

# Lokalize prostat kanserinde yakın izlem için ideal hasta tanımı ve yakın izlem çalışmalarının klinik uygulamayı etkileyen sonuçları

## Defining the ideal patient for active surveillance in localized prostate cancer and the impact of active surveillance studies on clinical practice

Dr. Ayhan Dirim, Dr. Hakan Özkardeş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Aktif izlem, düşük riskli prostat kanseri olgularında küratif tedavi seçeneğinin, tedavi şansını kaybettirmeden ertelenmesi olarak tanımlanabilir. Aktif izlemin başarısında en belirleyici faktör uygun hasta seçiminin yapılmış olmasıdır. Ancak uygun hastaların nasıl seçileceği, takiplerin hangi yöntemlerle yapılacağı ya da takip sırasında hangi olguların daha yüksek riskli gruba geçtiğine karar vererek, ertelenmiş tedavinin kür şansını yitirmeden başlaması konularında ortak bir görüş ve protokol bulunmamaktadır. Aktif izlem çalışmaları çoğunlukla retrospektif olmaları, hasta serilerinin kısıtlılığı ve birbirinden farklı dahil etme ölçütleri içermesi gibi dezavantajlara sahiptir. Bir başka sorun da ortalama takip sürelerinin kısa olması nedeniyle aktif izlemin uzun dönemdeki risk ve sonuçlarının kestirilmesindeki güçlüğüdür. Aktif izlem protokollerinde kanser spesifik sağkalım oranları %100'e yakın olarak bildirilmektedir. Ancak takiplerde yaklaşık 3 olgudan biri daha yüksek risk grubuna geçiş nedeniyle küratif tedavi gerektirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Aktif izlem; lokalize prostat kanseri; klinik önemsiz prostat kanseri; tedavi

### ABSTRACT

Active surveillance can be defined as postponing curative treatment without missing cure chance in low-risk prostate cancer cases. Success of active surveillance mainly depends on appropriate patient selection. However, neither a consensus nor a protocol exists for ideal patient selection, methods of follow-up or criteria of switching into definitive treatment before losing chance of cure. Active surveillance studies unfortunately bear the disadvantages of being retrospective, limited number of cases and variability of inclusion criteria. In addition, relative shortness of mean follow-up times hinder prediction of long-term risks and outcome of active surveillance. Cancer specific survival rates in several active surveillance series have been reported to be nearly 100%. However, one in every three cases has been switched into definitive treatment during follow-up.

**Key words:** Active surveillance; localized prostate cancer; clinically insignificant prostate cancer; treatment

İletişim (✉): hozkardes@superonline.com

Lokalize prostat kanserinde (T1-2N0M0) tedavi seçenekleri izlem, radikal prostatektomi (RP), eksternal radyoterapi (RT), brakiterapi, kriyoterapi, yüksek yoğunluklu hedeflenmiş ultrason (HIFU) ve hormonoterapi olarak sıralanabilir. İzlem grubu, gözleyerek bekleme (*watchful waiting*) ve aktif izlem (*active surveillance*) şeklinde adlandırılan birbirinden tamamen farklı iki izlem seçeneğinden oluşmaktadır. Aktif izlem, düşük riskli prostat kanseri olgularında küratif tedavi seçeneğinin tedavi şansını kaybettirmeden ertelenmesi olarak tanımlanabilir (1). Diğer bir ifadeyle halen lokalize hastalıkta standart tedavi olarak kabul edilen aktif tedavilere bağlı komplikasyon ve risklerden kaçınmak adına, gerekmedikçe fazladan tedavinin verilmemesidir. Önemli bir nokta da, olguların belki de asla definitif bir tedavi gerektirmeyebileceği, dolayısıyla yalnızca olası bir definitif tedaviden bahsedilebileceği gerçeğidir. Gözleyerek bekleme ise prostat kanseri

tanısı konan olgularda kanserin klinik önemsiz olup olmadığını dikate almadan semptomatik progresyon oluncaya dek tedavinin geciktirilmesidir. İki izlem yöntemi arasındaki temel farklılıklar tedavinin amacı ve yaşam beklentisi temelinde belirginleşmektedir. Aktif izlemin amacı küratif iken, diğerinde hormonal palyasyondur. Diğer taraftan, aktif izleminde yaşa özgü yaşam beklentisi, kansere özgü yaşam beklentisinden daha uzun iken, gözleyerek bekleme durumunda tam tersidir.

Teknoloji ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere karşın gerek RP ve RT gibi aktif tedavi yöntemlerinin, gerekse minimal invazif tedavi seçenekleri olarak adlandırılan kriyoterapi ve HIFU'nun önemli düzeydeki morbidite ve komplikasyon oranları, aktif izlem de dahil olmak üzere yeni seçeneklerin tedavide kullanımını gerekli kılmaktadır.

## Aktif izlemin mantığı

Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygın olarak kullanılması ve transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan prostat iğne biyopsilerinde kor sayısının artırılması ile birlikte özellikle küçük hacimli, lokalize ve iyi diferansiyeli prostat kanseri, diğer bir deyişle düşük riskli prostat kanseri insidansı belirgin olarak artış göstermiştir. Yeni tanı konan düşük riskli prostat kanseri oranı 1989-1992 aralığında yaklaşık %30 iken, 1999 ile 2001 yılları arasında %45'e kadar yükselmiştir (2). Ancak aynı dönemde androjen deprivasyon tedavisi ve brakiterapi oranlarında üç kat artış izlenirken, gözleyerek bekleme ya da aktif izlem oranları iki kat kadar azalmıştır (3, 4). Diğer bir ifade ile yeni tanı almış düşük riskli prostat kanseri olguları artmış olsa da aktif izlem oranında paralel bir artış izlenmemiştir. PSA'nın sık kullanımıyla birlikte yine prostat kanseri mortalitesinde %20, metastazlarında %41'lik bir azalmadan bahsedilmektedir (5, 6).

Prostat kanseri insidansı ile mortalite oranları arasında büyük bir farklılık söz konusudur. Bir erkeğin yaşamı boyunca prostat kanseri riski yaklaşık %15 iken, prostat kanserinden ölüm oranı yalnızca %3'tür. İnsidans-mortalite oranı 5'tir (7). Başka bir deyişle hastalar %97 oranında, sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, prostat kanseri dışında bir nedenle kaybedilmektedir. Yine iyi diferansiyeli kanserlerin, semptomlar ya da ölüm açısından sınırlı bir risk oluşturduğu, 20 yıllık kansere özgü sağkalım oranlarının ise %80-90 olduğu vurgulanmaktadır (8). Otopsi çalışmalarında 50 yaş üzerindeki 3 erkekte 1'inde histolojik prostat kanseri saptandığı ve bu tümörlerin %80'inin, 0.5 mL'den küçük ve düşük dereceli, başka bir deyişle klinik olarak önemsiz kanserler olduğu vurgulanmaktadır (9). Erkeklerin önemli bir bölümünün aslında yaşamlarını prostat kanseri ile birlikte sürdürdüğü anlaşılmaktadır.

Yaşamı tehdit etmeyen düşük riskli kanserler için uygulanacak RP veya RT gibi aktif tedavi yöntemleri, fazladan tedavi ve tedaviye spesifik yan etkilere neden olabileceği gibi yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkileyebilecektir.

Aktif izlemin gerekçeleri, (1) düşük riskli veya klinik olarak önemsiz prostat kanseri saptanma oranlarında artma; (2) hastalığa bağlı ölüm oranlarının azalması; (3) düşük riskli kanserlerde, kansere spesifik sağkalım oranlarının 20 yıl için %80-90 gibi yüksek olması; (4) hastaların sıklıkla prostat kanseri dışı nedenlerle (%97) kaybedilmeleri; (5) hastalık seyrininin yavaş olması ve hastaların prostat

kanseri nedeniyle değil, prostat kanseri ile ölmeleri; ve (6) aktif tedaviler ile fazladan tedavi yanında, tedavilere ait komplikasyon riski ve yaşam kalitesinin bozulması, olarak özetlenebilir.

## Aktif izlem protokolü

Aktif izlem protokolünü üç aşamada ele alarak özetlemek mümkündür. Birinci aşama uygun hasta seçimidir. Bu amaçla PSA, parmakla rektal muayene (PRM) ve prostat iğne biyopsisi Gleason skoru gibi parametreler kullanılarak düşük riskli prostat kanseri olguları belirlenmeye çalışılmaktadır. İkinci aşama takip yöntemlerinin belirlenmesidir. Takipler sıklıkla PSA kinetiği kullanılarak, PRM, belli sürelerde yapılan rebiyopsiler ve görüntüleme yöntemleri yardımıyla yapılmaktadır. Üçüncü aşama, kür şansını kaybetmeden definitif tedaviye geçme kararını vermek üzere hangi olguların progresyon gösterdiğine veya daha yüksek riskli gruba geçtiğine karar verilmesidir.

Hastaların tedavinin tüm detayları hakkında bilgilendirilmesi, tedaviye uyum açısından oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

## Uygun hasta seçimi

Aktif izlem için uygun olgular belirlenirken kabaca hastanın yaşı veya yaşam beklentisi, komorbiditeler, tümörün klinik evresi ve derecesi ile tümör hacmi dikkate alınmalıdır. Hastanın yalnızca genç yaşta olması düşünüldüğü gibi bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır (1, 10). Hasta yaşı tek başına dışlanma ölçütü olmasa da aktif izlem için en uygun yaş grubunu 70 yaş üzerinde ve yaşam beklentisi 20 yıl ve altındaki olgular oluşturmaktadır (11). Erken evre prostat kanserinde RP ile gözleyerek bekleme seçeneklerinin karşılaştırıldığı yakın zamanlı prospektif bir çalışmada RP'nin gözleyerek beklemeye göre sağkalım yararı gösterdiği belirtilmektedir. Onbeş yıllık takip-te RP grubunda prostat kanserinden ölüm oranı %14.6 iken, izlem grubunda %20.7 olarak bulunmuştur. Ancak bu sağkalım yararı (%6.1) özellikle 65 yaş altındaki olgularda belirgin iken, bu yaş üzerinde iki grup arasında sağkalım oranları açısından bir benzerlik söz konusudur (12). Daha erken yaşta olguların cerrahiden yarar görmesi, daha ileri yaşlardaki olgularda sağkalım oranlarının benzer olması aktif tedavi ya da aktif izlem kararı verilmesi noktasında belirleyici bir faktör olarak akıldaki tutulmalıdır.

Hasta seçimi için farklı çalışmalarda değişik parametreler tanımlanmış olsa da sıklıkla D'Amico risk sınıflaması ile Epstein ve arkadaşları tarafından tanımlanan klinik olarak önemsiz prostat kanserini belirleyen parametreler ve daha az sıklıkta da Partin tablolari ve CAPRA skoru kullanılmaktadır.

## Düşük riskli prostat kanseri

Aktif izlem çalışmalarında sıklıkla kullanılan D'Amico düşük riskli prostat kanseri grubunu, PSA  $\leq 10$  ng/mL, Gleason skoru  $\leq 6$  (4 ve 5 paterni yok) ve T1-2a olgular oluşturmaktadır (13). Tümör hacmi ve evresi, serum PSA değeri ve PRM ile belirlenirken, tümör histolojisi Gleason skoru ile değerlendirilmektedir. Partin ve arkadaşları, klinik evresi T1c, Gleason skoru 5 veya 6, PSA değeri 6 ile 10 ng/mL arasında olan olgularda kanserin %75 oranda organa sınırlı olabileceğini belirtmektedirler (14).

Çalışmaların çoğunda düşük risk için 10 ng/mL ve altındaki PSA değerleri kabul edilirken (15-17), sınırı 15 ng/mL olarak kabul eden çalışmalar da sözkonusudur (18). Hasta seçiminde serum PSA düzeyi dışında PSA kinetiği de kullanılmaktadır. PSA dansitesinin 0.15 ng/mL/cm<sup>3</sup>'ün altında olmasının potansiyel olarak klinik önemsiz prostat kanserini belirleyebileceği bildirilmektedir (19).

Düşük risk için Gleason skorunun 6 ve altında olması genel kabul görmüş olsa da (15, 16) bazı yazarlar 3+4 olmak kaydıyla üst sınır olarak 7'nin kullanımını önermişlerdir (18, 20). Risk değerlendirmesinde Gleason skorunu kullanmanın en önemli dezavantajı, radikal prostatektomi spesimenindeki skordan daha yüksek bulunması olasılığının %25 ile 38 arasında bildirilmesidir (21).

Hasta yaşının 70'in üzerine çıkması ve yaşam beklentisinin azalmasıyla aktif izleme alınma ölçütleri biraz daha geniş tutulmaktadır (22). PSA üst sınırının 15 ng/mL, Gleason skoru üst sınırının 3+4 olmak kaydıyla 7 olarak alınması bu grupta geçerlidir.

Son yıllarda düşük serum testosteron düzeyi ile prostat kanseri arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır. Başlangıçta düşük testosteron düzeyi olan ve RP yapılan olgular artmış cerrahi sınır pozitifliği ve daha kötü genel sağkalım oranları ile ilişkili bulunmuştur (23). Morgentaler, düşük testosteron düzeyi ile daha yüksek Gleason derecesi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (24). Yine Nishiyami ve arkadaşları, intraprostatik dihidrotestosteron düzeylerinin, Gleason skoru  $\leq 6$  kanserlere

kıyasla Gleason skoru  $\geq 7$  kanserlerde belirgin olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir (25). Klinik önemli hastalığa işaret edebilen PSAD  $>0.15$  değeri, serum testosteron düzeyi düşük olan kanserli olgularda anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (19).

Uygun hasta seçiminde TRUS ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri de kullanılmaktadır. Özellikle üç boyutlu ve renkli Doppler ultrasonografi ile tümör karakteristiğinin daha sağlıklı bir şekilde belirlenebileceği ileri sürülmektedir (26). Non-invazif bir görüntüleme yöntemi olan MRG ile düşük ve yüksek dereceli prostat kanserlerinin ayrımının yapılabileceği ve yine MRG'nin klinik olarak önemli, büyük hacimli prostat kanserlerini saptamada daha duyarlı olabileceği vurgulanmaktadır. Özellikle PSA kinetiğinin sınırda olduğu, tekrar biyopsilerde minimal hastalık bildirilen olgularda MRG'nin daha yararlı olabileceği bildirilmektedir (22, 27).

Biyopsideki örnekleme hataları aktif izlemedeki en önemli kısıtlayıcı faktörlerden biridir. Güncel biyopsi şemalarının sıklıkla büyük hacimli anterior bölge tümörlerini kaçırdığı belirtilmektedir. Bu durum kısaca PEATS (*prostatic-evasive anterior tumor syndrome*) olarak adlandırılmaktadır (28). Rutin biyopsi pratiğinde sıklıkla atlanan anterolateral bölgeyi örnekleme için, genel anestezi altında satürasyon biyopsisinin yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (29). Dinamik kontrastlı MRG'nin yine bu bölgedeki tümörleri tanımlamada yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (28).

#### Klinik önemsiz prostat kanseri

Epstein ve arkadaşları tarafından 1994 ve 1998 yıllarında klinik önemsiz prostat kanserlerini tanımlamak için yayımlanan çalışmaların ortak değerlendirmesi sonucunda kullanılabilecek parametreler: (a) Serbest/total PSA oranı  $\geq 0.15$ ; (b) PSAD  $\leq 0.15$  ng/mL/cm<sup>3</sup>; (c) Pozitif kor sayısı  $<3$ ; (d) Bir kordaki tümör yüzdesi  $<50\%$ ; (e) Tümör hacmi  $<0.5$  mL; (f) Gleason patern  $<4$  veya Gleason skoru  $<7$ ; ve (g) Bir kordaki tümör tutulumu  $<3$  mm, şeklinde sıralanabilir (30, 31).

Aktif izlem hasta seçiminde sıklıkla pozitif kor sayısı  $<3$  veya  $\leq 50\%$  değeri kullanılırken, Dall'Era ve arkadaşları bu amaçla  $\leq 33\%$  değerinin kullanımını önermişlerdir (15).

#### CAPRA skoru

CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*) skoru hasta yaşı, PSA değeri, Gleason skoru, tümör klinik evresi ve iğne

**Tablo 1.** CAPRA (*Cancer of the Prostate Risk Assessment*) skorlama sistemi.

Parametre	Değerler	Puanlar
PSA (ng/mL)	2-6	0
	6.1-10	1
	10.1-20	2
	20.1-30	3
	$>30$	4
Gleason skoru (Primer/Sekonder)	1-3/1-3	0
	1-3/4-5	1
	4-5/1-5	3
Klinik evre	cT1/cT2	0
	cT3	1
Pozitif biyopsiler	$<34\%$	0
	$\geq 34\%$	1
Yaş	$<50$ yıl	0
	$\geq 50$ yıl	1

biyopsilerindeki tümör oranlarının birlikte ele alınarak değerlendirildiği bir risk skorlama sistemidir (Tablo 1). Olgular 0-2 puan arasındaysa aktif izlem için uygun kabul edilmektedir. Puan 3-4 ise küratif, 5-6 ise hormon tedavisiyle desteklenen küratif yaklaşımlar ve 7-10 arasındaysa sistemik androjen tedavisine uygun olarak değerlendirilmektedir (32).

#### Aktif izlemede hasta takibi

Hasta seçiminde olduğu gibi hastaların takibinde de ortak bir görüş söz konusu değildir. Takipler genel olarak PSA, PSA kinetiği, PRM ve düzenli aralıklarla yapılan biyopsiler ile yapılmaktadır. Hasta takibiyle ilgili farklı protokoller Tablo 2'de özetlenmiştir. Carter ve arkadaşları tarafından DRM ve PSA ölçümünün 6 ayda bir yapılması önerilirken (10), diğer araştırmacılar bu parametrelerin genellikle iki yıl boyunca her 3-4 ayda bir tekrarlanması gerektiğine dikkat çekmişlerdir (15-17). Konfirmatif biyopsileri öneren çalışmalar dışında (10, 16, 17) re-biyopsi yapılmasını gereksiz bulan çalışmalar da bulunmaktadır (18, 33). Yine rebiyopsi zamanlamasında da tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yılda bir (10, 16), 2 yılda bir (15)

veya 3-4 yılda (17) bir yapılmasının uygun olduğunu iddia eden çalışmalar söz konusudur. Negatif rebiyopsilerden sonra hastaların yalnızca %11'inde progresyon izlenirken, bu oran pozitif rebiyopsiler için %40 düzeyindedir (34).

#### Aktif izlem progresyon ölçütleri

Progresyon tanımı için kullanılan parametreler PSA düzeyi, PSAD, PSA ikiye katlanma zamanı (PSADT), PSA velositesi (PSAV), rebiyopsideki Gleason skoru, tümör hacmi ve pozitif kor yüzdesi olarak özetlenebilir. PSA kinetiğinin kanser davranışını öngörmede kullanılabilecek ve aktif izlemede tedaviye geçme noktasında belirleyici olabilecek bir parametre olduğu iddia edilse de (19), aksini öne süren çalışmalar da söz konusudur (16). Prostat spesifik antijen dansitesinin 0.15 ng/mL/cm<sup>3</sup>'ten daha büyük olduğu olgularda yüksek tümör progresyon riski nedeniyle definitif tedavi önerilmektedir (19). PSA ikiye katlanma zamanının mortalite için en güçlü belirleyici faktör olduğu iddia edilmektedir. Aktif izlem hastalarında PSADT için  $<2$  yıl veya  $<3$  yıl gibi farklı değerler kullanılarak, tedaviye olan gereksinim sorgulanmaktadır (17, 33, 35). Klotz ve arkadaşları, PSADT  $<3$  yıl olmasının tedavi kararında en

**Tablo 2.** Aktif izlemede farklı takip protokolleri.

	<b>DRM</b>	<b>PSA</b>	<b>Re-biyopsi</b>	<b>TRUS</b>
Klotz ve ark. (17)	İlk iki yıl 3 ayda bir  PSA stabilse sonraki yıllarda 6 ayda bir	İlk iki yıl 3 ayda bir  PSA stabilse sonraki yıllarda 6 ayda bir	12'nci ayda (Anterolateral boynuz dahil)  Sonra her 3-5 yılda bir (80 yaşa kadar)	Opsiyonel
Hardie ve ark. (20)	İlk iki yıl 3- 6 ayda bir  İki yıldan sonra 6 ayda bir	İlk iki yıl 3- 6 ayda bir  İki yıldan sonra 6 ayda bir	Klinik şüphe varlığında	-
Carter ve ark. (10)	Altı ayda bir	Altı ayda bir (serbest/total PSA)	Yılda bir (10-12 kor, uzak lateraller dahil edilecek şekilde)	Yılda bir
Soloway ve ark. (16)	İlk iki yıl 3-4 ayda bir  Sonra 6 ayda bir	İlk iki yıl 3-4 ayda bir  Sonra 6 ayda bir	9-12'nci ayda	-
Dall'Era ve ark. (15)	3-6 ayda bir	3-4 ayda bir	12'nci ayda  İlk yıldan sonra 12-24 ayda bir ya da klinik şüphe varsa	9-12 ayda bir

**Tablo 3.** Aktif izlemedeki olguların definitif tedaviye geçiş özellikleri.

	<b>n</b>	<b>Tedavi (%)</b>	<b>Tedaviye geçiş ölçütü</b>	<b>Ortalama izlem (ay)</b>
Soloway ve ark. (16)	230	14	Gleason skorunun artması Tümör hacminin artması	44
Klotz ve ark. (17)	450	30	Gleason skorunun artması PSADT <3 yıl Klinik progresyon varlığı	82
Warlick ve ark. (38)	320	31	GS ≥7 Gleason 4, 5 paterni Pozitif kor >2 Tümör oranı >%50	23
Hardie ve ark. (20)	80	14	Yükselen PSA Klinik şüphe	42
Patel ve ark. (34)	88	35	Gleason skorunun artması PSAV >0.75ng/mL/ yıl artış	44

güçlü belirleyici olduğunu belirtmişlerdir (17). İlkilenme zamanı 3 yılın altında olan olgularda definitif tedavi sonrası biyokimyasal rekürrens oranı, PSADT >3 yıl olan olgulara göre 8.5 kat daha fazla saptanmıştır (17). Kılavuzlar PSA ve lositesinin aktif izlem olgularında progresyon takibinde kullanımını önermektedir. Avrupa kılavuzunda progresyon için herhangi bir sınır

değer tanımlanmamış iken, NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzu progresyon tanımı için PSAV >0.75 ng/mL/yıl değerinin anlamlı olduğunu belirtmektedir (36, 37).

Prostat rebiyopsilerinde tümör yüzdesinin ve Gleason derecesinin artması (örneğin 4 veya 5 paterninin olması), primer paternin

4 olması (3+4 yerine 4+3 olması), pozitif kor sayısının artarak >2 olması progresyon kriterleridir ve tedavi gerektirmektedir (10, 16, 17, 20, 30, 34, 38) (Tablo 3).

Görüntüleme yöntemleri PSA ve PSA kinetiği ile biyopsi bulguları arasında bir uyumsuzluk sözkonusu ise kullanılabilir (22, 27). Tedavi kararı verilmesinde etkili olabilecek faktörler Tablo 3'te özetlenmiştir.

PSA kinetiği ve biyopsi bazlı değerlendirme- lere dayanan aktif izlem protokolünde ölüm son derece düşük oranda olmasına karşın, takiplerde yaklaşık 3 olgudan biri progresyon için daha yüksek risk grubunda tanımlanmakta ve küratif tedavi gerektirmektedir (11). Diğer bir ifadeyle izlemde aktif tedaviye geçiş oranları kabaca %14 ile %35 arasında değişmektedir (Tablo 3).

### Aktif izlem çalışmaları

Yıllar içerisinde aktif izlem tercihinde bir artış izlenmektedir. Özellikle 2000-2001 döneminde %6.2 olan tercih oranı, 2004 ile 2006 yılları arasında %10.2'ye kadar yükselmiştir (39). Aktif izlem popülarite kazanmış ise de halen bazı bölgelerde daha ender olarak uygulanmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde aktif izlem protokolüne alınan olgular %10'luk bir grubu oluştururken (40), aktif izlemin daha sık uygulandığı ülkelerde bu oran en fazla %30'a çıkmaktadır (41). Bir çalışmada 70 yaş altındaki prostat kanserli olguların %68'i doğrudan RP ile tedavi edilmişlerdir (42). Benzer şekilde, aktif izlem için uygun olan hastaların %67'sine bu tedavi seçeneği hiç önerilmemiştir (16). Tedavi kararlarının %57-70 gibi değişen oranlarda hekim tercihinin bırakıldığı düşünülürse bu oldukça kritik bir durumu yansıtmaktadır (43).

Aktif izlem çalışmaları çoğunlukla retrospektif olmaları, hasta serilerinin kısıtlılığı ve birbirinden farklı dahil etme ölçütleri içermesi gibi dezavantajlara sahiptir. Bir başka kısıtlılık da ortalama takip sürelerinin kısa olması nedeniyle aktif izlemin uzun dönemdeki risk ve sonuçlarının kestirilmesindeki güçlüğüdür. Literatürdeki en uzun takipli aktif izlem çalışması Klotz ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Tablo 4). Toplam 450 hastanın izleme dahil edildiği bu çalışmanın ortalama takip süresi 6.8 yıldır (1-13 yıl). Bu çalışmayla ilgili bilgiler Tablo 3 ve 4'te özetlenmiştir.

Klotz ve arkadaşlarının çalışmasında toplam 450 olgunun 135'inde (%30) aktif tedavi gerekmiştir. İzlem protokolünden aktif tedaviye geçiş nedenleri Tablo 5'te özetlenmiştir (17). Bu çalışmada hastaların kendi



**Tablo 4.** Aktif izlem çalışmaları.

	<i>n</i>	<i>Ortanca Yaş (yıl)</i>	<i>Ortalama izlem (ay)</i>	<i>Genel sağkalım (%)</i>	<i>Kanser e özgü sağkalım (%)</i>	<i>İzlemi süren olgular (%)</i>
Klotz ve ark. (17)	450	70	82	78.6	97.2	70
Soloway ve ark. (16)	230	64	44	100	100	86
Van den Bergh ve ark. (41)	533	70	48	90	99	50
Carter ve ark. (10)	407	66	41	98	100	59
Dall'Era ve ark. (15)	321	64	43	-	100	76
Toplam	1,941	67	51.6	91.6	99.2	68.2

**Tablo 5.** Aktif izlemde tedaviye geçiş nedenleri.

<i>Tedavi nedenleri</i>	<i>n</i>	<i>Hastalar (%)</i>	
		<i>Tedavi grubu (n = 135)</i>	<i>Tüm olgular (n = 450)</i>
Kısa PSADT	65	48	14
<i>Grade</i> yükselmesi	36	27	8
T1'den T2'ye progresyon	6	4	1
Hacim progresyonu	4	3	0.9
Üreteral obstrüksiyon	2	2	0.4
Hasta tercihi	14	10	3
Bilinmeyen	8	6	2
Toplam	135	100	30

tercihleriyle aktif izlemde aktif tedaviye geçiş oranları %3 olarak verilmiş olsa da, diğer çalışmalarda hastalık progresyonu ile ilgili herhangi bir kanıt olmaksızın psikososyal nedenlerle doğrudan izlemde aktif tedaviye yönelim oranları daha yüksek olarak (%25-50) bildirilmektedir (11, 44).

Aktif izlemdeki en büyük endişe hastaların takipler sırasında tedavi şansını kaybedip kaybetmedikleridir. Freedland ve arkadaşları, düşük riskli prostat kanseri nedeniyle 180 gün sonra RP yapılan olgularla hemen RP yapılanlar arasında biyokimyasal progresyon ve patolojik özellikler açısından bir farklılık olmadığını belirtmektedirler (45). Diğer bir çalışmada, aktif izlemde iken klinik progresyon nedeniyle ortalama 26.5 ay sonra RP yapılan olgularla ilk tanı sırasında RP yapılan olgular arasında patolojik özellikler bakımından herhangi değişiklik izlenmediği ileri sürülmektedir (38). Van den Bergh ve arkadaşları, ortalama 2.6 yıl gibi daha uzun bir aktif izlem döneminden sonra RP yapılan olgularla, ortalama 6 ay sonra RP yapılan olgular karşılaştırıldığında biyokimyasal progresyon ve tümör histopatolojik özellikleri

(Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, kapsüller penetrasyon, tümör hacmi) açısından farklılık olmadığını göstermişlerdir (46). Yine Shappley ve arkadaşları, aktif tedavi ile ertelenmiş tedavi arasında mortalite açısından bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (47). Tüm bu bilgilerden hareketle klinik olarak önemsiz ya da düşük riskli prostat kanserlerinin (T1c-T2, PSA ≤10 ng/mL, PSAD <0.15 ng/mL cm<sup>3</sup>, Gleason skoru ≤6, pozitif kor sayısı ≤2, her kordaki tümör yüzdesi <%50) hızlı ilerleme göstermediği ve ertelenmiş tedavinin hastalığın doğal yapısını değiştirmediği söylenebilir. Ancak tüm bu bulgulara karşın yakın zamanlı bir çalışmada tedavi-deki altı ay ve üzerindeki gecikmenin daha kötü patolojik tümör özellikleri ve biyokimyasal progresyonla ilişkili olduğu iddia edilmiştir. (48). Aktif izlem çalışmalarında prostat kanserinden ölüm oranları son derece düşüktür. Krakowsky ve arkadaşlarının çalışmasında aktif izlemdeki 453 hastadan yalnızca 5'i prostat kanserine bağlı olarak kaybedilmiştir (49).

Aktif izlemin psikososyal etkileri ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bazı

çalışmalarda aktif izlemin hastalarda daha fazla anksiyeteye ve daha düşük oranda kendini iyi hissetme haline yol açtığı belirtilirken (50, 51), aksini iddia eden çalışmalar cerrahi ve izlem grupları arasında anksiyete ve depresyon bakımından farklılık olmadığını ileri sürmektedir (52).

Aktif izleme ile ilgili dikkatlerden kaçırılmaması gereken bir diğer konu da, takipler sırasında yapılan rebiyopsiler ile ilişkili olduğu ileri sürülen erektil disfonksiyon, artan ürosepsis ve akut üriner retansiyon risklerinin hastalarla paylaşılması gerekliliğidir (53, 54).

## Sonuç

Lokalize prostat kanserinde optimum tedavi seçeneği hala tartışmalıdır. Bütün tartışmalara karşın en etkili tedavi seçeneği radikal prostatektomi olarak belirginleşmektedir. Radikal prostatektominin gözleyerek beklemeye üstünlüğü düşük risk grubu da dahil olmak üzere 65 yaş altındaki hastalarda gösterilmiş durumdadır. Böylece radikal prostatektomi, bir yandan erken yaşta tanı alan ve düşük riskli görünen hasta grubunda sağkalım avantajına sahip görünürken, diğer yandan bazı sakatlayıcı etkileri beraberinde getirmektedir. Söz konusu yan etkiler dikkate alındığında, aktif izlem iyi seçilmiş düşük riskli prostat kanseri olgularında bazı dezavantajlarına karşın kullanılabilir bir tedavi alternatifi olarak görünmektedir. Ancak hasta seçiminden takip protokollerine ve progresyon ölçütlerine kadar her aşama için bir ortak görüş veya kılavuz oluşturulması gerekmektedir. Genç yaş-taki hasta grubunda definitif tedavinin sağkalım avantajından yararlanmak ile belki hiç gerekemeyebilecek tedavilerin morbiditesinden korunmak arasındaki ikilemin çözülmesi ancak uzun dönem sonuçları içeren prospektif aktif izlem çalışmalarının artmasıyla mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

1. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167:1664-9.
2. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004; 22:2141-2149.
3. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004; 171:1393-1401.
4. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:981-989.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1320-8.
6. van Leeuwen PJ, Connolly D, Gavin A, et al. Prostate cancer mortality in screen and clinically detected prostate cancer: estimating the screening benefit. *Eur J Cancer*. 2010; 46(2):377-83.
7. Jermal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106.
8. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11):975-80.
9. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1982; 29(6):611-6.
10. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007; 178:2359-2364.
11. Albertsen PC. Treatment of localized prostate cancer: when is active surveillance appropriate? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7:394-400. Review.
12. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1708-17.
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-74.
14. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58:843-848.
15. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008; 112:2664-70.
16. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010; 58:831-5.
17. Klotz L, Zhang L, Lam A, et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:126-31.
18. van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008; 54:1297-305.
19. Kotb AF, Tanguay S, Luz MA, et al. Relationship between initial PSA density with future PSA kinetics and repeat biopsies in men with prostate cancer on active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14:53-7.
20. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005; 95:956-60.
21. Holmström B, Holmberg E, Egevad L, et al; National Prostate Cancer Register of Sweden. Outcome of primary versus deferred radical prostatectomy in the National Prostate Cancer Register of Sweden Follow-Up Study. *J Urol* 2010; 184:1322-7.
22. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: patient selection and management. *Curr Oncol* 2010; 17 Suppl 2:S11-7.
23. Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 696-701.
24. Morgentaler A. Testosterone deficiency and prostate cancer: emerging recognition of an important and troubling relationship. *Eur Urol* 2007; 52: 623.
25. Nishiyama T, Ikarashi T, Hashimoto Y, et al. Association between dihydrotestosterone level in the prostate and prostate cancer aggressiveness using the Gleason score. *JUrol* 2006; 176: 1387-1391.
26. Loch T. Urologic imaging for localized prostate cancer in 2007. *World J Urol* 2007; 25:121-9. Review.
27. Franiel T, Lüdemann L, Taupitz M, et al. Pharmacokinetic MRI of the prostate: parameters for differentiating low-grade and high-grade prostate cancer. *Rofo* 2009; 181:536-42.
28. Lawrentschuk N, Haider MA, Daljeet N, et al. 'Prostatic evasive anterior tumours': the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010; 105:1231-6.
29. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007; 52:1309-22.
30. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271:368-74.
31. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998; 160:2407-11. Review.
32. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP et al. The University of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173: 1938-42.
33. Khatami A, Aus G, Damber JE, et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer* 2007; 120:170-4.
34. Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol* 2004; 171:1520-4.
35. Stephenson AJ, Aprikian AG, Souhami L, et al. Utility of PSA doubling time in follow-up of untreated patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002; 59:652-6.
36. Van den Bergh R, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Prostate specific antigen kinetics in clinical decision making during active surveillance for early prostate cancer: a review. *Eur Urol* 2008; 54: 505-516.
37. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology (2007) prostate cancer early detection. Version 2. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls)
38. Warlick C, Trock BJ, Landis P, et al. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:355-7.
39. Cooperberg MR, Boering JM, Kantoff PW, et al. Low-risk prostate cancer: contemporary trends. *J Urol* 2007; 178 (35):S14-S19.
40. Barocas DA, Cowan JE, Smith JA Jr, et al. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol* 2008; 180:1330-4.
41. Van den Bergh R, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009; 55:1-8.
42. Weissbach L, Altwein J. Active surveillance or active treatment in localized prostate cancer? *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:371-6.
43. Zeliadt SB, Ramsey SD, Penson DF, et al. Why do men choose one treatment over another?: a review of patient decision making for localized prostate cancer. *Cancer* 2006; 106:1865-74.
44. Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, et al. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176:439-49.
45. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, et al; SEARCH Database Study Group. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 2006; 175:1298-302.
46. van den Bergh RC, Steyerberg EW, Khatami A, et al. Is delayed radical prostatectomy in men with low-risk screen-detected prostate cancer associated with a higher risk of unfavorable outcomes? *Cancer* 2010; 116:1281-90.
47. Shappley WV 3rd, Kenfield SA, Kasperzyk JL, et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *J Clin Oncol* 2009; 27:4980-5.
48. O'Brien D, Loeb S, Carvalhal GF, et al. Delay of surgery in men with low risk prostate cancer. *J Urol* 2011; 185:2143-7.
49. Krakowsky Y, Loblaw A, Klotz L. Prostate cancer death of men treated with initial active surveillance: clinical and biochemical characteristics. *J Urol* 2010; 184:131-5.
50. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009; 115:3868-78.
51. Johansson E, Bill-Axelsson A, Holmberg L, et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No 4. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) clinical trial. *Eur Urol* 2009; 55:422-30.
52. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:781-9.
53. Fujita K, Landis P, McNeil BK, Pavlovich CP. Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 2009; 182:2664-9.
54. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001; 166:856-60.