



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

(T. Urol. Derg.)

Cilt : V, 3, s : 133-140 1979

RAPOR : II/5

PROSTAT KANSERİ

Dr. Fevzi MACİT (*)

Epidemiyoloji :

Prostat kanseri yaşlı erkeklerde sık görülen bir hastalıktır. Elli yaşından sonra yaşın ilerlemesine paralel olarak hastalık ensidensi çok yükselmektedir. Akciğer kanserinden sonra erkeklerde ikinci sırayı ve bütün insanlarda akciğer ve gastrointestinal sistem malign tümörlerinden sonra üçüncü sırayı alır. A.B.D.'de senede ellidört bin yeni vaka teşhis edilmekte ve 18.000 erkek hastanın ölümüne yol açmaktadır. Bu rakam erkeklerde görülen kanser mortalitesinin % 10 unu meydana getirir. İngiltere'de klinik olarak manifest vakaların oranı 100.000 de 16 dir. Bu 50 yaşın üzerindeki erkeklerde görülen bütün kanser mortalitesinin % 7-8 ini teşkil eder. Başka sebeplerden ölen vakaların otopsisinde ve prostatektomilerden sonraki histolojik tetkiklerde bu oran çok daha yüksektir. Değişik kaynaklara göre klinik ve histolojik olarak tesbit edilen toplam oran % 30 ile 40 arasında değişmektedir.

Erkekler arasındaki bu yüksek dağılım yaş, ırk, endokrin sistem, çevresel etkiler, vs. gibi intrinsek ve ekstrinsek faktörlere bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Saydığımız bu risk faktörlerinin etkileri nasıl ve ne kadardır bilinmediği gibi bunlara karşı işleyen protektif mekanizmaların işleyişi ve koruyuculuğu hakkında da fazla bir bilgimiz yoktur.

Etyoloji :

Tümör etyolojisinde birçok ajan guruplarının karsinojen veya kokarsinojen etkileri bilinmektedir. Bunlar, intrinsik (genetik ve hormonal), ekstrinsik (kimyasal ve viral) faktörlerdir. Bu ajanların etkileri yaş, seks, mes-

(*) İst. Üniv. İst. Tıp Fak. Üroloji Kürsüsü.

leki uğraşlar, coğrafik bölge ve sosyal ortam gibi iç ve dış faktörlere bağlı olarak değişir.

Prostat epidemiyolojisinde ileri sürülen bazı risk faktörlerinin yukarıdaki ajanlara uygun olarak etyolojik bazı hipotezleri düşündürmektedir. Buna rağmen yapılan sayısız çalışmalar birbirine zıt neticeler ortaya koymaktadır.

Tek kelime ile tümör etyolojisi halen karanlıktır. Prostat kanserinininki ise daha da karanlıktır. İleri sürülen hipotezler aşağıda kısaca izah edilmiştir. Bunlar :

Genetik Hipotez : Prostat kanserinin beyazlara nazaran zencilerde fazla görülmesi, Uzak Doğulularda ve Musevilerde diğer ırklardan daha az rastlanması prostat kanseri etyolojisinde genetik bir mekanizmayı düşündürmektedir. Birçok ailede prostat kanserinin sıklıkla rastlanması da genetik faktörü düşündürecek kadar anlamlıdır. Bununla beraber siyahlar ve göçmen Asyalılar arasındaki oranın yakın zamanda belirgin bir şekilde değişmesi genetik faktörlerin primer faktör olarak rol oynadığı görüşünü çürütür mahiyettedir. Genetik ve çevre faktörlerinin beraberce rolü olabileceği kabul edilmektedir. Benzer genlere sahip aile bireylerinin aynı ortam faktörlerine maruz kalmaları aileye insidens sıklığını izah edebilir.

Hormonal Hipotez : Prostat kanseri etyolojisinde hormonal etki en fazla destek bulan faktördür. Eunukoitlerde ve endojen olarak kan östrojen seviyesi yüksek olan sirozlularda prostat kanserine rastlanmaz. Yine bunlarda kontrol vakalara nazaran androjen seviyesinin düşük östrojenlerin ise nisbeten yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Bütün bu saydıklarımızdan daha belirgin olarak prostat kanseri tedavisinde kullandığımız östrojenin ve testislerin alınmasının hem kanserin kendisine hem de metastazları üzerine olan regresif ve inaktive edici etkisini her ürolog deneyimleri ile bilmektedir. Etki mekanizması karanlıktır.

Seksüel münasebetle geçebilecek bir virüs düşüncesi ile infeksiöz hipotez, kadmium ve bileşimlerin maruz kalanlarda fazla görülmesi ise kimyasal hipotezlerin ileri sürülmesine yol açmıştır.

Bütün bu etyolojik faktörler organın bütün hücrelerine aynı etkiyi yaptığı halde kanserleşme bir veya birkaç hücrenin teşkil ettiği, mikroskopik bir veya birkaç sahada başlamaktadır. Bir veya birkaç hücrenin bu genel faktörlerden etkilenmesi geriye kalan büyük çoğunluğun zarar görmemesi lokal faktörleri de düşündürmektedir. Fokal fibrozisle beraber olan atrofi ve bunu takiben gelişen prekanseröz hiperplazi lokal faktör olarak düşünülmektedir.

Patoloji :

Prostatın az rastlanan melanoma, myosarkoma, değişici epitel hücreli kanser gibi primer tümörleri konu dışı bırakılırsa adenokarsinoma büyük çoğunluğu teşkil eder. Esas konumuzu da bu tipi teşkil eder. Çıplak gözle

ve mikroskopik olarak bütün prostat kanserleri birbirlerine benzerler fakat biyolojik olarak yani hastadan hastaya değişiklik gösterirler. Bu tabaketteki hastalık değil hasta vardır anlayışımıza uymaktadır. Bu gerçek karşısında kanserleri iki ana gruba ayırabiliriz : Aktif veya klinik olarak aşikâr kanserler, Latent veya klinik bulgu vermeyen kanserler. Aktif kanserlere yüzbinde 16 kişide rastlanır (İngiltere’de). Tümöre bağlı erkek ölümlerinin % 7-8 ini teşkil eder. Latent kanserli oranı ise çok yüksektir. Diğer sebeplerden ölen kişilerin ve prostat hipertrofisi nedeniyle prostatektomi yapılanların prostatlarının histolojik tetkikinde bu histolojik kanser oranı çok yüksek bulunur. 50 yaşın üstündeki erkeklerin en az % 30 unda böyle lezyonlara rastlamak olasıdır. Bu tip kanserleri aktif kanserlerden histolojik olarak ayırdetmek mümkün olmadığı halde ne klinik bulgu verirler nede hastanın ölümüne sebep olurlar. Bunlar latent veya gecikmiş kanserlerdir. Büyüme hızları gayet yavaştır. Histolojik kanser sadece prostat dokusuna has değildir. Benzer kanserlere Akciğer, Sürrenal, Tyroid ve Gastrointestinal sistemde sıkça rastlanır. Bir kısım hastada tümör süratle yayılıp kısa zamanda ölüme sebebiyet verdiği halde yaşlı erkeklerin büyük bir kısmında latent kalmaktadır. Tümörü kontrol altında tutan mekanizma nedir bilinmemektedir. Bazı otörlerin görüşüne göre tümör kritik bir büyüklüğe gelmeden yayılma göstermemektedir. Bu kritik kitle ise 1-1,5 cm. lik büyüklüktür. Bu büyüklüğü aşan kanser kontrolden çıkmakta süratle büyüyüp prostatı ve yakın dokuları istilâ etmekte, yakın ve uzak metastazlarını yapmaktadır.

Histolojik Grading :

Klinik olarak aşikâr olan ve aynı evreyi gösteren tedavi altındaki vak’alarda da kanser değişik davranışlar göstermektedir. Bir kısım hastada kanser teşhisinin konulmasından kısa bir zaman sonra çok süratli yayılım göstererek adeta göz açıp kapayıncaya kadar kişinin ölümüne sebebiyet vermektedir. Bir kısım hasta ise uzun bir yaşam sürecinden sonra başka bir sebepten ölmektedir. Kısaca bu manifest kanserlerin bir kısmı süratli bir klinik seyir göstermekte, bir kısmı ise oldukça yavaş seyretmektedir. Tedavi ve klinik evre parametreleri aynı olan fakat değişik davranış gösteren bu kanserlerin histolojik yapıları önemli bir faktördür.

Dikkatimizi prostat kanseri üzerinde topladığımız zaman bu tip kanserlerin malignite derecesini tayin eden ve herkesçe kabul edilen evrensel bir metodun bulunmamış olduğu görülmektedir. Tümör diferansiasyonu prognozu etkileyip etkilemediği sorunu akla getirir. Bu soruya karşılık prostat kanserinin histolojik sınıflandırılması yapılmıştır. Bir kısım araştırmacılar histolojik yapının prostat kanserinin prognozunu yakından etkilediğine inandığı halde bir kısmı inanmamakta ve bir kısmı da şüphe ile karşılaşmaktadır. Kriterlerin çoğu malign glandların yapısı ve dağılımına veya tümör hücrelerinin anaplazi derecesini tayin eden metotlara dayanmaktadır. Prostat kanseri tek histolojik kesitte hatta tek mikroskop sahasında

bile değişik diferansiasyon dereceleri ve yapı farkları gösterir. Bu kadar değişken bir morfolojik yapının bir noktasına bakıp karar vermek gerçeğe uymamaktadır. İğne biopsisi veya T.U.R. ile çıkarılan küçük parçalara bakarak tayin edilen diferansiasyon gerçeği yansıtmaya yetmemektedir. **Gleason**'un yaptığı karışık ayırımları bir tarafa bırakırsak **Mostofi**'nin ortaya koyduğu görüş, glandların kompozisyonunun değerlendirilmesi tek tek hücre yapısı ve stromayı değerlendirmeye dayanmaktadır. Anaplaziyi, hücrelerdeki değişiklikleri bir cetvele işliyerek tayin etmekte, diferansiasyonu ise hücrelerin gland meydana getirme meyillerini normal prostat glandları ile karşılaştırarak ortaya koymaktadır. **Salsstein** ve **McLaughlin** çalışmalarında diferansiasyon ve anaplazi dereceleri ile pelvis lenf nodüllerinin tutulmasını araştırmışlardır. Diferansiye tümörlerin % 20 nisbetinde, diferansiye olmamışların ise % 56 nisbetinde lenf nodülüne yayıldığını kaydetmektedir. Aynı sistemin anaplaziye uygulanmasında Grade I % 22, Grade II % 36, Grade III % 60 gibi bir oran bulunmuştur. **Mc.Neal** prostat kanseri araştırmasına başka bir yaklaşım kullanmaktadır. Burada prostat kanserinin strüktürü esas alınmaktadır. **Mc.Neal**'e göre adenokarsinomalar medullo alveolar, tubulo-skiröz ve mikst şekillerinden birine girerler. **Mc.Neal** metodunu kullanan **Epstein** ve **Fatti** 146 vakayı 5 senelik sürülerine göre araştırmışlardır. Bu vakalarda kanser hücrelerindeki sitoplazma sınırlarının belirgin olup olmadığını araştırmışlardır. Bu bulgunun bir dereceye kadar diferansiasyon derecesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Nitekim medullo alveolar tiplerdeki hücrelerde sitoplazmik sınırın belirgin olduğunu tubulo skiröz tiplerde daha az belirgin olduğunu tesbit etmişlerdir. Belirgin sitoplazmik sınırlı kanserlerde 5 senelik yaşama oranı % 44, belirsiz sınırlı kanserlerde bu oran % 21, mikst gurupta ise % 46 kadardır. Lenfositler infiltrasyonun olup olmadığının da prognozda rolü olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır. Bugün önemli sorulardan birisi de tümörün diferansiasyon derecesi, onun intrensik bir karakteristiği midir veya tümör kitlesi büyüdükçe diferansiasyon bozulmakta mıdır sorusudur. **Mc.Neal** ikinci postula inanmakta ve tümör kitlesi ne kadar büyükse kötü diferansiasyona olan meyili de o kadar artmakta olduğunu göstermiştir. **Scott** ve arkadaşlarına göre kötü diferansiye olmuş lezyonların oranı tümörün büyüklüğü ile artmaktadır. Tam tersi küçük tümörlerde diferansiasyonun çok iyi olduğu da bir gerçektir. Gaeta stage D de olan 377 vakalık bir prostat Ca. serisinde % 60 oranında kötü diferansiasyon tesbit etmiştir. Aynı grading kriterlerini kullanarak her stage'de toplam 233 vakada kötü diferansiasyon oranını % 36 olarak tesbit etmiştir. Yukarıda saydığımız değişik yaklaşımlara rağmen prostat kanseri teşhisi pratikte herhangi bir histolojik grade belirtilmeden yapılmaktadır. Ancak iyi, orta ve kötü diferansiasyon tabirleri kullanılmaktadır. Çünkü verilen histolojik kriterleri pratikte ve her merkezde kullanabilmek imkânsızdır. Üstelik herkesçe kabul edilmiş evrensel kriterler de mevcut değildir. Bütün bu karışıklık prostat kanserinin hücre biyolojisinin temelini iyi bilinmesi orijini ve habercilerinin hâlâ karanlık olmasından ileri gelmektedir.

Sonuç olarak herkesçe kabul edilebilir bir sistemin bulunabilmesi için çok gayret gerekmektedir. Yukarıda saydıklarımız sadece bazı merkezlerde araştırma ortamında yapılabilen tariflerdir. Sistemin kullanılabilir olması için her hastanede kolayca yapılabilen ışık mikroskobu seviyesinde basit boyamalarla tespit edilebilen histolojik bir grading olmalıdır. Tedaviden önce tespit edilebilmeli ve buna göre tedavi planı yapılabilmelidir.

Kanserin Yayılması :

Prostat kanseri prostat glandında oturup kalmaz. Az aktif tipleri genellikle mukavemeti az olan uretra ve glandın merkezine doğru yayılırlar. Çok aktif tipler ise kapsül içine perivezikal dokulara yayılır ve buradan metastazlarını yaparlar, prostat kanseri bazan ufak bir nodül halinde kalıp ciddi metastazlarla da yapabilirler (Occult Ca.).

I — Perineural mesafelere yayılma : Kanserın yayılması en erken perineural mesafeler yoluyla olmaktadır. Bu mesafeler uzun zaman lenfatik yollar şeklinde düşünülmüş ve buralara olan tümör yayılması prognoz için kötü bir işaret sayılmıştır. Bu mesafeler lenfatik yol olarak düşünülmemekte ve prognoz için kötü bir işaret olarak kabul edilmemektedir.

II — Kapsülün istilasası : Kapsülün invazyonu kısa zamanda meydana gelir. Çok daha ciddi bir işaret olan kapsüle penetrasyon daha geç devrede meydana gelir.

III — Lenf bezlerinin tutulması : Kanserın regional lenf nodüllerine yayılması kaidedir. Nodül istilasının sıklığı ve zamanını başlangıçta tayin etmek zordur. **Arduino** ve **Gluckman**, stage I, II dönemindeki prostat kanserlerinin bu oranın % 82 olduğunu ileri sürmüşlerdir. **Murphy**'nin verdiği rakamlar ise aşağıdaki şemada gösterilmiştir (Tablo: I).

(Stage)	(Pozitif L. Nod.)
A - 1	% 0
A - 2	% 20
B - 1	% 15
B - 2	% 35
C - 1	% 50
C - 2	% 85

TABLO : I — Lenf Nodülü metastazların sıklığı

IV — Kan yoluyla yayılma : Histolojik tetkikler prostat glandında çok sayıda kan kapilleri mevcudiyetini ortaya koymuştur. Bunlar kadar fazla olmamakla beraber prostatın lenf yollarından da zengin olduğu ortaya konmuştur. Her ikisi beraber bulunurlar. Bu sebepten birkaç derin kapillere açılma ihtimali çok yüksek olmakla beraber bütün yayılmalar kan yoluyla

olmamaktadır. Prostat kanseri ilk metastazlarını femur başı, pelvis kemikleri, lomber vertebra lar gibi yakınındaki kemiklere yapmaktadır. Bu sadece Batson veni yolu ile değil, aynı zamanda paralel lenfatik sistemle de olmaktadır. Sistemik hematojen yayılması da düşünülenden çok fazladır. **Coutts** ve arkadaşları orşiektomi yaptıkları 5 vak'anın 4 tanesinde, yine bir başka vakada TUR esnasında periferik kan tetkiklerinde kanser hücreleri tespit etmişlerdir. Bu şekilde metastazları ise en çok kostalar, torasik vertebra lar, kafatası, akciğerlerde görülmekle beraber meme, testisler hatta penise olmak üzere bütün organlara yayılması mümkündür. Konvansiyonel radyolojik tetkiklerde: Kemik metastazları kemiğin korteks veya trabekülasyonunu harabeden büyük boyutlara vardığı zaman teşhis edilebilecek radyolojik bulgu verebilmektedir. Halbuki sintilasyon ve gama ışınları ile çok daha küçük metastazlar teşhis edilebilir. **Alyea** ve **Rundles** 32 erken vakalık bir seride kemik iliği biopsisi yolu ile % 56 oranında occult kemik iliği metastazı tespit etmiştir. Görülüyor ki teknoloji ilerledikçe metastazların düşünülenden daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır. Bütün bu bulgular erken evre hakkındaki ölçülerimizi zorlamakta, erken vaka kavramımızı daraltıp biz ürologları zor durumda bırakmaktadır.

Klinik :

Semptomlar: Bu hastaların büyük bir kısmı infravesikal obstrüksiyon semptomları, bir kısmı da uzak metastaz şikâyetleri ile hekime başvururlar. **Carriere**'in 525 vakalık serisinde 62 vakanın ilk şikâyetleri uzak metastazlara aittir. Hastaların büyük bir kısmı dysurie, pollakurie, nicturie, idrar projeksiyonunun ve kalibrinin azalması ve damlalar halinde idrar yapmak gibi klasik prostatizm semptomları ile doktora başvururlar. Bazıları da akut retansiyonla gelirler Bu semptomlar kanserlilerde adenomlulara nazaran daha süratle gelişir, ve hipertrofinin tipik semptomlarından bazıları eksik olabilir. % 13 civarında görülen hematüri oranı prostat hipertrofisinde görülenden azdır.

Kanserin lokal yayılması mesanede ve perinede ağrıya sebep olabilir. Konstipasyon genellikle tümör kitlesinin rektuma baskısı neticesi gelişir. Nadiren pubo-coccigeal ligamanın infiltrasyonu rektumu çevreleyip konstipasyona, daha ileri devrede barsak tıkanmasına yol açabilir. Pelvik lenfatik ve damarların tutulması neticesi alt akstremitelerde ödeme yol açarlar. İnfiltrasyon bir veya her iki ureteri bloke edebilir. Bu olay iki taraflı supravesikal obstrüksiyona yol açar ve neticede üremi gelişir. Kan yolu ile meydana gelen uzak metastazlarda çok değişik semptomlar meydana gelir. Bel ağrısı, bacaklardaki siyataljik ağrılar, en çok görülen semptomlardır. Bazen iskelet sistemindeki büyük metastazlar hiç bir semptom vermezler. Günün birinde parapleji veya patolojik fraktür ile kendilerini gösterirler. Anemi kemik iliğinin tümör ile istilası sonucu ortaya çıkar. Bazen de üremi mevcudiyeti ile şiddetlenir Her zaman rastlanmayan atipik nörolojik şikâyetler karsinomatöz nöropatiye bağlı olabilir.

Klinik Evrelendirme :

Yaygın tümörlerin tedavilerinden önce gerçek bir evrelendirmenin yapılmasında zaruret vardır. **Whitmore, Jewett** ve **Prout**'dan modifiye edilen klinik evrelendirmeyi gösteren tablo aşağıdadır (Tablo: II).

TABLO : II — Prostat kanserinin klinik evrelendirilmesi

TESADÜFİ

- A-1. Fokal ve iyi diferansiye.
- A-2. Yaygın veya diferansiye olmamış

BÖLGESEL

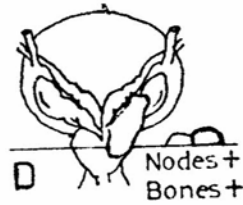
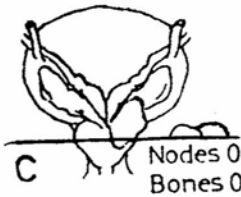
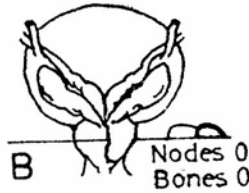
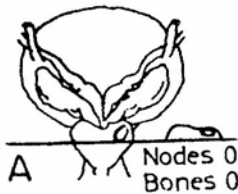
- C-1. 70 gr. dan az.
- C-2. 70 gr. dan fazla veya mesane boynu, trigon, seminal vesiküllerin tutulması.

SINIRLI

- B-1. Bir lobda, 1,5 cm den az
- B-2. Birden fazla lobda veya 1,5 cm den fazla.

İLERLEMİŞ

- D-1. Mesane, ureterler rektum veya i. comm, altındaki len nod. de tutulma.
- D-2. i. comm. üzerinde tutulma veya uzak metastaz.



Stage A (Tesadüfî) : Kanser klinik olarak tesbit edilemez. Bu tip kanser prostat hipertrofinde çıkarılan adenomlardan ve T.U.R. ile elde edilen materyelin histolojik tetkiki ile tesadüfen teşhis edilir. A-1 tipi lezyonlar sadece izole bir mikroskop sahasında iyi diferansiye olmuş küçük bir adeno karsinoma sahasıdır. Tümör bundan daha fazla yayılmış ise bu A-2 dir. Kanser primer lezyonu teşhis edilemeyecek kadar küçük ise ve ancak metastazları ile klinik belirti veriyorsa bu occult Ca olarak isimlendirilir.

Stage B (Sınırlı) : Prostatın stage B kanseri kapsül içinde ufak bir nodül şeklinde palpe edilir. B-1 tipi lezyonlar tek bir lobda 1,5 cm. den daha küçük sert bir nodül şeklinde hissedilirler. 1,5 cm. den büyük veya

prostatın her iki lobunu tutan lezyonlar ise stage B-2 yi teşkil ederler.

Stage - C : Prostatın stage C kanserleri bütün prostat kapsülüne yayılmış fakat periprostatik bölgede lokalize olmuş tümörlerdir. Stage C-1, 70 gr. dan az tümörler için kullanılır. Tümör 70 gr. dan daha büyük ise veya mesane boynunu, trigonu seminal vezikülleri aşıkâr bir şekilde tutmuşsa Stage C-2 ile ifade edilir.

Stage D (İlerlemiş) : Bu gurup da Stage D-1 ve Stage D-2 olarak iki guruba ayrılırlar. Stage D-1 de nisbeten az yayılmış, sadece mesaneyi, üreterleri ve rektumu tutan, mesane yanlarından pelvis duvarlarına enfiltre olan İliaca Communisin altında metastaz yapan kanserler için kullanılır. İliaca Communis çevresindeki ve üstündeki lenf nodülleri tutulmuşsa veya pelvis dışında uzak metastazları mevcutsa bu tür kanserler Stage D-2 ile gösterilir.