyokimyasal rekürrensiz sağka-

lımı, düşük risk hasta grubunda araştırmalarında 60 aylık takip sonrasında PLND yapılmış hastalarla yapılmamış hastalar arasında fark izlenmemiştir (%86 vs %88 p=0,28) (32).

Literatürler değerlendirildiğinde PLND komplikasyonlarına %2-51 arasında rastlanmaktadır(18). Clark ve ark. Komplikasyon riskinin ePLND ile arttığını izlemiştir (33), Stone ve ark. Laparoskopik olarak ePLND ve IPLND karşılaştırdığında PLND'de daha fazla komplikasyon izlemişlerdir (% 35,9,%2 p<0,001)(18). En geniş serilerde ePLND sonrası komplikasyon oranları, IPLND ile karşılaştırıldığında sırasıyla %19,8 ve % 8,2 olarak saptanmıştır (19). Ancak bunun karşılığında ePLND yapılması rağmen %2,1 komplikasyon izlenen çalışmalarda vardır (34). ePLND yaparken bazı önerilere uyulması ilişkili morbiditeye azaltacaktır, Heidenrich ve ark. Ekternal arterin laterindeki tüm lenfatiklerin korunması gerektiğini önerir(30), ek olarak lenfatiklerin distal uçları ligate edilmeli veya kliplenmelidir ve bunda da küçük klipler tercih edilmelidir. Her iki tarafa yerleştirilen drenler 500cc/gün altına inene kadar beklenmelidir. Düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi yapılmalıdır. Briganti ve ark. Yaptıkları çalışmada saptanan lenfosel oranını (%9,1) olarak bildirmişlerdir (35).

Avrupa üroloji derneği kılavuzlarında (EAU) prostat kanserli hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunu hasta orta (cT2a, PSA 10–20 ng/ml, biyopsi gleason skoru 7), ya da yüksek risk (>cT2b, PSA >20 ng/ml, gleason skor≥8) grubunda ise önermektedir. Amerika üroloji derneği kılavuzunda (AUA) ise prostat kanserli hastalarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu hasta yüksek risk grubunda ise önerilmektedir.

Prospektif randomize çalışmaların olmaması sebebiyle PLND nunun prostat kanser sonuçlarına olan etkileri tartışmalıdır. Masterson ve ark. Lenf nodu negatif hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı ile biyokimyasal rekürrensiz sağkalım arasında kuvvetli bir ters ilişki saptamışlardır (36). Di Marco ve ark. Nod negatif hastalarda 13 yıllık takipte çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında bir ilişki bulamamışlardır (37). Bazı yazarlar PLND'nunun, semptomatik progresyon üzerine ve prostat kanserine spesifik sağkalım üzrine olumlu etkisi olduğunu savunmaktadır (36).

PLND prostat kanderinde nodal metastazı değer-

lendirmede en iyi yaklaşımdır, ve eğer PLND planlanıyorsa, yüksek false- negatif oranları olan IPLND değil, LNI'nunu daha yüksek oranda sa ptabilen ePLND planlanmalıdır (35).

Çalışmamızda hasta sayısı az olmasına rağmen hem klinik değerlendirmelerin, hemde biyopsideki özelliklerin LNI açısından etkilerini gösterebildik. Ayrıca literatür taramasında bulamadığımız bir bilgi olan biyopsideki lokalizasyonun lenf nodu invazyonunu etkileyebileceğini bildirdik. Bu bulgu, daha büyük sayıdaki çalışma gruplarında teyit edilmelidir.

Sonuç

Lokale prostat kanserinin günümüzdeki altın standart tedavi yöntemi radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomi, açık retropubik, laparoskopik, robotik ve perineal yolla yapılmaktadır. Pelvik lenf nodu diseksiyonu ise radikal prostatektomi operasyonu ile beraber her zaman uygulanmamaktadır. Prostat kanseri olan hastalarda, pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılacak hastaları seçerken, t-PSA, pozitif kor yüzdesi, tümörün lokalizasyonu ve biyopsi Gleason skoru göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- Walsh PC: Anatomic Radical Retropubic Prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ(Eds.): Campbell's Urology 7. baskı, 1998: 2565-2588.
- John N. Eble, G.S.e.a., ed. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs., World Health Organization Classification of Tumours International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon2004
- Rosai J. Prostate and Seminal Vesicles. In: Rosai J, ed. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 1. 9th ed. China: Mosby; 2004. p. 1361-1412
- 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; 58: 843- 48
- Schröder FH, van der Crujisen _ Koeter I, de Koning HJ, et al:Prostate cancer detection at low prostate spesific antigen. J Urol 2000; 163:806
- James A. Easton, Peter T. Scardino. Radical prostatectomy; in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughen ED Jr, eds: Campbell's Urology 8th ed. Philedelphia: WD Saunders Co; 2002 p.3080 – 106
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68-80
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003;348:2491-9.
- Thoeny HC, Triantafyllou A, Birkhaeuser FD, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging reliably detect pelvic lymph node metastases in normal-sized nodes of bladder and prostatecancer patients. Eur Urol 2009;55:761-9.
- Wolf Jr JS, Cher M, Dallera M, Presti Jr JC, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy.J Urol 1995;153:993-9.
- Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. Radiol Clin North Am 2006;44:723-34.
- Tempany CM, McNeil BJ. Advances in biomedical imaging. JAMA 2001;285:562-7.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003;348:2491-9.
- Heesakkers RA, Ho` vels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. Lancet Oncol 2008;9:850-6.
- Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. J Urol 2007;177:916-20
- Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R. Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. Eur Urol 2007;51:1549-58.
- Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol 2008;53:118-25
- Stone NN, Stock R, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified echnique. J Urol 1997;158: 1891-4
- Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy inmen with localized prostate cancer. Eur Urol 2006;50:1006-13
- Burkhard FC, Schumacher MC, Studer UE. An extended pelvic lymph-node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated.Nat Clin Pract Urol 2006;3:454-5.
- Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 2007;69:147-51.
- Briganti A, Karakiewicz PI, Chun FK-H, et al. Percentage of positive biopsy cores can improve the ability to predict

- lymph node invasion in patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2007;51:1573-81.
23. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, et al. Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1998;159:2023-9.
 24. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, et al., The SEARCH Database Study Group. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from SEARCH database. *J Urol* 2003;169:2136-41.
 25. Kattan MW. Judging new markers by their ability to improve predictive accuracy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95: 634-5.
 26. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol* 2006;49:1019-27
 27. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167:1681-6.
 28. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-8. Touijer K, Rabhani F, Otero JR, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178:120-4.
 29. Berglund RK, Sadetsky N, DuChane J, Carroll PR, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2007;177:526-9.
 30. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:29-37.
 31. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10 ng/ml undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50:272-9.
 32. Weight CJ, Reuther AM, Gunn PW, Zippe CR, Dhar NB, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. *Urology* 2008;71:141-5.
 33. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:145-7
 34. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168:514-8.
 35. Briganti A, Blute M, Eastham J, Graefen M, Heidenrich A, Karnes J, Montorsi F, Studer U. Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *J Urol* 2009;55: 1255- 1265.
 36. Masterson TA, Bianco Jr FJ, Vickers AJ, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:1320-4.
 37. DiMarco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extent of lymphadenectomy for PTXNO prostate cancer does not effect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005;173: 1121-5.

Yazışma / Correspondence

Erem Asil

Kaman Devlet Hastanesi Üroloji Bölümü Kaman/ Kırşehir

Tel: 0530 766 40 40

E-mail: dreremasil@gmail.com
