

KLİNİĞİMİZDE TANI KONULAN İNSİDENTAL PROSTAT KANSERLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE INCIDENTALLY DIAGNOSED PROSTATIC CARCINOMA CASES

TUNÇ, M., ZİYLAN, O., GÖKÇEBAY, E., ONAT, N., KOÇAK, T.

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Benign prostat hipertrofisi ön tanısıyla uygulanan operasyonlar sonrası patolojik inceleme sırasında saptanan insidental prostat kanserinin klinik olarak selim bir seyir gösterebileceği gibi, hızlı progresyonunun olabileceği de bilinmektedir.

1984-1989 yılları arasında kliniğimizde benign prostat hipertrofisi ön tanısıyla cerrahi girişim uygulanan 743 hastanın kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Bu vakalar arasında %4.4 oranında insidental prostat kanserini saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada prognozun, saptanan tümörün grade'i, hacmi ve hasta yaşıyla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.

Kliniğimizdeki vakaların değerlendirilmesi, tanı, takip ve tedavide gözönünde bulundurulması gerekli noktalar ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

SUMMARY

Incidentally discovered prostatic cancer during the surgical intervention for benign prostatic hypertrophy, can pursue a benign clinical course or it can rapidly progress.

Between 1984-1989, 743 surgical interventions were performed for prostatic hypertrophy in our clinic. 4.4 per cent of these patients undergoing prostatectomy for presumed benign prostatic obstruction has been found to have incidental adenocarcinoma.

The recent studies showed that the progression intervals were related consistently and directly to the initial volume extent, the grade of the tumor, and the age of the patient.

The detailed analysis of the diagnostic pro-

cedures, follow up, and treatment scheme in our series are presented.

GİRİŞ

İnfravezikal obstrüksiyon bulgularıyla incelenerek, benign prostat hipertrofisi ön tanısıyla, cerrahi tedavi uygulanan hastaların patoloji materyallerinin, histopatolojik incelemesinde prostat kanserini saptanması ile "insidental prostat kanserini" tanısı konulur. Söz konusu hastaların operasyon öncesinde yapılan fizik muayenelerinde, biyokimyasal ve radyolojik incelemelerinde kural olarak malign neoplaziyi düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmamaktadır. Aksi takdirde hasta ilk andan itibaren prostat kanserini ön tanısıyla ele alınacaktır. İnsidental prostat kanseri insidansı klinisyen ve histopatoloğun değerlendirmelerindeki yeterlilikle doğrudan ilişkilidir(3).

Benign prostat hipertrofisi ön tanısıyla cerrahi girişim uygulanan hastaların yaklaşık olarak %10'unda insidental prostat kanseri tanısı konulmaktadır(1,2).

İleri yaşlarda saptanan bu hastalığın her hastaya tanıyacağı yaşam süre ve kalitesi aynı yaş grubundaki prostat kanseri tanısı konulmamış olan bireylerin beklenen yaşam sürelerinden farklı mıdır? Hasta yaşının progresyon olasılığının yüksek veya düşük olmasıyla doğrudan ilişkisi var mıdır? İleri yaşta hastalığın tedavisi için uygulanacak invaziv, radikal cerrahi yöntemlerinin mortalite riski tüm hastalar için göze alınmalı mıdır? Hastalığın tanısının konulduğu ilk cerrahi girişimde çıkarılan tümör volümü gerçek tümör kitlesini yansıtmakta mıdır? Hastalığın yaygınlığı ve diferansiyasyon derecesinin kötülüğü prognozu ne kadar etkilemektedir? İlk saptanan lezyonun grade ve evresini belirleyen başka özellikler buluna-

bilir mi? Tüm bu sorular birçok araştırmacı tarafından cevaplandırılmaya çalışılmış ve hastalık karşısında izlenecek tutumun belirlenmesi için çaba sarf edilmiştir.

Son yıllardaki çalışmalar, insidental prostat kanserinin progresyon potansiyelini belirleyebilecek parametrelerin hangileri olduğunun açıklanması yönünde yoğunlaştırılmıştır. Örnek olarak, düşük grade'li ve fokal lezyonlarda hastalığın progresyon olasılığı düşükken, yüksek grade'li ve difüz lezyonlar hastanın beklenen yaşam süresini kısaltmaktadır. Tümörün birbirinden farklı bu iki davranış özelliği, hastayı sadece periyodik kontrollere alarak herhangi bir ek tedavi uygulamakla, radikal cerrahi tedavi uygulanması arasındaki geniş bir tedavi yöntemi spektrumu ile karşı karşıya bırakmaktadır (1,2,3).

Bu çalışmada 1984-1989 yılları arasında kliniğimizde saptanan insidental prostat kanseri vakaları ele alınmış, bu hastaların prognozlarında etkili olduğu düşünülen parametrelerin değerlendirilmesine çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1984-1989 yılları arasında infravezikal obstrüksiyon bulgularıyla başvuran toplam 743 hastaya benign prostat hipertrofisi ön tanısıyla cerrahi girişim uygulanmıştır. Bu cerrahi girişimlerden 502'si TUR-P, 241'i açık prostatektomidir. Prostatektomi uygulanmış olan hastaların hasta-ne kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilmiş, insidental prostat adenokarsinomu tanısı almış olan 36 vaka saptanmıştır (%4.84) (Tablo I). Operasyon öncesinde yapılan fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik incelemelerde prostat kanseri şüphesini doğuracak hiçbir bulgusu olmayan, benign prostat hipertrofisi ön tanısıyla operasyon geçiren, biopsi materyallerinde adenokarsinom saptanan vakalar insidental prostat kanseri olarak değerlendirilmiştir. 36 vakanın 21'inin kontrollere geldiği görülmüş, hastalığın seyri hakkında gerekli olan bilgiler bu hastalardan elde edilebilmiştir (Tablo II).

Tablo I

MATERYAL	
BPH ön tanısıyla yapılan operasyon sayısı (1984-1989)	
TURP	502
Açık operasyon	241
Toplam	743
İnsidental olarak saptanan prostat kanseri	36
İnsidental prostat kanseri insidansı	%4.84
Ortalama takip süresi	2.5 yıl

Tablo II

HASTALARIN YAŞ ORTALAMASI	
Progresyon gösteren hastalarda yaş ortalaması	65
Genel yaş ortalaması	69.9

Hastalığın progresyonunun tespiti için lokal rekürrens ve metastatik yayılım bulguları araştırılmıştır. Bu amaçla preoperatuar ve postoperatuar rektal tuşe, kan alkalin fosfataz, total asit fosfataz, prostatik asit fosfataz, prostat spesifik antijen bulguları karşılaştırılmış, tüm vücut sintigrafisi, akciğer grafisi, İ.V.P. ve bazı hastalarda CAT tetkikleri yapılmıştır. 13 hastada biopsi alınarak lokal yayılım araştırılmıştır. Biopsiler transüretral yolla prostat lojundan alınmış, iki hastada transrektal iğne biopsisi ile kombine edilmiştir.

Histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesinde İ.Ü.T.F. Patoloji A.B.D.'nin raporları esas alınmıştır. Bu raporlarda tümör grade'inin iyi, orta ve kötü diferansiyel şeklinde sınıflandırıldığı tü-

mör volümünün ise görülen karsinom alanı ve incelenen tüm alanların sayısı verilerek tarif edildiği görülmüş, %5'den az olan tümör volümleri fokal, üzerindeki oranlar ise diffüz olarak nitelendirilmiştir.

BULGULAR

İnsidental prostat kanseri tanısı konulan 36 hastanın yaş ortalaması 69.9 (59-84 arası) dur (Tablo II). 36 hastadan 15'inin operasyon sonrasında kontrollere gelmedikleri saptanmış, gönderilen çağrı mektuplarına cevap alınamamıştır. Değerlendirmeye, geriye kalan 21 hasta alınmıştır (Tablo III). Söz konusu 21 hastanın ortalama takip süresi 2,5 yıldır.

Tablo III

TAKİP EDİLEN 21 HASTADA		
Progresyon saptanmayan hasta sayısı		%
Biopsi ile kanıtlanan	13	(61.0)
Diğer	3	(14.3)
Toplam	16	(76.2)
Progresyon saptanan hasta sayısı		
Lokal rekürrens	4	(19.1)
Metastatik	1	(4.7)
Toplam	5	(23.8)

Hastaların önde gelen başvuru yakınmasının pollakiüri, strangüri, noktüri gibi infravezikal obstrüksiyon bulguları olduğu saptanmış, bu yakınmalara zaman zaman enfeksiyonun, urgency gibi detrusör instabilitesini gösteren bulguların, nadir olarak da makroskopik ve mikroskopik hematürinin eşlik ettiği görülmüştür.

Hastaların histopatolojik özellikleri gözden geçirildiğinde; 20 hastada iyi diferansiyel, 15 hastada orta derecede diferansiyel, 1 hastada kötü diferansiyel tümör saptanmış olduğu ve bu lezyonların 26'sının diffüz, 10'unun fokal olduğu görülmektedir (Tablo IV).

Postoperatuar dönemde biopsi uygulanan 14 hastanın 13'ünde rekürrens olmadığı görülmüş, 1'inde lokal rekürrens saptanmıştır. Bir hastada radyolojik ve sintigrafik olarak metastatik yayılım

Tablo IV: Tümör kitlesinin tüm materyalinin %5'inden az olduğu vakalar fokal olarak değerlendirilmiştir.

VAKALARIN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ		
Tümör Diferansiyasyon derecesi	Hasta sayısı	%
İyi	20	(55.6)
Orta	15	(41.7)
Kötü	1	(2.7)
Toplam	36	(100.0)
Tümör volümü		
Diffüz	26	(72.2)
Fokal	10	(27.8)
Toplam	36	(100.0)

Tablo VI

**PROGRESYON GÖSTEREN HASTALARIN
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tümör Diferansiyasyon derecesi	Hasta Sayısı	%
İyi	2	(40.0)
Orta	3	(60.0)
Toplam	5	(100.0)
Tümör volümü		
Diffüz	5	(100.0)
Fokal	0	(0.0)
Toplam	5	(100.0)

Progresyon gösteren 5 hastanın histopatolojik incelemesinde ilk operasyonla alınan materyallerde vakaların 2'sinde iyi, 3'ünde orta derecede diferansiyasyon gösteren tümörlerin varlığı saptanmış, bu lezyonlarda tümörün diffüz olduğu görülmüştür. Fokal tümör saptanan hastaların 6'sının takipte olduğu ve tümör rekürrensini olmadığı bilinmektedir. Diğer 4 vakanın takip bilgileri yetersiz olduğu için ne şekilde gelişim gösterdikleri bilinmemektedir (Tablo VI).

Sonuç olarak, incelenen 21 hastanın 16'sında progresyon olmadığı belirlenmiştir (13'ü biopsiyle kanıtlanmış). 5 hastada ise tümörün rekürrens gösterdiği kabul edilmiştir (%24) (Tablo VII).

Tablo V

**PROGRESYON SAPTANMAYAN HASTALARIN
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tümör Diferansiyasyon derecesi	Hasta sayısı	%
İyi	7	(43.8)
Orta	8	(50.0)
Kötü	1	(6.2)
Toplam	16	(100.0)
Tümör volümü		
Diffüz	10	(62.5)
Fokal	6	(37.5)
Toplam	16	(100.0)

Tablo VII: Histopatolojik özelliklerin prognoza göre değerlendirilmesi

Tümör diferansiyasyon Derecesi	Progresyon Saptanmayan		Progresyon Saptanan		Toplam	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%		
İyi	7	77.7	2	22.3	9	
Orta	8	72.7	3	27.3	11	
Kötü	1	100.0	0	0.0	1	
Toplam	16	76.2	5	23.8	21	(% 100.0)

TARTIŞMA

İnsidental prostat kanseri veya stage A prostat kanserinin progresyon özellikleri, tedavi şeklinin seçimi açısından çok önemlidir. Önerilen tedavi şekilleri yalnızca hastanın izlenmesinden, radikal cerrahi tedavi yöntemlerine kadar değişiklik gösterebilmektedir. Bu spektrum içerisinde seçimin yapılabilmesi de tümörün progresyon şansının ne olduğunun belirlenebilmesine bağlıdır.

Genel olarak, insidental prostat kanserlerinin yavaş gelişim gösterdiği kabul edilmekle beraber, patolojik incelemeyle saptanan tümör grade'inin ve hacminin progresyon üzerine etkili olduğu ortaya çıkmaktadır. Herkes tarafından kabul edilen bir tanımı olmamakla birlikte, düşük grade ve fokal lezyonlar A_1 , yüksek grade ve diffüz lezyonlar ise A_2 olarak adlandırılmaktadır (1). A_2 olarak nitelendirilen lezyonlarda daha agresif tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (1,2,3). İleri yaş grubunda yer alan neoplastik bir hastalığın tedavisi gözönüne alınırsa, progresyonu önceden tahmin etmeye olanak verecek kriterlerin saptanması, minimal invaziv girişimle maksimum yaşam süresinin elde edilmesi şansını sağlayacaktır. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların histopatolojik değerlendirmeleri ve progresyon riskleri ele alındığında, tümör diferansiyasyon derecesi kötüleştikçe progresyon riskinin artmakta olduğu gözlenmekte, fakat vaka sayısının azlığı objektif olarak kesin yorumların yapılmasını güç kılmaktadır. Takip süresinin artmasıyla daha anlamlı sonuçların elde edilmesi mümkün olacaktır. Tümör volümü ile progresyon riski karşılaştırıldığında, progresyon gösteren vakaların hepsinin diffüz tümörler olduğu, yani tümör volümünün %5'in üzerinde olduğu görülmektedir. Fokal olarak belirtilen lezyonların hiçbirinde progresyon saptanmamıştır. İlgili yayınların tümünde lezyonun grade'i ile büyüklüğünün prognozla doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (1,2,3). Yine grade'in lezyonun büyüklüğüyle paralel gittiği dikkati çekmektedir. Grade saptamasında Gleason kriterleri esas alınarak 10 diferansiyasyon derecesi kullanılmaktadır. Lezyonun büyüklüğü ise, tüm materyalin % fraksiyonu olarak verilmektedir. Bu kriterlerle A_1 ve A_2 evreleri tanımlanmaya çalışılmış, fakat herkes tarafından kabul edilen net ayrımlar belirlenememiştir. A_1 evresi için; 3 veya

daha az karsinom odağı, 5 veya daha az odak, materyalin %5'inden azının karsinom özelliği göstermesi, prostatın sadece bir kadranının tutulumu ve iyi diferansiyasyon gibi tanımlar kullanılmaktadır. Genelde kabul gören A_1 evresi tanımı, diferansiyasyonu Gleason grade 4'den aşağıda ve volümü %5'in altında olan tümörler için kullanılmaktadır (1,2,3). Bruce tarafından yapılan bir çalışmada 232 hasta retrospektif olarak incelenmiş, progresyon olasılığı tümörün grade'i, volümü ve hasta yaşıyla karşılaştırılmış, risk grupları her yaş grubunda 5 ve 10 yıllık sürviler ele alınarak tanımlanmıştır (2). Tedavi amacının tümörsüz yaşamın %90 üzerinde gerçekleştirilebilmesi, diğer bir deyişle progresyon şansının 0.1'in altına inmesi olduğu öngörülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, Gleason grade IV ve tümör volümünün %5 üzerinde olması halinde 60-69 yaş grubunda 5 yıllık sürvinin belirgin olarak düştüğü dikkati çekmektedir. 10 yıllık sürvide ise, bu prognoz ancak %1'in altındaki volüm ve Gleason IV'le tanımlanan fokal lezyonlarda olmaktadır. Yine 70-75 yaşları arasında 0.1'in altındaki progresyon olasılığı, ancak fokal lezyonlarda sağlanabilmektedir.

Barnes ve Wilson yaptıkları çalışmalarda hastalığın genç yaş grubunda daha sık progresyon gösterdiğini ve beklenen yaşam süresinin ileri yaş gruplarına göre daha düşük olduğunu vurgulamışlardır (4,5). Diğer bir çalışmada ise, ileri yaşlarda hastalığın genç yaş grubuna göre daha kötü seyrettiği, bu durumun da ilerleyen yaşla immünitinin zayıflamasına bağlanabileceği öne sürülmüştür (2). Çalışmamızın sonuçları gözden geçirilirse, progresyon gösteren hastaların yaş ortalaması olan 65'in genel yaş ortalaması 69.9 dan belirgin şekilde düşük olduğu, bu durumun erken yaş grubunda prognozun daha kötü olduğu tezini destekler nitelikte bulunduğu dikkati çekmektedir.

Tümörün prognozunun kötülüğüne işaret eden yukarıdaki özellikler saptandığında veya lokal rekürrens histolojik olarak kanıtlandığında, her hasta için kendi şartlarına göre radyoterapi, radikal prostatektomi gibi invaziv tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir. Progresyon gösteren hastalarımızdan metastatik yayılımı olanına hormonal tedavi başlanmış, lokal progresyonu biopsi ile desteklenmiş iki hastamıza radikal prostatektomi önerilmiş, ancak hastaların kabul etmemesi nedeniyle uygulanamamıştır. Lokal progresyon düşü-

nülen iki hastanın ise biopsileri henüz sonuçlanmamıştır. Düşük progresyon özellikleri ile A₁ olarak değerlendirilen tümörler periyodik kontrollerle takip edilmektedir. Bu takip sırasında rekürrens görülen, evre ilerlemesi saptanan hastalara radikal tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir.

Olumlu prognostik verilerle takibe alınan fokal lezyonlarının takipleri 3'er ay ara ile yapılmalı, bu kontrollerde, rektal muayene, kan biyokimyası, enzimler ve prostat spesifik antijen bakılmalıdır. Altı aylık aralarla sintigrafik tetkik, en fazla bir yıllık aralarla ürografi ile değerlendirme yapılmalıdır. Yine ilk yıl içerisinde ilk operasyondan 1 ay ve 6 ay sonra transüretal yolla alınacak biopsilerle lokal rekürrens veya rezidüel tümörün araştırılması takipte önemli görülmektedir. İnsidental prostat kanseri takibinde transüretal rezeksiyonun, iğne biopsisine üstün olduğu öne sürülmektedir(3).

SONUÇ

İnsidental prostat kanseri saptanan hastalar, tanının konulduğu operasyondan sonra mutlaka değerlendirilmeli takipten çıkarılmamalıdır.

Diffüz olarak prostatı tutan lezyonlarda progresyon riski yüksek bulunmuştur.

Tümör diferansiyasyon derecesi ele alındığında çalışma verileri literatür bulgularını, volümde olduğu kadar kuvvetle desteklememektedir. Bununla beraber izleme süresinin kısalığı ve hasta sayısının kısıtlılığı düşünülürse, diferansiyasyon derecesinin kötülüğünün progresyon riskini arttırdığı eldeki verilerle anlamlı sayılabilir.

Sözü geçen histopatolojik verilerle progresyon riski taşıyan hastaların ayırılması, hastalığın tespit edildiği anda her hasta için izlenmesi gerekli yolun ortaya konulmasında önem taşır.

Progresyon riski taşımayan hastalar belirle-nerek (A₁), periyodik kontrollere alınmalıdır.

Progresyon riski taşıyan hastalar (A₂) için radikal tedavi yöntemleri planlanmalıdır.

Hasta kliniğe başvurduğunda klinisyen tarafından fizik muayene, çeşitli laboratuvar ve radyolojik yöntemlerle tetkik edilmekte, malign hastalıktan şüphe edilmeden infravezikal obstrüksiyonu ortadan kaldırmaya yönelik cerrahi girişim uygulanmaktadır. Bu noktada klinisyenin değerlendirmesindeki yeterlilik insidental prostat kanserinin insidansını etkilemektedir. Fizik muayenedeki en küçük malignite şüphesi hastalığın tanımını insidentalden açık prostat kanserine çevirmektedir ki, bu durumda hastalık artık A evresinde ele alınamaz. Histopatolojik incelemedeki yeterlilik ise, insidental prostat kanseri insidansını aynı şekilde etkilemekte, ek olarak tedavi şeklinin seçimi için çok önemli ip uçları vermektedir. Histopatolojik incelemede verilen grade ve tümör volümünün saptanması, tanı konulduktan sonra klinisyenin tutumunu belirleyebilmesi için çok değerli verilerdir. Bu veriler ışığında izlenecek yolla, tedavi görmesi gereken hastalar için vakit kaybetmeden etkili tedavi yöntemleri uygulamaya konulacak, progresyon riski az olan hastalar ise ayrılarak, invaziv tedavi yöntemlerinin mortalite ve morbidite risklerinden uzak tutulmuş olacaklardır.

KAYNAKLAR

- 1- Peter R. Carroll, et al.: Incidental carcinoma of the prostate: Significance of staging transurethral resection. *J.Urol* 133:811-814, 1985
- 2- Bruce A.Lowe, Margaret B.Listrom: Incidental carcinoma of the prostate: An analysis of the predictors of progression. *J.Urol.*, 140: 1340-1344,1988
- 3- C.M.Goodman,A.Busuttil,G.D.Chisholm: Age and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *British J.Urol.*, 62:576-580,1988
- 4- Barnes,R., Hardley,H., Axford,C. et al.: Conservative treatment of early carcinoma of the prostate. Comparison of patients less than 70 with those over 70 year of age. *Urology*, 14:359-362,1979
- 5- Epidemiology Of Adenocarcinoma Of The Prostate. In Adenocarcinoma Of The Prostate, ed. Bruce,A., W., And Trachtenberg, J. Chapter 1, pp. 2-28. Berlin Springer Verlag.
- 6- Diagnosis And Staging Of Prostatic Cancer. In Diagnosis And Management Of Genitourinary Cancer, ed. Donald G.Skinner, pp.405-417, W.B.Saunders Company, 1988.
- 7- Treatment Of Prostatic Carcinoma. In Campbell's Urology,pp. 1491-1520, W.B.Saunders Company,1986.