



RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE HİSTOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE PARŞİYEL ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA*

A STUDY ON HISTOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS AND PARTIAL SAMPLING METHODS IN RADICAL PROSTATECTOMY MATERIALS

Başak DOĞANAŞARGİL¹ Mine HEKİMGİL¹ Adnan ŞİMŞİR² Çağ ÇAL² Saliha SOYDAN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: prostat, adenokarsinom, prostatektomi, örnekleme yöntemleri, prognostik faktörler

Key Words: prostate, adenocarcinoma, prostatectomy, tissue sampling, prognostic factors

ÖZET

Radikal prostatektomi materyallerinin (RPM) tamamının rutin histolojik takibe alınmasının gerekip gerekmediği, parşiyel örnekleme yapılacaksa parçaların hangi yöntemle göre alınmasının uygun olacağı konusunda bir görüşbirliği yoktur. Çalışmamızda; değişik parşiyel örnekleme modellerinin, patolojik prognostik belirleyicileri tespit edebilme duyarılığının araştırılmıştır.

Seri kesitlerle dilimlenerek tamamı takibe alınan 28 RPM geriye dönük olarak incelenmiş, toplam Gleason skoru (GS), veziküla seminalis invazyonu, kapsüler penetrasyon, cerrahi sınır tutulumu, perinöral invazyon, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi varlığı açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar, prostat adenokarsinomlarının sıklıkla bulunduğu yerleşim yeri gözönünde tutularak tasarlanan beş parşiyel örnekleme modelinin sonuçlarıyla, kappa tutarlılık analizi yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Model 1'de prostatın proksimal, orta ve distal 1/3'ünden birer lambo; Model 2'de tüm posterior lob; Model 3'te tüm posterior lob ve orta bölümden bir anterior lob; Model 4'te birer lambo atlayarak tüm posterior lob; Model 5'te birer atlayarak tüm posterior lob ve orta bölümden bir anterior lob örneklenmiş, tüm modellerde apikal ve bazal cerrahi sınırlar ile veziküla seminalis kökü örnekleme dahil edilmiştir. Örnekleme modellerinin duyarılık oranları kapsüler penetrasyon için; %69-%76 (K:0,70-0,78), cerrahi sınır tutulumu için %66-88 (K:0,73-0,91), perinöral invazyon için %94-100 (K:0,92-1) arasında değişmektedir. Tüm örnekleme modellerinde, model 4'de "atlanan" bir GS 8 tümör dışında, GS≥7 tümör varlığı tespit edilebilmiştir.

Sonuç olarak; prostat tümörlerinin doğası, prognostik belirleyicileri ve sık görülen yerleşim yeri gözönüne alınarak yapılacak olan, akılcı bir parşiyel örneklemenin tüm bezin örneklemeyle elde edilecek sonuçlara yakın sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.

SUMMARY

There is a lack of agreement upon the necessity of processing the radical prostatectomy materials (RPM) totally or partially, and if partial sampling is preferred which technique shall be used. In our study, various partial sampling models were investigated for their sensitivity in determining the pathologic prognostic factors.

Yazışma Adresi: Başak Doğanavşargil, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 11. 06. 2002 ; kabul tarihi: 24. 10. 2002

We retrospectively reviewed 28 serially sectioned completely embedded RPMs in terms of total Gleason score (GS), vesicula seminalis invasion, capsular penetration, positive surgical margins, perineural invasion and high grade prostatic intraepithelial neoplasia. Five partial sampling models were designed considering the frequent localisation of prostate adenocarcinoma. The results were compared with the results of totally embedded RPMs' using "Kappa consistency analysis method" for statistical analysis. In Model 1; one section from 1/3 proximal, mid and distal portions of prostate, in Model 2; whole posterior lobe, in Model 3; whole posterior lobe plus one anterior lobe section from mid portion, in Model 4; every posterior lobe, in Model 5; every posterior lobe plus one anterior lobe section from mid portion is sampled. Apical and basal surgical margins and vesicula seminalis are included in each model. All models appear to be consistent statistically. Sensitivity rates of sampling models for capsular penetration, positive surgical margins and perineural invasion varied between %69-%76 (K:0,70-0,78); %66-88 (K:0,73-0,91) and %94-100 (K:0,92-1), respectively. All models were able to detect GS>7 tumor except a GS 8 tumor "missed" in Model 4.

We concluded that a logical partial sampling, considering the nature, prognostic parameters and frequent localisation of prostate tumors will provide similar results to the complete sampling of whole gland.

GİRİŞ

Prostat adenokarsinomu (PAK), erkeklerde insidans ve mortalite riski açısından akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada gelir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 1998 yılında 184.000 yeni olgu görülmüştür (1). Ülkemizdeki sıklığı konusunda yapılmış geniş bir çalışmaya rastlanmamıştır, ancak Fidaner ve ark'nın İzmir yöresinde yaptıkları araştırmada erkeklerde görülen kanserler sıralamasında akciğer, mesane ve larinks kanserlerinin gerisinde kalmaktadır (2). Son yıllarda, prostat spesifik antijen (PSA) tarama testlerinin yaygınlaşması, gelişen görüntüleme yöntemleri ve artan hastalık bilinci nedeniyle özellikle erken evrede yakalanan olguların çoğalması, tedavi seçeneği olan radikal prostatektominin (RP) dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de artmasına yol açmıştır.

Organ sınırlı tümörlerde (Evre I-II), RP ilk seçenektir. Doğru bir patolojik evreleme için radikal prostatektomi materyallerinin (RPM) prognostik belirleyiciler gözönünde tutularak incelenmesi gerekir (3). 1999 yılında "CAP (College Of American Pathologist)"nin "Solid Tümörlerin Prognostik Faktörleri" başlıklı konferansında, prognostik önemi çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış, klinik takipte kullanılacak faktörler; operasyon öncesi serum PSA düzeyi, patolojik evre (ekstraprostatik yayım=kapsüler penetrasyon, veziküla seminalis invazyonu, bölgesel lenf nodları), histolojik derece (Gleason Skoru) (GS) ve cerrahi sınır tutulumu olarak belirlenmiştir (4).

Prostat kapsülünün, iyi ayırt edilebilen düzgün bir histolojik yapıya sahip olmaması; prostatın anatomik yerleşimi nedeniyle cerrahi olarak çıkarılmasının güç olması ve PAK'ların makroskopik olarak kolay ayırt edilemeyen tümörler olması nedeniyle patolojik incelemesi yapılan diğer materyallerin aksine, örnekler almak yerine, RPM'nin, tamamının mikroskopik olarak incelenmesi önerilmektedir. Ancak erken evre PAK'lardaki çoğalma nedeniyle sayısı artan radikal prostatektomi materyalleri, patoloji labora-

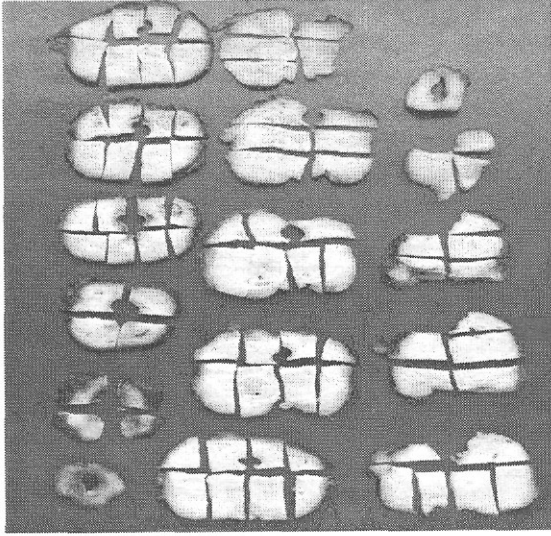
tuvarlarına azımsanmayacak bir iş yükü ve maddi yük getirmektedir. Bu nedenle son yıllarda, bu materyallerin tamamının alınmasının gerekip gerekmediği sorgulanmaya başlanmış, hastanın tedavisini ve takibini olumsuz etkilemeyecek parsiyel alım yöntemlerinin tartışıldığı, ancak belli bir yöntem üzerinde uzlaşamadığı bir aşamaya gelinmiştir. Bu çalışmada; beş ayrı parsiyel örnekleme modeli oluşturulmuş ve tasarlanan modellerin, histolojik derece, prostat dışına yayılım, cerrahi sınır tutulumu, perinöral invazyon gibi prognostik bulguları tespit edebilme yetisi açısından, tamamı alınan radikal prostatektomi materyalleri ile uyumu araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2001- Mart 2002 tarihleri arasında E.Ü.T.F Üroloji kliniğinde PAK tanısıyla opere edilen, neoadjuvan tedavi almamış hastalara ait, Patoloji Anabilim Dalı'nda tamamı takibe alınarak incelenmiş 28 radikal prostatektomi materyali geriye dönük olarak yeniden değerlendirilmiş ve sonuçlar, PAK'ların özellikleri dikkate alınarak oluşturulan parsiyel örnekleme modelleri ile karşılaştırılmıştır.

Makroskopik alım öncesi tüm RPM'lerin ağırlığı ölçülmüş, boyutları kaydedilmiş, taze iken cerrahi sınırları alcian blue ile boyanmış daha sonra 18-24 saat süre ile % 10'luk nötral tamponlu formalin içinde tespit edilmiştir. Laboratuvarımızda da kullanılan Mayo Klinik protokolü uyarınca; materyalin apikal (distal) ve bazal (mesane boynu) cerrahi sınırı, ortasında üretra deliği olan simit şeklinde ve 3-4 mm kalınlıkta kesilerek ayrılmıştır (5). Bu dilimler, servikal konizasyona benzer şekilde cerrahi sınırına dik kesitlerle kesilmiş, bir kenarında boyalı sınır görülecek şekilde yan yatırılarak kasetlenmiştir. Daha sonra tüm prostat dokusu, üretraya dik, 5 mm. kalınlıkta seri kesitlerle dilimlenmiştir. Her bir dilim (lambo), üretradan geçen artı şeklindeki bir kesikle sağ ve sol anteromedial ve posterior olmak üzere dört kadrana (loba) ayrılmış, tüm

doku, kadranslar halinde gruplandırılıp bloklanmıştır (Şekil 1). Kesitler, rutin takip işlemi sonrası standart lamalara alınarak mikroskopik inceleme için hazırlanmıştır.



Şekil 1. Prostatektomi materyalinin kadranslara bölünerek alınması

Geriye dönük incelemede; materyaller, Olympus BX50 mikroskop kullanılarak incelendi. Prostatektomi lamboları apikal CS örneğinden başlanarak ardışık olarak değerlendirildi. Tümör görülen kesitlerde toplam GS vermek yerine, sıklık ve yaygınlık sırasına göre Gleason paternleri (GP) kaydedildi.

Boyalı cerrahi sınıra dayanan tümör varlığında "cerrahi sınır pozitif (CSP)" kabul edildi. Apikal ve bazal CS lambolarında, tümörün görüldüğü ancak boyalı kenarda devam etmediği durumlarda "alınan cerrahi sınır parçasında tümör var" ancak "cerrahi sınır tutulumu yok" şeklinde değerlendirildi.

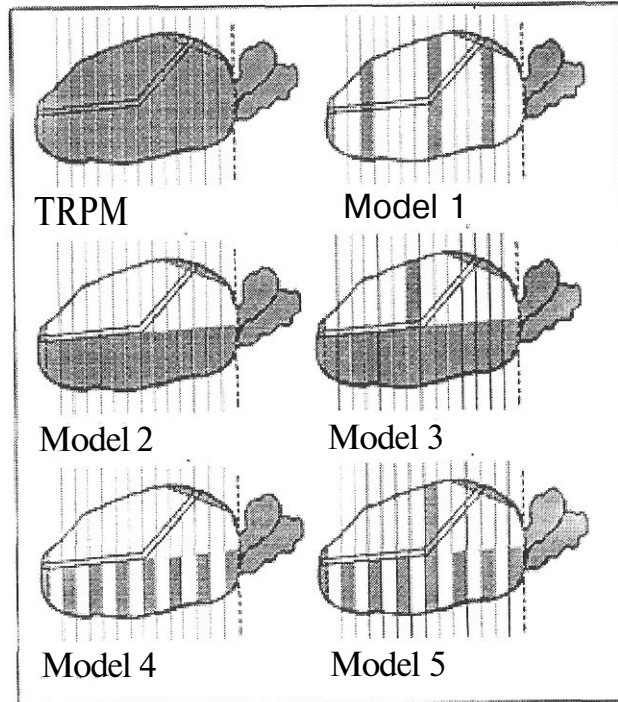
Kapsülü aşarak, prostat çevresi yağ dokuya çıkmış tümör varlığı; "kapsüler penetrasyon (KP); ekstraprostatik yayılım", kapsüle girmiş ve kapsül içinde ilerlemiş olanlar; "kapsüler invazyon" olarak değerlendirildi. Kapsülü aşmış tümör yalnızca kalitatif olarak değerlendirildi, fokal ya da yaygın gibi bir ayrıma gidilmedi. Kapsüler penetrasyon yapmış tümörler, kapsüler invazyon da yapmış olacağı için kapsüler invazyon yapanlar değerlendirilirken bu olgular da dahil edildi.

Veziküla seminalis invazyonu tanısı için; tümörün, veziküla seminalisin müsküler tabakasını tutması, perinöral invazyon tanısı için; tümörün sinir liflerini sarması ve sinir kılıfı içinde tümör görülmesi şartı arandı. Sinire bir noktadan temas eden, iten bezler perinöral invazyon olarak değerlendirilmedi. Her kesitte tümöre uzak ve yakın alanlarda yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YPIN) varlığı araştırıldı.

Kontrol grubunun oluşturulması: Olguların RPM'lerine ait tüm bloklar yukarıda tanımlanan esaslara göre, tüm kesitleriyle değerlendirildikten sonra her olgunun geneline ait bir değerlendirme yapılarak kontrol grubu oluşturuldu. Her blokta ayrı ayrı not edilen Gleason paternleri arasında, en yaygın görülen patern (birincil patern) ve ikinci sıklıkta gözlenen paternin (ikincil patern) toplanmasıyla toplam Gleason skoru'na ulaşıldı. "Üçüncül patern", orjinal Gleason sisteminde yer almadığı için, patemlerin rapor edilmesi için eşik noktası kabul edilen % 5 yaygınlık oranı dikkate alınmadan, gözlenen üçüncü patern not edildi (6). Üçten fazla yapısal paternin görülmesi durumunda en az diferansiye olan patern, üçüncül patern olarak kaydedildi.

Tanımlanan diğer değişkenler; cerrahi sınır tutulumu, kapsüler penetrasyon, perinöral invazyon, yüksek dereceli PIN "var-yok" şeklinde değerlendirildi. Tamamı alınan ve tanımlanan esaslara göre değerlendirilen total radikal prostatektomi materyali (TRPM) bulguları "evrensel küme" (kontrol grubu) kabul edildi ve bu ana gruba karşılaştırılmak üzere parsiyel örnekleme modelleri tasarlandı.

Parsiyel örnekleme modellerinin oluşturulması: Modeller oluşturulurken, PAK'nın sık görüldüğü yerler dikkate alındı. PAK, en sık posterior kadranslarda görüldüğü için tüm örneklerde posterior lobdan örnek alınırken, özellikle Evre T1c tümörlerin sık görüldüğü transizyonel zonun temsil edilebilmesi için Model 1,3 ve 5'te anterior kadranslar da örneklandı (Şekil 2).



Kısaltmalar:TRPM:Tamamı alınan radikal prostatektomi materyali

Şekil 2. Parsiyel örnekleme modelleri

Model 1'de; prostatın proksimal 1/3, orta 1/3, ve distal 1/3'ünü temsilen posterior ve anterior alanları içeren birer lambo örneklendi. **Model 2'de;** tüm posterior lob, **Model 3'de;** tüm posterior lob yanısıra orta bölümden sağ ve sol anterior kadranı içerecek bir anterior lob örneği alındı. **Model 4'de;** apikal cerrahi sınır ayrıldıktan sonra, ikinci lambodan başlamak suretiyle birer lambo atlayarak tüm posterior lob, **Model 5'de** birer atlanarak örneklenen tüm posterior lob yanısıra orta bölümden sağ ve sol anterior kadranları içeren bir anterior lob örneği alındı. Evrelemede önemli olduğu için tüm modellerde apikal ve bazal cerrahi sınırlar ile veziküla seminalis kökü örnekleme dahil edildi (3).

İstatiksel analiz: Kontrol grubu olarak kabul edilen TRPM ile oluşturulan örnekleme modelleri arasındaki uyumun istatistiksel analizi için, PC ortamında çalışan SPSS programında, Kappa tutarlılık analizi yapıldı. Yöntemlerin duyarlılığı (sensitivitesi), seçiciliği ve prediktif değerleri karşılaştırıldı. Testte; kontrol grubuyla %100 uyum gösteren örnekte, duyarlılık (D): %100, pozitif testin prediktif değeri (PTPD):0, kappa tutarlılık katsayısı (κ):1 olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Olguların yaşları 52-79 arasında (ortalama: 64, medyan: 66, standart sapma (s): 6,85), preoperatif PSA değerleri 0,02 ng/mL ile 46 ng/mL arasında değişmekte idi (ortalama değer: 11,13; medyan:8,45, s: 8,8).

18 olgunun (% 64,3) klinik evrelemesi yapılmıştır. Olguların, yaş, PSA ve evre açısından dağılımı Tablo 1'de verilmektedir. İleri evre hastalık olarak değerlendirilen Evre T3-T4 grubunda hasta yoktur zira operasyon sırasında, prostatın radikal çıkarılması öncesi gönderilen lenf nodu örneğinde metastaz (LNM) saptanan olgular, **Evre 4** kabul edilerek opere edilmemektedirler.

Makroskopik bulgular: Materyallerin ağırlıkları, çapları, alınan lambo sayısı ve takibe giren blok sayısı Tablo 2'de verilmiştir. Büyüklüğü hakkında bir fikir vermesi için en büyük çap değerlendirmeye alındı. Blokların 12-18 tane-sini (ortalama 15), apikal ve bazal cerrahi sınırlar için alınan örnekler ile sağ ve sol veziküla seminalis kökü ile duktus deferens cerrahi sınır örneği oluşturmaktaydı. Kasete sığmayan parçalar ayrı olarak bloklanmış ancak lambo numarasını korumuştur, bu nedenle blok sayısı lambo sayısının tam dört katı değildir. Makroskopik incelemede 8 olguda (% 28,6) tümör ayırt edilebildi.

Mikroskopik bulgular: Olguların toplam Gleason skoru, kapsüller invazyon, kapsüller penetrasyon, cerrahi sınır tutulumu, perinöral invazyon (PNI), veziküla seminalis invazyonu, YPİN açısından dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

En sık rastlanan histolojik patern; GP 3 idi. İki olguda tersiyer Gleason paterni olarak GP 4, üç olguda da GP 5 izlendi.

Tümör, en sık posterior kadranda yerleşim göstermekteydi. Tek başına sağ anterior ya da sol anterior kadran tutulumu görülmedi. Olguların 12'sinde (%42,9) mikroskopik odaklar halinde olmakla birlikte, tüm kadranda tümör bulunduğu, 7'sinde (%25) ise büyük oranda posterior lokalizasyonlu olan tümörün, sol anterior kadrana uzandığı görüldü.

Kapsül penetrasyonun, tümörün sol anterior kadranda yerleştiği iki olgu dışında (%7,1), tümörün bulunduğu yerlere koşut olacak şekilde, posterior kadranda görüldüğü dikkati çekti. Bütünüyle değerlendirildiğinde olguların 25'i (%89,3) kapsül altında, kapsüle yakın yerleşmiş ya da kapsülü aşmış durumda idi.

Dokuz olguda (%32,1) boyalı lateral cerrahi sınırdaki tümör izlendi. Bir olgu (%3,6) dışında, tüm olgularda posterior kadranlar tutulum göstermekte idi. Olguların 15'inde (%53,6) apikal cerrahi sınır için alınan örnekte tümör izlenmekle birlikte, CSP olarak kabul edilen boyalı cerrahi sınırdaki tümör varlığı yalnızca iki (%7,1) olguda mevcut idi. Bir olguda da bazal cerrahi sınır için alınan lamboda tümör izlendi, ancak cerrahi sınır hattında mevcut değildi. PNI, en sık posterior kadranda görüldü (%78). Bir olguda (%3,6), tüm kadranda izlenmiş olup bir başka olguda, yalnızca sağ anterior kadran lokalizasyonu dikkati çekti.

Veziküla seminalis invazyonu izlenen olguların birinde yalnızca sol veziküla seminalis tutulumu izlenirken diğerinde her iki veziküla seminalis kökü de infiltre idi. İncelenen tüm olgularda (% 100), tümöre komşu ve tümörsüz alanlarda düşük ve yüksek dereceli PİN alanları izlendi.

YPİN'in, tümöre komşu alanlarda yoğunlaştığı dikkati çekti. Yedi olguda apikal cerrahi sınır için alınan örnekte, iki olguda bazal cerrahi sınırdaki YPİN varlığı gözlemlendi.

Farklı modellere göre alınan örneklerin değerlendirilmesi: **Model 1'de** olguların %100'ünde GS \geq 7 tümör, %69 duyarlılıkla ($\kappa=0,70$) kapsüller penetrasyon, %77 duyarlılıkla ($\kappa=0,82$) cerrahi sınır pozitifliği ayırt edilebilmektedir. **Model 2 ve Model 3'de** ise olguların %100'ünde GS \geq 7 tümör, %76 duyarlılıkla ($\kappa=0,78$) kapsüller penetrasyon, %88 duyarlılıkla ($\kappa=0,91$) cerrahi sınır pozitifliği izlenmiştir. **Model 4 ve Model 5'de** kapsüller penetrasyonu söylemedeki duyarlılık, %76 ($\kappa=0,78$) iken cerrahi sınır pozitifliğini söylemedeki duyarlılık % 66'ya ($\kappa=0,73$) düşmektedir. Bu iki model arasında, iki olgudaki GS hariç, fark izlenmemiştir. Model 4'de GS 8 olan bir odak atlanmıştır.

Tablo 1. Olguların operasyon öncesi tanımlayıcı bulguları

DAĞILIM	YAŞ			PSA			EVRE		
	50-59	60-69	>70	< 4 ng/ml	4-10 ng/ml	>10ng/ml	T1c	T2a	T2b
SAYI (n)	6	16	6	1	17	10	8	8	2
ORAN (%)	21,5	57,1	21,5	3,6	61,4	36	28,6	28,6	7,1

Kısaltmalar. PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 2. Olguların makroskopik özellikleri

MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER	DAĞILIM	ORTALAMA	MEDYAN	STANDART SAPMA
Ağırlık (gram)	24-154	58,80	55,00	24,37
Çap (cm)	4-8	5,51	5,50	0,83
Lambo (n)	5-15	9,82	10	2,73
Blok (n)	33-130	61,50	59,00	22,20

Tablo 3. Olguların mikroskopik özellikleri

DAĞILIM	GS			KAPSÜL		CSP			PNİ	vsi	YPİN
	6	7	8	KP(EPY)	Ki	Lateral	Apikal	Bazal			
Sayı (n)	12	15	1	13	10	9	2	0	19	2	28
Oran (%)	42,9	53,6	3,6	46,4	35,7	32,1	7,1	0	67,9	7,1	100

KısaltmalarGS:Gleason skoru.KP: Kapsüller penetrasyon,EPY:ekstraprostatik yayım.Ki.Kapsüller invazyon, CSP.Cerrahi sınır pozitifliği, PNİ: Perinöral invazyon, VSI: Vezikula seminalis invazyonu, YPIN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

Tablo 4. Modellerin Gleason skorları açısından karşılaştırılması

Gleason Skoru	TRPM	M1	M2	M3	M4	M5
GS6 n	12	12	11	11	12	11
%	42.9	42.9	39.3	39.3	42.9	39.3
GS7 n	15	15	16	16	16	16
%	53.6	53.6	57.1	57.1	57.1	57.1
GS8 n	1	1	1	1	0	1
%	3.6	3.6	3.6	3.6	0	3.6

Kısaltmalar: TRPM: total radikal prostatektomi materyali; M1: model 1; M2: model 2, M3: model 3, M4: model 4, M5: Model 5, GS: Gleason skoru

Tablo 5. Modellerin prognostik bulgularının istatistiksel analizi

Prognostik belirleyici	Model	Sayı(n)	Oran(%)	Duyarlılık (%)	PTPD	Tutarlılık oranı (kappa)
Cerrahi sınır pozitifliği	TRPM	9	32.1	100	0	1
	M1	7	25	77	0.09	0.826
	M2	8	28.6	88	0.05	0.916
	M3	8	28.6	88	0.05	0.916
	M4	6	21.4	66	0.13	0.731
	M5	6	21.4	66	0.13	0.731
Kapsüler penetrasyon (Ekstraprostatik yayılım)	TRPM	13	46.4	100	0	1
	M1	9	32.1	69	0.21	0.707
	M2	10	35.7	76	0.16	0.781
	M3	10	35.7	76	0.16	0.781
	M4	10	35.7	76	0.16	0.781
	M5	10	35.7	76	0.16	0.781
Perinöral invazyon	TRPM	19	67.9	100	0	1
	M1	19	67.9	100	0	1
	M2	18	64.3	94	0.1	0.920
	M3	18	64.3	94	0.1	0.920
	M4	18	64.3	94	0.1	0.920
	M5	18	64.3	94	0.1	0.920

Kısaltmalar TRPM:

Total radikal prostatektomi materyali (kontrol grup) M1: model 1; M2: model 2, M3: model 3, M4: model 4, M5: Model 5, PTPD: pozitif testin prediktif değeri

TARTIŞMA

RPM değerlendirilirken, genel kabul gören prognostik faktörler ve önerilen değerlendirme şemalarına göre diğer tümörlerde de olduğu gibi, tümörün, yeri, boyutu, yaygınlığı, cerrahi sınır tutulumu ve kapsülü aşır aşmadığı araştırılır (4,7). Ancak prostat patolojisini özel kılan ve değerlendirmeyi zorlaştıran bir kaç unsur mevcuttur.

1- Prostat tümörleri makroskopik olarak ayırt edilemeyebilirler. Ayırt edilebilenlerin rektal tuşede de palpe edilebilen ileri evre tümörler oldukları bildirilmektedir (8). Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi palpe edilemeyen, görüntülenemeyen yalnızca iğne biyopsisi ile tanı konan (Evre T1c) tümörlerin artmasına yol açmıştır. Bugün için karşılaşılan tümörlerin %50'sinden fazlasını bu grup tümörler oluşturmaktadır. Renshaw ve ark.'nın bir çalışmasında olguların %22'sinde hiçbir makroskopik anomali izlenmezken, % 37'sinde belli belirsiz bir değişiklik izlenmiştir (9). Çalışmamızda olguların % 67,9'unda tümör makroskopik olarak tanınamamıştır. Bu oran, Sehdev Smith ve ark.'nın evre T1c tümörler üzerine yaptıkları araştırmada %74'dür (10) Olgularımızın yaklaşık olarak 1/3'ü (%28,6) evre T1c, geri kalanı da organ sınırlı evre T2 tümörlerden oluştuğu için, evre T2 tümörlerde %86 oranında makroskopik tümör tanımlayan Hail ve ark.'nın bulgularının gerisindedir (8).

2- Prostat "kapsülü" iyi gelişmiş gerçek bir kapsülden çok düzensiz fibromusküler bir tabakadır. Organın çeşitli bölgelerinde kalınlık farkı ve histolojik farklılıklar gösterebildiği gibi anterolateral ve mesane boynu (proksimal) cerrahi sınırında hemen hemen hiç görülmez (11). Ancak kapsül penetrasyonu, ekstraprostatik yayılım anlamına gelir ki patolojik evreleme olguyu evre pT2'den pT3'e yükseltir (3). Organa sınırlı iken çevresindeki kan damarı ve lenfatik ağına rağmen hematojen ve lenfojen metastazına rastlanmayan tümör, ilginçtir, kapsüle yaklaştığında ve kapsül ötesine geçtiğinde metastaz potansiyeli kazanmaktadır (12). Prostat dışına yayılmış tümörlerde adjuvan tedavi seçenekleri önerilmektedir.

Olgularımızın %46' sında (n=13) kapsüler penetrasyon izlenmiştir. Literatürle uyumlu bir şekilde iki olgu dışında hepsi posterior kadranlarda lokalizedir. KP; Model 1'de % 69, diğer modellerde ise %76 oranında tespit edilebilmiştir. Model 1'de 4 olguda, diğer modellerde ise 3 olguda KP "atlanmaktadır". Model 1 posterior kadrandan en az örnek alınan modeldir. Tümörün de sık görüldüğü posterior kadranda örnekleri arttıkça kapsüler penetrasyonu yakalama şansı artmıştır ancak Sakr ve ark'ı, prostatın yalnızca proksimal 1/3 'lük bölümünün posterior kadrانlarını örnekleyerek % 90 oranında kapsül penetrasyonu saptadıklarını bildirmektedirler (13).

On olguda (%35,7), kapsüler invazyon izlenmiştir. Model 1'de %91, Model 2 ve 3'de %100, Model 4 ve 5'de ise %95 oranında tespit edilebilmektedir. Bu bulgu klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir (14,15). Ancak parsiyel örnekleme yapılırken kapsüler invazyon görülen lambonun seri kesitlerinde KP (ekstraprostatik yayılım) bulma olasılığını göstermesi açısından yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Model 4 ve 5'de, kapsüler invazyon görülen lambonun komşuluğundan alınacak örnekler KP oranını artıracaktır.

3- Lokal rekürrensini öngörülmesinde cerrahi sınır önemlidir.

Ancak prostat, çevreleyen hayati organlarla komşuluğu, pelvis içindeki yerleşimi ve seksüel potensin devamlılığı için posteromedialdeki damar sinir demetinin korunması gerekliliği nedeniyle çıkarılması güç bir organdır. Bu nedenle RPM'de izlenen periprostatik yumuşak doku çoğu zaman 1-2 mm'yi geçmez (15,16). Tüm bunlar apikal CS başta olmak üzere, iatrojenik cerrahi sınır pozitifliği oranını artırmaktadır. Klinik olarak sınırlı RPM'lerinin % 10-60'ında cerrahi sınırdaki tümör izlenmektedir. Bizim olgularımızda CSP oranı % 32,1'dir (n=9). Bir olgu (%3,6) dışında, tüm olgularda tümörün yerleştiği kadranlara paralel olarak, posterior kadran tutulum göstermektedir. CSP oranının, posterior kadran örneklerinin fazla olduğu Model 2 ve 3'de, kontrol grubuna en yakın olduğu görülmektedir (duyarlılık: % 88). Sehdev Smith ve ark'ı anterior lobu orta bölümden alıp, posterior örneği seçerken olguların iğne biyopsisinde tümör saptanan alanlarını tercih etmişler ve CSP saptama oranını %93'e çıkarmışlardır (10). Humphrey ve ark'nın çalışmasında ise cerrahi sınır tutulumunun tespit edilmesinde materyalin tamamının alınmasının sonucu değiştirmedikleri görülmüştür (17). Olguların 15'inde (%53,6) apikal CS, birinde (%3,2) bazal CS için alınan örnekte tümör izlenmiştir. Ancak CSP olarak kabul edilen, boyalı cerrahi sınırdaki tümör varlığı, apikalde yalnızca iki (%7,1) olguda mevcuttur. Apikal ve bazal CS olarak alınan parçada tümör görülmesi bir çok yazar açısından anlamlı bir bulgu değildir. Epstein ve ark'ına göre ise cerrahi sınıra "çok yaklaşmıştır" şeklinde bir ifadeye gerek yoktur. Bu tümörler biyolojik olarak malign bir davranış göstermez (18). İki olguda, bazal CS'da, YPİN gözlenmiştir. Ancak CS'da YPİN varlığının önemine ilişkin bir veri yoktur.

4- PKa, diğer tümörlerden farklı bir histolojik derecelendirme sistemiyle değerlendirilir.

Gleason sisteminde derecelendirme en kötü diferansiye alana göre değil, yapısal paternlerin yaygınlığına göre yapılır. GS \geq 7 olan tümörler biyolojik olarak daha agresif davranış gösterirler. Bu nedenle RPM'nin alımına ilişkin protokollerin, GS \geq 7 olan tümörleri güvenilir bir şekilde tespit edebiliyor olması beklenir. Tüm örnekleme modellerinde - Model 4' te "atlanan" GS 8 tümörlü bir olgu dışında - GS \geq 7 tümör varlığı tespit edilebilmiştir, iki olguda tersiyer Gleason paterni olarak GP 4, üç olguda da GP 5 izlenmiştir. Kontrol grubu

olarak kullanılan TRPM'de bu odaklar tümörün %5'inden azını kapsadıkları için GS'na dahil edilmemiştir. Ancak olgulardan birinde izlenen anterior lokalizasyonu GP 4-5 tümör, anterior lokalizasyondan parça alınan model 3 ve 5'te bir tür "fazla derecelendirme"ye yol açmaktadır. Bu olguların, örneklemediği farzedilen lambolardaki yaygın paternleri "seyrelterek" parsiyel örneklemelelerdeki Gleason skorlarının korunmasına yardım ettiği düşünülmüştür. Gleason sistemi 1960-1975 yılları arasında tanı alan 4000 olguya dayanmaktadır. Sistemde, o dönemde RP'lerin sayıca çok az olması nedeniyle, iğne biyopsisinde görülen histolojik özellikler ön plana çıkmaktadır. Ancak artan RP operasyonları ile birlikte incelenen doku miktarı da artmış, ikiden fazla histolojik paterne rastlama olasılığı yükselmiştir. Pan ve ark.'ı, tersiyer paternin yüksek dereceli, 4-5/5, olması durumunda prognozun olumsuz etkileneceğini öne sürmektedirler (19).

Olguların 19'unda (%67,9) PNI izlenmiştir. Posterior kadranlar, en sık görülen tutulum bölgesidir (%78). Modeller, PNI'yi yüksek duyarlılıkla tespit etmektedirler (% 94-100). PNI olan hastalarda; tümörün, düşük direnç gösteren kapsüler alandan yayılım riskinin yüksek olması nedeniyle tedbirli olunması gerekmektedir (20,21). İncelenen tüm olgularda, tümör çevresinde daha yaygın olmak üzere YPİN izlenmiştir. YPİN'in, % 70-90 oranında PAK'a eşlik ettiği bilindiğinden, parsiyel örneklemelelerde YPİN görülen alanın serisinin incelenerek tümör saptama olasılığının arttığını göstermesi açısından bizce anlamlıdır (22). Olguların ikisinde (% 7,1) VSI görülmüştür. Olguların evrelerini T2'den T3'e çıkaran bu bulgu, vezikula seminalisin, parsiyel örnekleme modellerinde mutlaka alınması gereken parçalardan olması gerektiği sonucuna ulaştırmıştır.

Çalışmamız; yalnızca en önemli görülen prognostik belirleyicilerin karşılaştırılmasına yönelik bir ön çalışma niteliğindedir. Multifokalite tayini, hacim hesaplanması gibi üzerinde çalışılması gereken tartışmalı belirleyiciler çalışmaya dahil edilmemiştir (4). Sorgulanan prognostik belirleyiciler olan Gleason skoru, kapsül penetrasyonu, cerrahi sınır tutulumu gibi faktörlerin, hastanın sağkalımı ve hastalığın seyrini yalnız başlarına değil diğer belirleyicilerle birlikte tayin ettiği düşünülmektedir (15).

Bu faktörlerin güvenilir bir şekilde tespiti için RPM'nin tamamının alınması önerilmektedir. Ancak hem iş yükü hem de maddi yük getiren bu yöntem daha çok araştırma hastahaneleri ve büyük merkezlerde kullanılmaktadır. "American Society of Clinical Pathologist" in bir anket çalışmasında katılımcıların ancak % 12'si materyalin tamamını aldığını belirtmiştir (23).

Çalışmamızda; her bir RPM'den yaklaşık olarak 10 lambo çıkarılmış; 62 blok takibe alınmıştır. Kadranlardan alınan

örneklerin blok ortalaması 46,5'dir. Bu rakamlar Sehdev Smith ve ark'nın serisinde izlenen ortalama 34 bloğun neredeyse 1,5-2 katıdır. Sözü edilen çalışmada, ağırlık, boyut, lambo kalınlığı ve kasetlerin standart ölçüde olup olmadığı verilmemiş, CS'lar ve vezikula seminalis örnekleri hesaplama dışı tutulmuştur (10). Hollenbeck ve ark'nın çalışmasında, materyaller özel bir alet yardımı ile 3 mm kalınlıkta dilimlenmiş ve bir tam lamboyu aynı cam üzerine alacak özel teknik ve özel lamalar kullanılarak yedi lambo halinde örneklenmiş, ancak gerek bu ekibin gerekse Cohen ve ark'nın çalışmalarında materyallerin kadranlara bölünerek alınması arasında önemli bir fark izlenmemiştir (24,25). "Tam lambo kesit yöntemi", topoğrafik anatomiye uyumu kolaylaştırıp blok sayısını azaltsa da saklama koşullarının zorluğu ve kesit tekniğindeki güçlükler nedeni ile tavsiye edilmemektedir (15).

RPM'nin, parsiyel alım protokolleri üzerinde bir uzlaşma yoktur. Parsiyel örnekleme üzerine yayınlar yapan büyük merkezlerin, eski makroskopi protokollerini korudukları, prostat patolojisi üzerine yazılan önemli makalelerin hepsinde prostatların tamamının alınmış olduğu da dikkat çekici bir bulgudur. Parsiyel örnekleme planlanırken, tümörün makroskopik olarak tanınması ve tümörün bulunduğu alana yoğunlaşılması esastır. Ancak tümörün büyük oranda ayırt edilemediği gerçeği bizim çalışmamızın da açmazını oluşturmaktadır. Parça alımından önce, lamboaların detaylı olarak incelenmesi, gerekirse fotoğraf-

larının çekilerek mikroskopik kesitlerle karşılaştırılması, tümör makroskopisine uyumu kolaylaştırmak açısından yararlı olabilir düşüncesindeyiz.

Tümörün hiçbir şekilde ayırt edilemediği durumlarda genel esaslar dikkate alınarak parça alınabilir. PAK, genellikle posterior kadranlarda yerleşme eğilimindedir. Posterior kadran örnekleri arttıkça olumsuz prognostik parametrelere ve tamamı alınan kontrol grubunun bulgularına ulaşma şansı artmıştır. Bizim örnekleme modellerimizde sonucu etkilememiş olsa bile, transizyonel zon tümörlerinin tespit edilebilmesi için anterior loblardan da parça alınması gerekli görünmektedir. Tanının transüretal rezeksiyon materyallerinde bulunduğu hastaların transizyonel zon tümörü olma şansı daha yüksektir. Olguların iğne biyopsisindeki tümör lokalizasyonu, parçaların alınacağı yerler konusunda olguya özel bilgi verebilmektedir.

Sonuç olarak; modellerden birini diğerine tercih etmenin, olguların henüz prognozlarının belli olmaması nedeniyle çok sağlıklı olmayacağı düşünülmüş, çalışmamızın bulguları ve bu konu üzerine yapılan yayınlar bir arada değerlendirildiğinde, prostat tümörlerinin doğası, prognostik belirleyicileri ve sık görülen yerleşim yerleri gözönüne alınarak yapılacak olan, akılcı bir parsiyel örneklemenin tüm bezin örneklemeyle elde edilecek sonuçlara yakın sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. SEER Prostate cancer trends. <http://www.seer.ihs.nih.gov/Publications>. (Release Date: March 23, 2000)
2. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1983-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001 Jan;37(1):83-92
3. Sobin LH, Wittekind C. eds. TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997:170-3 (Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL, ed. Rosai H. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra, and Penis* 3rd series. Fascicle 28. Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 2000: 117'ten alınmıştır)
4. Botswick DG, Grignon DJ, Hammond EH. Prognostic Factors in Prostate Cancer. Collage of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124:995-1000
5. Botswick DG, Amin MB. Prostate and seminal vesicles. Damjanov I, Linder J. ed. *Anderson's Pathology* 10th ed. Missouri : Mosby 2000: 2197-2230
6. Gleason DF. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma. In: Tannenbaum M. ed. *Urologic Pathology: the prostate*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1977:171-97. (Epstein JI: *Prostate Biopsy Interpretation*. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven, 1995) den alınmıştır
7. Srigley JR, Amin MB, Botswick DG. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 1034-1039
8. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. *Am J Surg Pathol* 1992 Apr;16(4):315-24
9. Renshaw AA. Correlation of gross morphologic features with histological features in radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998; 110:38-42
10. Sehdev Smith AE, Camillo CP, Epstein JI. Comparative Analysis of sampling Methods for Grossing Radical Prostatectomy Specimens Performed for Nonpalpable (Stage T1c) Prostatic Adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001;32(5): 494-499
11. Ayala AG, Ro JY, Babain R ve ark. The prostatic capsule. Does it exist. Its importance in the staging and treatment of prostatic caecinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:21
12. Wheeler TM, Dillioglulil O, Kattan WM. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998; 29(8):856-862

13. Sakr WA, Tiguert R, Gheiler EL. Evaluation of the radical prostatectomy specimens. A practical approach for establishing tumor pathological stage. *Mod Pathol* 1993; 6:68 A
14. Botswick DG, Qian J, Bergstrahl, Dundore P. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996; 155:1361-1367
15. Epstein JI. Radical Prostatectomy. Pathological Assessment of The Surgical Specimen. *Urol Clin North Am.* 2001; 28(3): 567-595
16. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994;152:1826
17. Humphrey PA. Complete histologic serial sectioning of a prostate gland with adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993;17(5):468-72
18. Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression?. *J Urol* 1997;157:241-243
19. Pan CC, Potter SR, Partin AW. The prognostic significance of tertiary Gleason Patterns of Higher Grade in radical prostatectomy Specimens. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(4) : 563-569
20. Endrizzi J, Seay T. The relationship between early biochemical failure and perineural invasion in pathological T2 prostate cancer. *Br J Urol* 200;85: 696
21. Villers A, Mc Neal JE, Redwine EA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1989; 142:763
22. Murphy WM. Prostate cancer. Problem of prognostic factors. *Am J Clin Pathol* 1996; 106(Suppl):s45-s49
23. True LD. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice survey by American Society of Clinical pathologists. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:572
24. Hollenbeck BK, Basilly N, Wei JT. Whole mounted radical prostatectomy specimens do not increase detection of adverse pathological features *J Urol* 2000; 164:1583-1586
25. Cohen MB, Soloway MS, Murphy WM. Sampling of radical prostatectomy specimens. How much is adequate?. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(3):250-252

15-19. Ekim 2002 tarihli XVI.Ulusal Patoloji Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.