

RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALLERİNDE TÜMÖR VOLÜM TAYİNİ

Uz. Dr. Şükrü YILDIRIM (**), Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK (**)

ÖZET: Son yıllarda ülkemizde de pek çok üroloji kliniğinde, radikal prostatektomi operasyonları başarı ile uygulanır hale gelmiştir. Prostatektomi materyalinin değerlendirilmesi ise, prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Bu değerlendirmede ön sırayı tümör volümü almaktadır. Tümör prostat parankimi içinde, geometrik bir şekle uymayan düzensiz bir yapı gösterdiğinden, sınırlarının tayini ve hacminin hesaplanması, özel bir teknik, özel mikroskopik donanım ve bilgisayar desteğini gerektirmektedir. Biz 1988-1993 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji kliniğinde yapılmış olan 30 radikal prostatektomi piyesinde, tümör volümünün hesaplanması amacı ile mikroskopik slaytları Stanford tekniği ile hazırladık. Volüm hesabını 2 farklı yöntemle yaptık. Günümüzde uygulanır bir yöntem olan, birincisinde; tümör haritası üzerinde, tümör alanını hesaplayıp bunu laboratuvarımız için tesbit ettiğimiz büzüşme faktörü ve kesit kalınlığı ile çarptık. Aynı işlemleri tüm seri kesitlere uygulayarak tümör volümünü hesapladık. Kendi buluşumuz olan ikinci yöntemde ise, silikon kullanarak, büzüşme faktörü ile düzeltilmiş tümör haritasına, piyesteki tümörün konumuna ve boyutuna uygun, tümör maketleri hazırlayıp, suya daldırma usulü ile volümü ölçtük. Küçük hacimli olgularda iki yöntem arasında belirgin bir fark olmazken (0.2-0.5cc), büyük hacimli olgularda tümör volümü, suya daldırma yönteminde 1 ile 1.8cc kadar daha fazla bulunmuş ve risk seviyeleri açısından klinik anlamlılığı tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Radikal Prostatektomi, Tümör Volümü

SUMMARY: In the recent years the radical prostatectomy operation are used to be applied succesfully in many clinics of our country as well. The evolution of prostatectomy material is very significant in respect of prognose. Tumor volume takes the first place in this evolution. The tumor having an irregular structure which does not fit into any geographical design in the prostatic parenchyma necessitates a special technique, a special microscopic equipment and computer support to determine its limit, and to calculate its volume. In between 1988 to 1993 we prepared the microscopic slides from 30 radical prostatectomy pieces according to the Stanford technique to calculate the tumor volume in GATA Haydarpaşa Training Hospital Urology clinic. We calculated the volume by using 2 different methods. In the first one, which is an applicable method of nowadays; we calculated the square of tumor on the tumor map and multiplied it by the section thickness and constricting factor which was previously determined for our laboratory conditions we found the tumor volume by applying this method to all serial sections. In the other method which is discovered by us, we prepared models of tumor, using the silicone, just in accordance with the location and the size of the tumor in that case and the tumor map reformed by the constricting factor. Then we calculated the tumor volume by layering these models into the water. In small sized cases no significant difference is observed in the results of two methods (0.2-0.5cc), in large sized ones the tumor volume is found to be more as of 1-1.8cc in "layering into water method" and its clinical sense is used to be discussed.

KEY WORDS: Radical prostatectomy, Tumor volume

GİRİŞ

Prostat kanserinde agresif gidişle bağlantılı en önemli prognostik faktör, tümör volümüdür. Bu nedenle radikal prostatektomi materyalinin değerlendirilmesi özel bir ilgi ister.

Standford serisinde (1), 450'den fazla olgu üzerinde yapılan çalışmada kanser volümü; 1) 4cc'ye kadar olan, 2) 4-12cc arasında ve 3) 12cc'den fazla olmak üzere üç farklı risk seviyesine ayrılmıştır.

Birinci grupta, kapsül invazyonu kapsül penetrasyonu, vezikula seminalis yayılımı, lenf nodülü veya uzak metastaz gibi kötü (prognosik bulgular) diferansiasyon bulguları görülmemektedir.

İkinci grupta bu bulgular artan oranlarda mevcuttur. Üçüncü grupta ise ya pozitif kenar ya da metastazlar mutlaka bulunmaktadır (2,3,4,5).

Bugün prostattaki kanser volümünün kantitatif değerlendirilmesi için değişik merkezlerin uyguladığı teknikler birbirinin benzeridir. Genellikle prostat 3 mm' kalınlıkta seri kesitlerle dilimlenir. Büzüşme faktörü de her zaman 1.5 olarak alınmaktadır.

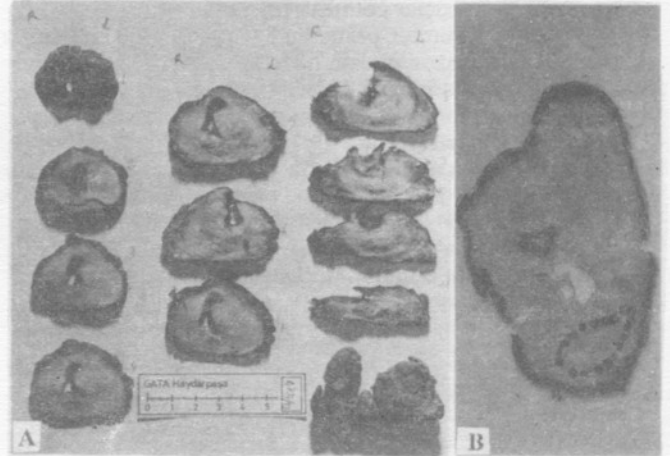
Haritası çıkarılan katlar arasında tümörün, blok halinde seviye değiştireceği kabul edilmektedir (1,6,7).

Yönteme bağlı küçük farklılıkların total tümör volümüne yapacağı etki, genelde önemli olmamakla beraber, sınırdaki volümlerin yorumunu yapmak zordur. Biz bu nedenle tümör volümünü, özellikle de sınırdaki volümleri hatasız olarak gösterebilme amacı ile geliştirip, uygulamaya koyduğumuz hassas bir yöntemi bildiriyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1991-Aralık 1993 tarihleri arasından da hastane-mizde 30 retropubik radikal prostatektomi ameliyatı yapılmıştır. Bunlardan 18'i potent hastalar olup, 7'sinde sinir koruyucu yöntemle operasyon uygulanmıştır.

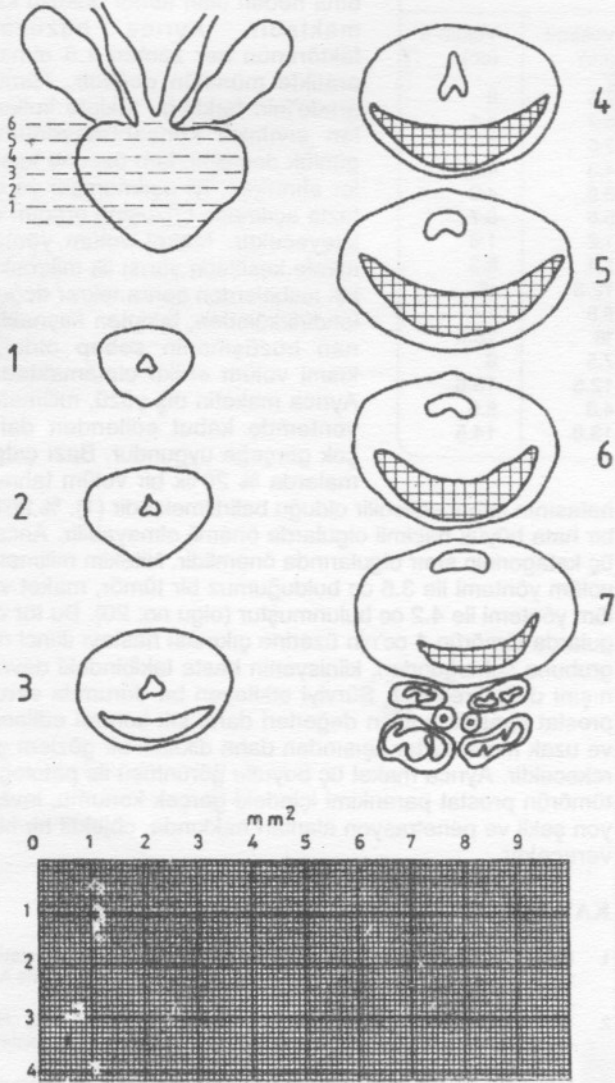
Bu çalışma; ameliyat öncesi palpasyonla tümör kenarları belirlenen 30 Stage B karsinoma üzerinde yapılmıştır. Bu tümörler Stanford klinik sınıflaması ile alt evrelere ayrılmış olup, olguların 14'ü Stage B1, 10'u Stage B2, 6'sı Stage B3



Resim 1: A. Apikal amputasyondan sonra 3 mm kalınlığında dilimlenmiş rektal yüze dik transvers kesitler. B. Horizontal düzlemde kanser sınırlarını doğru bir şekilde belirlememizi sağlayan büyük blok kesitleri ve tümör sınırlarının mürekkep ile belirlenmesi.

TÜMÖR HARİTASI

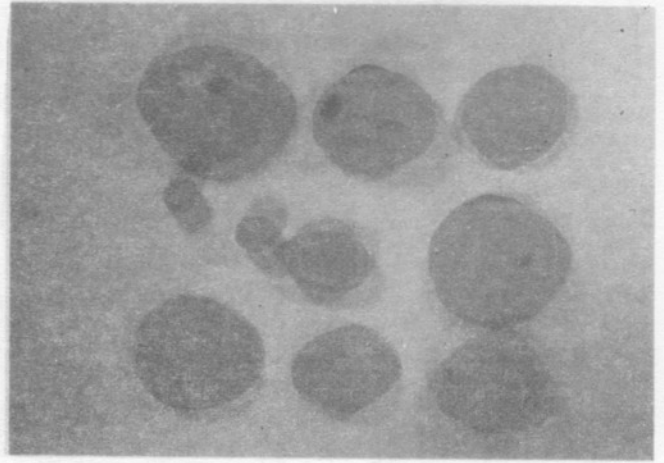
OLGU NO: 2



Resim 2: Tümör haritası; Prostatın apikalinden tabanına doğru 3 mm aralıklarla saptanan tümör alanları ve alan ölçümünde kullandığımız milimetrik asetat.

tümörlü hastalardı. Tüm materyaller önce stanford tekniği ile analiz edildi (2). Çıkarılmasını takiben prostat makroskopik olarak incelendi, tümör sınırları ölçülmeye çalışıldı. Tüm yüzeyleri değişik renklerde mürekkeple boyandı ve bağlı seminal veziküllerle birlikte % 70'lik etil alkol içinde fikse edildi. 12 saatlik fiksasyondan sonra apikal 5 mm'lik distal uç, rektal yüzeye dik tek bir transvers kesi ile ampute edildi. Bu doku daha sonra ilk kesit yüzüne dik, üretra segmentine paralel kesitlerle seri olarak dilimlendi (Resim-1A). Bu kesitler ile materyalin apikal kapsül yüzeyi ve distal kenarı görüntülenmiş oldu. Apikal kesitlerin toplam sayısı prostat büyüklüğüne bağlı olarak 4-8 arasındaydı.

Prostatın kalan esas parçası, apikal uçtan, proksimal uca doğru 3 mm kalınlığında birer atlayan seri kesitlerle büyük kalıplarda bloklandı (Resim-1B). Büyük kalıba da sıg-



Resim 3: Silikon kullanılarak bazı olgularımız için hazırlanmış tümör maketi örnekleri.

mayan dilimler işaretlenip, uygun bir şekilde 2 parça halinde parafine gömüldü. Böylece prostat kapsülünün lateral ve rektal yüzeyine dik planda görüntüler elde edildi. Bu örneklemelerde prostatın büyüklüğüne göre 8 ya da 16 blok hazırlandı.

Tümör volümü iki farklı yöntemle tesbit edildi

A. Milimetrik volüm yöntemi:

Bloklardan 4 mm kalınlığında kesitler alındı ve hematoxylin eosin (HE) ile boyandı. Her bir preparatta prostat kapsül yüzeyi ve kanserin sınırları mürekkeple titizlikle çizildi. Kapsül penetrasyon sahaları ve pozitif kenarlar ayrıca işaretlendi. Daha sonra tümör haritası üzerinde milimetrik asetat ile tümörlü alana karşılık gelen 1 mm²'lik grid sayısı belirlendi (Resim-2). Bulunan değer kesit kalınlığıyla ve prostatik adenokarsinom dokusu için tesbit ettiğimiz büzüşme faktörü (1,4) ile çarpılarak, her bir dilimdeki tümör hacmi hesaplandı. Bu işlem tüm kesitlere uygulanıp total tümör volümü belirlendi. Ayrıca prostat içindeki tümör dokusunun lokalizasyonuna, kapsül ile olan ilişkisine, üretraya yakınlığına, apikal invazyon olup olmadığına, duktus deferens ve seminal vezikül tutulumuna bakıldı.

B. Maket volüm yöntemi:

Milimetrik yöntem ile hazırlanan tümör haritaları, bloklayan kesitler ile karşılaştırılıp, tümör sınırları üç boyutta da yeniden saptandı. Tümör kitlesinin prostat parankimi içindeki konumu ve invazyon şekli tekrar belirlendi. Böylece düzeltilmiş yeni bir tümör haritası çıkarıldı. Bu işlemden sonra takip edilmemiş kesitler de bloklandı. Daha sonra kumpas yardımıyla düzeltilmiş tümör haritasına uygun, tümörün prostat parankimi içindeki tam konumunu ve şeklini yansıtan, silikon tümör maketi hazırlandı (Resim-3). Bu maket, içinde belli bir miktar su bulunan ölçülü cam kaba konarak yükselen su miktarı ölçüldü. Böylece bu miktara uyan gerçek tümör volümü belirlendi.

BULGULAR

Tüm bulgular Tablo-1'de özetlenmiştir. Otuz adet radikal prostatektomi materyalinin 26'sı periferik zondan, 4'ü transsilyonal/santral zondan gelişmiştir. Ortalama tümör hacmi milimetrik yöntemde 6.3 cc maket yönteminde 6.97 cc bulunmuştur.

TABLO 1: 30 ADET RADİKAL PROSTATEKTOMİ MATERYALİNDE HER İKİ YÖNTEM İLE SAPTANAN KANSER VOLÜMLERİ. (VOLÜM-1: MİLİMETRİK YÖNTEM, VOLÜM-2: MAKET YÖNTEMİ. P Z: PERİFERİK ZON, T/C Z: TRANSİSYONAL/SANTRAL ZON)

Olgu No	Lokali-zasyon	Volüm-I (cc)	Volüm-II (cc)	Olgu No	Lokali-zasyon	Volüm-I (cc)	Volüm-II (cc)
1	PZ	10	11.5	16	T/C Z	7.5	9
2	PZ	4.6	4.8	17	PZ	3.2	3.4
3	PZ	10.5	11.4	18	PZ	2.5	3
4	PZ	4.8	6.1	19	PZ	4.3	4.8
5	PZ	5.2	6	20	PZ	3.6	4.2
6	T/C Z	1.8	2	21	PZ	5.6	6.7
7	PZ	6.7	7.3	22	PZ	1.2	1.6
8	T/C Z	2.4	3	23	PZ	7.4	8.3
9	PZ	4.5	5.7	24	PZ	12.8	15
10	PZ	7.4	8	25	T/C Z	6.8	7.4
11	PZ	5.4	6.5	26	PZ	16	18.3
12	PZ	3.8	4.7	27	PZ	7.5	8
13	PZ	1.7	2	28	PZ	12.5	13.6
14	PZ	5.4	6	29	PZ	4.8	5.6
15	PZ	3.5	4.3	30	PZ	13.8	14.5

TARTIŞMA

Radikal prostatektomi ameliyatları başlayalı beri, çıkarılan materyalin değerlendirilmesi ile ilgili pek çok yayın yapılmıştır. Bunların çoğu işin ne kadar zor olduğunu anlatan, kendi metodlarını öneren, değerlendirmede standardizasyonun önemini vurgulayan bildirilerdir (1,6,7). Bazı çalışmalar fazla örneklemeyi gereksiz görse de, eğer tümör volümü, gerçekten önemli prognostik bir göstergese, bizce radikal prostatektomi materyali, apeksinden duktus deferensine kadar her alanı iyi incelenmesi gereken zahmetli bir piyestir.

Olguların çoğunda tümörün sınırlarını, hatta bazen kendisini makroskopik olarak tesbit etmek mümkün olmayabilir. Tümör multipl olabilir. Perforasyon yerini yakalamak zor olabilir. Bu nedenlerle doğru bir değerlendirme için 3 mm aralıklarla tüm prostatin incelenmesi gerekir.

Bazı araştırmacılar tamamen gross incelemeye dayanan örneklemeye yöntemleri ve morfometrik değerlendirmeler önermektedir. Ancak tümörü tanımak için gross kriterler bildirmemektedirler. Hans-Peter ve arkadaşları standart stanfort tekniğine alternatif olarak gross değerlendirmeyi esas alan daha pratik yeni protokoller önermektedir (7).

Scott Hall ve arkadaşları ise evresine ve gross tümör görülüp görülmemesine göre ayrı örneklemeye yöntemleri önermektedirler. Ayrıca kapsül invazyonu için materyalin dış yüzünü tıraşlayarak ve seminal veziküllerin tabanından tek kesit alarak değerlendirme yapmaktadırlar (1).

Milimetrik volüm yönteminde, hatalı ölçüme sebep olacak birçok basamak vardır. Kesit alma esnasında her dilimin 3 mm kalınlığında olmasını sağlamak zordur. Tümörün proksimal ve distal sınırları içeren dilimlerde, tümörün hangi noktada bittiği belirsiz kalmaktadır. Bu yöntemde tümörün 3 mm kalınlığında, yan sınırları keskin köşeli bloklar halinde

seviye değiştirdiği, kabul edilmektedir. Gerçekte böyle bir şey olmadıgından, kıyılarda ihmal edilen, hesaba katılmayan, kısmi volüm kaybına neden olan tümör dokusu kalmaktadır. Ayrıca büzüşme faktörünün her zaman 1.5 olması pratikte mümkün değildir. Tümör grade'nin farklılığı, takipte kullanılan sıvıların konsantrasyonunun günlük değişimi, lam üzerine kesitler alınırken, iyi açılmaması ya da fazla açılması, büzüşme oranını etkileyecektir. Maket volüm yönteminde kesitlerin yarısı ilk mikroskopik tesbitlerden sonra tekrar değerlendirildiğinden, takipten kaynaklanan büzüşmenin sebep olduğu kısmi volüm efekti olmamaktadır. Ayrıca maketin dış yüzü, milimetrik yöntemde kabul edilenden daha çok gerçeğe uygundur. Bazı çalışmalarda % 20'lik bir volüm tahmin

hatasının kabul edilebilir olduğu belirtilmektedir (1). % 20'lik bir hata büyük hacimli olgularda önemli olmayabilir. Ancak üç katagörünün sınır olgularında önemlidir. Nitekim milimetrik volüm yöntemi ile 3.6 cc bulduğumuz bir tümör, maket volüm yöntemi ile 4.2 cc bulunmuştur (olgu no: 20). Bu tür olgularda tümörün 4 cc'nin üzerine çıkması hastayı ikinci risk grubuna soktuğundan, klinisyenin hasta takibindeki davranışını değiştirecektir. Sürviyi etkileyen bu durumda serum prostat spesifik antijen değerleri daha sık kontrol edilecek ve uzak metastazlar açısından daha dikkatli bir gözlem gerekecektir. Ayrıca maket üç boyutlu görüntüsü ile patoloğa, tümörün prostat parankimi içindeki gerçek konumu, invazyon şekli ve penetrasyon alanları hakkında, objektif bir bilgi verecektir.

KAYNAKLAR

- Hall, G.S., Kramer, C.E., Epstein, J.I.: Evaluation of Radical Prostatectomy Specimens: A comparative analysis of sampling methods. The Am. J. Surg. Pathol., 16 (4): 315-324, 1992.
- McNeal, J.E., Villers, A.A., Redvine, E.A., Freiha, F.S., Stamey, T.A.: Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymph node metastasis in Adenocarcinoma of the Prostate. Cancer, 66: 1225-1233, 1990.
- McNeal, J.E.: Prostatic Microcarcinomas in Relation to Cancer Origin and The Evolution to Clinical Cancer, Cancer, 71: 984-991, 1993.
- Mostofi, F.K., Sesterhenn, I.A., Dawis, C.J.: A pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer 71: 906-932, 1993.
- Patrick, C.W., Alan, B.P., Thomas, E.D., Darracott, V.: Campbell's Urology. WB Saunders Co. Philadelphia-Toronto-Sydney-London-, Sixth Edition pp 1161-1175, 1991.
- Epstein, J.I.: Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The Am. J. Surg. Pathol., 14 (7): 626-632, 1990.
- Schmid, H.P., McNeal, J.E.: An abbreviated standard procedure for accurate tumor volume estimation in prostate cancer. The Am. J. Surg. Pathol., 16 (12): 184-191, 1992.
- McNeal, J.E., Villers, A.A., Redvine, E.A., Freiha, F.S., Stamey, T.A.: Capsular penetration in prostate cancer. The Am. J. Surg. Pathol, 14 (3): 240-247, 1990.