



Prostat Kanserinde Aktif İzlem

Active Surveillance in Prostate Cancer

Dr. Volkan İzol, Dr. Nebil Akdoğan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Prostat spesifik antijenin ve prostat biyopsilerinin yaygın kullanılması ile birlikte klinik lokalize prostat kanserinin insidansında dramatik bir artış görülmüştür. Her ne kadar hastalığın tedavisi hakkında fikir birliği olmasa da aktif izlem, brakiterapi, cerrahi veya radyoterapi uygulanan yöntemler arasındadır. Lokalize hastalıkta küratif yöntemlerin kullanılması hastanın yaşam kalitesinde azalmaya sebep olurken hastalığın progresyonunu ve/veya kansere bağlı mortaliteyi önleyememekte ve gereksiz aşırı tedavi yapmamıza neden olmaktadır. Aktif izlem lokalize prostat kanser tedavisinde özellikle düşük risk grubunda, önemli bir izlem protokolüdür. Gereksiz tedaviyi ve ilgili morbiditeleri önlerken, progresyon durumunda hastaya definitif tedavi şansı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, aktif izlem, tedavi

Abstract

With the widespread use of the prostate specific antigen and prostate biopsies there has been dramatic increase in the incidence of clinically localized prostate cancer. Although there is no consensus about the treatment of the disease, active monitoring, brachytherapy, external beam radiotherapy or surgery are among methods used. Curative interventions are associated with functional declines in quality of life; therefore treatment does not prevent disease progression and/or death from cancer results in overtreatment with no clear benefit. Active surveillance is an important strategy in the management of clinically localized prostate cancer, predominantly low risk prostate cancer. It reduces the overtreatment and related morbidities, and also offer definitive therapies if the disease progresses.

Keywords: Prostate cancer, active surveillance, treatment

Giriş

Prostat kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen malignite olmakla birlikte genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır ve yaşam boyu bu hastalığa bağlı ölüm riski %2,71 olarak bildirilmiştir (1). PK'de aktif izlem (AI) düşük riskli kanserlerde gereksiz veya fazladan erken tedavi uygulamaktan kaçınma amacı taşımaktadır. AI önerilen hastalarda ilk değerlendirme, agresif seyredecek tümörü gözden kaçırmamak üzere yapılırken, takip için yapılan sonraki incelemeler tümörün progresyonunu zamanında ve hasta zarar görmeden tespit etmeye yöneliktir.

ABD'de ve dünyada düşük riskli PK'nin yönetiminde konservatif tedavinin kullanımı çok hızlı olmasa da giderek artmaktadır. "Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor" datasının kullanıldığı farklı çalışmalarda, ABD'de 2000'li yılların başında %6,2 oranında AI tercih edilirken, 2006'da %10, 2010-2013 döneminde ise bu oran düşük riskli tümörlerde %40'lara kadar yükselmiştir. Yetmiş beş yaş üzeri hastalarda ise %76,2 olarak bildirilmiştir (2). Buna karşın 2014 yılında Japonya'da yapılan bir araştırmada ürologların %26,9'unun hiç tercih etmediği; %50,6'sının ise %5'ten az oranda AI tercih ettiği bildirilmiştir (3). Tüm bu verileri değerlendirdiğimizde düşük riskli hastalıkta aşırı tedavi oranı azalırken konservatif tedaviye artan bir eğilim

vardır. Bu derlemede PK'de AI seçeneğinin endikasyonları, uygulanan izlem protokolleri, sağkalım sonuçları, progresyon durumunda uygulanan tedavi yöntemleri ve bu yaklaşımın hastalar üzerindeki olası psikolojik etkileri güncel literatür ışığında değerlendirildi.

Prostat Kanserinin Doğal Seyri

PK genellikle yavaş seyirli bir hastalıktır. Bununla birlikte lokalize hastalıkta tedavi ile kür şansımız varken, metastaz halinde kür sağlamak pek mümkün değildir. Klinisyenler arasında "Acaba erken tedavi edip sistemik hale gelmesini önleyelim mi; yoksa izleyip, progresyon gelişince mi tedavi edelim?" tartışması devam etmektedir. Lu-Yao ve ark. (4) prostat spesifik antijen (PSA) öncesi ve sonrası dönemde tanı konulan, herhangi bir yöntemle tedavi edilmeyen orta (Gleason 5-7) ve kötü (Gleason 8-10) diferansiye kanserleri karşılaştırmış; 15 yıllık kansere özgü mortalite oranlarını orta diferansiye tümörlerde %2-6, kötü diferansiyellerde ise %25-38 olarak saptamışlardır. Sonuç olarak, bu hastalığın tedavi edilmediği durumlarda dahi 10-15 yıllık dönemde kansere özgü düşük mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (5). Uygun kriterlere sahip 5023 hastadan yalnızca 731 tanesinin randomize edilebildiği "Prostate Cancer Intervention Versus Observation

Trial" (PIVOT) çalışmasında ise ortalama 12 yıllık izlemde düşük risk grubundaki hastalarda PK'ye bağlı mortalitenin düşük olduğu (%2,7) ve radikal prostatektominin (RP) bekle-gör'e bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (6). Bu oran orta ve yüksek risk grubunda ise sırasıyla %10,8 ve %17,5 olarak bildirilmiştir. "Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4", (SPCG-4) çalışmasında ise 695 hasta izlem ve RP kollarına randomize edilmiş; 23,2 yıllık takip sonrası sonuçlarda RP kolunun izleme göre kansere özgü sağkalımda daha üstün olduğu gösterilmiştir (%17,7 vs. %28,7) (7). Tabii ki bu 2 çalışmada böyle büyük bir farkın çıkma nedenlerine bakacak olursak SPCG-4 çalışmasında hastaların daha fazla oranda klinik anlamlı PK'ye sahip olduğunu görüyoruz. Bununla birlikte PIVOT çalışmasında da orta ve yüksek risk gruplarında benzer şekilde RP'nin sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır.

Aktif İzlem Kriterleri

Lokalize PK'de Al seçeneğinin en önemli aşamalarından bir tanesi uygun hasta seçimidir. Uygun hasta seçimi tümörün derecesi, kişinin klinik özellikleri ve tabii ki tercihinin bağlıdır. Tümöre bağlı özellikler Gleason skoru başta olmak üzere PSA ve evre hastalığın progresyonu ve yaygınlığı hakkında bize bilgi verir (2). PK çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırılmıştır. Risk sınıflaması, uygulanabilecek tedavi alternatifleri arasında en doğru kararı vermemize yardımcı olur. Yavaş seyirli bir hastalık olan PK'de hastanın yaşı, komorbiditeleri, beklenen yaşam süresi, hastanın kanserle ve tedavi yan etkileriyle yaşamayı tercih etmesi, karar vermede rol oynayan diğer önemli parametrelerdir (2,3,8). Bununla birlikte iğne biyopsisi ile konulan primer tanının her zaman doğru olmayabileceği, düşük risk sınıfında tanımlanan hastalığın aslında yüksek riskli grupta olabileceği araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Epstein ve ark. (9), iğne biyopsisinde Gleason 5-6 olan ve RP uygulanan 7643 hastanın total spesimenlerini değerlendirdiklerinde gerçekte %36'sının yüksek dereceli tümöre sahip olduğunu göstermiştir. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan ve merkezler arası bazı farklılıklar içeren kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu seriler ise genellikle T1c ve T2a evresinde, Gleason skoru <7, PSA <10 ng/mL ve pozitif kordlarda %50'den az tutulum olan hastaları

içermektedir (10,11,12,13,14,15,16,17,18). Amerika ve Avrupa üroloji kılavuzlarında Al ile ilgili benzer öneriler mevcut olup düşük progresyon riski olan hastalara Al önerilmektedir. Bununla birlikte Al, sadece risk grubuna göre değil hastanın genel sağlık durumu, yaşam beklentisi ve kişisel seçimleri de göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır.

Hasta Seçiminde Görüntülemenin Rolü

Al programına alınacak hastaların belirlenmesinde ve takibinde görüntüleme yöntemlerinin rolü araştırmalara konu olmuştur ve gelişen teknoloji ile birlikte halen popülerliğini korumaktadır. Doppler ultrasonografi ve elastografinin PK'yi tespit etmedeki etkinliği, kanser volümü veya belirsiz kanser tanısında çok da faydalı olmadığı bildirilmiştir (19).

Günümüzde artan sıklıkta kullanılan ve giderek popüler hale gelen multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mp-MRG) anatomik ve fonksiyonel sekansların kullanımı ile prostat bezi ve tümör odağının belirlenmesinde ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Hastalığın tanısında, evrelemesinde, lokal yayılım ve lenf bezi metastazlarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte daha fazla hedefe yönelik biyopsilere olanak sağlaması ile düşük dereceli tümörlere gereksiz tanı koyulmasını önler. Seçilmiş olgularda Al veya aktif tedavi uygulanmasına ilişkin, karar vermede de potansiyel yardımcı olabilir (20,21,22).

Aktif İzlem Protokolleri ve Progresyonu Belirten Kriterler

Al altında olan hastalarda takip protokolü konusunda fikir birliği olmamakla birlikte genellikle yılda 2 kez PSA ölçümü ve parmakla rektal muayene (DRE), 1-2 yıllık aralıklarla da prostat biyopsisi yapılması önerilmektedir. Tablo 2'de farklı merkezlerin uygulamış olduğu takip protokolleri özetlenmiştir (10,11,12,13,14,15,16,17,18). Genel olarak Al'den definitif tedaviye geçmedeki nedenler progresyon olmadığı halde hastanın tercihi veya hastada oluşturduğu anksiyete, başlangıçtaki yüksek veya izlemde yükselen PSA değerleri, başlangıçtaki veya tekrar biyopsilerde saptanan yüksek evre, Gleason skor veya kordadaki yüksek kanser oranıdır (23).

Tablo 1. Dahil edilme kriterleri

Merkez	Gleason skoru	Pozitif kor sayısı	Pozitif korda tümör yüzdesi	PSA değeri	T evresi
Johns Hopkins (10)	≤3+3	≤2 kor	≤%50	≤10 ng/mL, PSAD ≤0,15 ng/mL	≤2a
Toronto Üniversitesi (11)	≤3+3	≤2 kor	≤%50	≤10 ng/mL	-
Göteborg (12)	≤3+3	≤2 kor	-	≤10 ng/mL	≤2a
Kaliforniya Üniversitesi (13)	≤3+3	≤%33 (total)	≤%50	≤10 ng/mL	≤2a
Royal Marsden (14)	≤3+4	-	≤%50	≤15 ng/mL	≤2a
Avustralya (15)	≤3+3	≤%20	≤%30	≤10 mg/mL	≤2a
PRIAS (16)	≤3+3	≤2 kor	-	≤10 ng/mL PSAD ≤0,2 ng/mL	≤2a
Kopenhag (17)	≤3+3	≤3 kor	≤%50	≤10 mg/mL	≤2a
Miami Üniversitesi (18)	≤3+3	≤2 kor	≤%20	≤10 mg/mL	≤2a

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi

Belirteçler

Prostat Spesifik Antijen Kinetikleri

Bugün için hastalığın progresyonunu gösterebilecek PSA kinetiği konusunda veya eşik PSA değeri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (23). PSA ikilenme zamanı (PSADT) ve PSA velositesi (PSAV) AI programlarında prognostik faktör olarak incelenmiş ve girişim gerekebilecek olguları belirlemede kullanılmıştır (24). PSADT <3 yıl olan ve RP yapılan AI hastalarının bazılarının evre pT3 olması bu kriterde de sorunlar olduğunu göstermektedir. PSADT 6 yıldan uzun olan 19 hastanın cerrahi sonrası üçünde evre pT3 olarak saptanmış olup iki tanesinde de lenf nodları pozitif olarak saptanmıştır (25). Ancak Hopkins grubunda progrese olan ve olmayanlar arasında PSADT açısından fark saptanmamıştır (2,5 yıla karşı 3,1 yıl) (26).

PSAV'de aynı şekilde çalışılmış ve PSA hızı ameliyat öncesi dönemde >2 ng/mL olan hastalarda radikal RP ameliyatına rağmen kansere bağlı ölüm oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (27).

PSA izoformlarının (serbest PSA oranı, proPSA) agresif PK ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (28). Tosoian ve ark. (29) AI hastalarında başlangıçta ve takipte prostat sağlık indeksi (PHI), total PSA, serbest PSA, pro2PSA/serbest PSA oranlarını eş zamanlı olarak değerlendirmişler; total PSA dışındaki tüm bu değerlerin anlamlı olarak "upgrading" ile ilgili olduğunu, PHI ve pro2PSA'nın yüksek dereceli tümörlerde en fazla prediktif değere sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Bu bulgular ışığında PSA kinetiklerinin AI hastalarının izlenmesinde önemli olduğunu, ama tedavi önerilmesi gereken değeri saptamak için uygun değerlerin daha fazla araştırılması gerektiğini görmekteyiz.

İdrar Belirteçleri

PK'de fazla miktarda sentezlenen ve hastaların idrarında ölçülebilen prostat kanser antijeni 3'ün, tümör volümü ve grade ile ilgili olduğu saptanmıştır (30). Yine idrar analizinde değerlendirilen transmembran proteaz serin-2 ve ERG transkripsiyon faktörünün direkt olarak tümör hacmi ve Gleason derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak ne yazık ki AI

popülasyonunda bu belirteçlerin kullanımı tek başına PSA ile karşılaştırıldığında ek katkı sağlamamıştır (31).

Genomik Testler

AI'deki hastaların biyopsi gereksinimlerini azaltmak ve progresyon durumunda tedavide geç kalmamak adına minimal invaziv yaklaşımlar araştırmacılarda merak uyandırmıştır. Bu araştırmacılar bazı genlerin (*APC*, *CRIP3*, *GSTP1*, *HOXD3*, *HOXD8*, *KLK10*, *TBX15*, *TGFβ2*) hipermetilasyonunu RP spesimenlerinde ve DRE sonrası idrar örneklerinde değerlendirmişler, sonuç olarak da bu genlerin yüksek dereceli tümör ve kötü prognozla ilgili olduğunu göstermişlerdir (32).

Prolaris®, OncotypeDx®, Decipher® gibi gen ekspresyon testlerinin nasıl performans göstereceği ve düşük riskli hastalığı nasıl öngöreceği açık değildir. Genetik biyobelirteçler uzun vadede risk altındaki hastaları daha iyi öngörebilecektir. Rutinde uygulamaları henüz olmamasına rağmen devam eden doğrulama çalışmaları ve karşılaştırmalar ile gelecekte bize daha iyi yol göstereceklerdir (33).

Parmakla Rektal Muayene

AI seçeneği düşük riskli PK hastalarının; belirli aralıklarla yapılan PSA ölçümleri, DRE ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilmesine dayanan ve böylece hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanarak küratif amaçlı tedavi uygulama şansının bulunduğu bir yaklaşımdır (34).

DRE, AI hastalarının takibinde izlem kriterleri arasında önemli rol oynadığı düşünülmekle beraber kanser progresyonunun gösterilmesinde tek başına bağımsız bir faktör olarak gösterilmemiştir.

Biyopsi

AI takip protokollerinde prostat biyopsisinin tekrarlanması mutlaka yer almalıdır. 23,000'den fazla hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, primer-sekonder Gleason 4-5 patern ve de seminal vezikül invazyonunun kansere bağlı mortalitede en önemli patolojik parametreler olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle de izlem aşamasının başında konfirmasyon

Tablo 2. Takip aralıkları

Merkez	PSA (ay)	Muayene (ay)	Zorunlu doğrulayıcı biyopsi (≤1 yıl)	Sonraki biyopsiler (yıl)
Johns Hopkins (10)	6	6	Evet	1
Toronto Üniversitesi (11)	3 (x2 yıl) sonra 6		Evet	3-4
Göteborg (12)	3-6	3-6	Hayır	2-3
Kaliforniya Üniversitesi (13)	3	6	Evet	1-2
Royal Marsden (14)	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Hayır (≤2 yıl)	2
Avustralya (15)	3 (x3 yıl) sonra 6	6 (x3 yıl) sonra 12	Evet	1-2, sonra 3-5
PRIAS (16)	3-6		Evet	3
Kopenhag (17)	3	3	Evet	Değişken
Miami Üniversitesi (18)	3-4 (x2 yıl) sonra 6	3-4 (x2 yıl) sonra 6	Evet	1

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSA: Prostat spesifik antijen

biyopsileri önerilmektedir. Al ile takip edilecek hastalarda tanı anındaki biyopsi derecesinin doğruluğu teyit etmek ve yanlış sınıflandırmayı önlemek için aynı zamanda izlem sırasında yükselen PSA'yı değerlendirmek için klasik 12 kor biyopsi yerine transrektal satürasyon veya transperineal biyopsi şemaları değerlendirilmiştir. Transrektal satürasyon ile 12 kor biyopsinin karşılaştırıldığı 2 çalışmada da gruplar arası Gleason skor açısından fark saptanmamıştır.

Bazı yazarlar ise Al öncesi mp-MRG ile birlikte kullanılmasının yüksek riskli hastalığı ekarte etmede faydalı olacağına inanmaktadırlar (35).

Zamanlamada standart olmamakla birlikte konfirmasyon biyopsisi sonrası genellikle 6-12 ay içinde, sonra da merkeze göre değişmekle birlikte yıllık veya 3-4 yıllık periyotlarla yapılmaktadır (10,11,12). Konfirmasyon biyopsisi sonrası hasta seçimine ve biyopsi tekniğine bağlı değişmekle birlikte %2,5-28 oranında Gleason derecesinde değişiklik bildirilmiştir (15). Takip biyopsilerinde ise farklı merkezlerde %22-30 oranında progresyon saptanmıştır (11,12,13).

Görüntüleme

Mp-MRG yüksek dereceli PK'de yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğundan dolayı Al düşünülen hastaların tanı anında hastalığın yanlış sınıflandırılmasını önlemede, hasta seçimi ve takibinde oldukça önemlidir (36). Al'de mp-MRG'nin değeri hakkında birçok yayın mevcut olmasına rağmen hiçbir MRC'yi tedavi endikasyonu olarak kullanmamıştır. Mevcut bilgiler ışığında mp-MRG'nin Al'de hasta seçimi ve takipte kullanılabileceği ve tekrar biyopsi gereksinimini önleyebileceği ifade edilmiştir (37).

Transrektal ultrasonografi prostat hacmi veya periferik zondaki hipoeoik alanların boyut ve sayısındaki değişimleri belirlemede kullanılmıştır. Bu kriterler ile PSA değişim oranı arasında ilgi kurulamamıştır. Al programındaki hastalarda hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde rolü sınırlı bulunmuştur (38).

Kemik sintigrafisi ile yapılan takip değerlendirmelerde de bu yöntemin faydalı olmadığı belirtilmiştir (39).

Hasta Seçimi ve Uyumu

Kanserle yaşamanın psikolojik baskısı yaşam kalitesini bozabilir. Tanıyı ilk duydukları en zor dönemde, olguların %13'ü ciddi depresyon olmak üzere %90'ı ruhsal sıkıntı yaşamaktadır (24).

PK olan çoğu erkekte PK ile ilişkili olmayan ölüm yaşanacağı için, aktif gözlemdaki hastaların genel fiziksel ve psikolojik sağlığının iyileştirilmesi önemlidir. Tanı anından itibaren hasta ile hekim arasında iyi bir iletişim kurulması, hastanın hastalığı ve mevcut sağlık durumu hakkında bilgilendirilmesi, benzer durumdaki hastalar ile paylaşımında bulunmasının sağlanması, Al'deki hastaların endişelerinin giderilmesi tedaviye uyumları açısından oldukça önemli ve gerekli görünmektedir.

Progresyon Kriterleri

Al takip protokolü şu an için seri PSA ölçümleri, klinik değerlendirme, DRE ve tekrar biyopsilerle yapılmaktadır. Standart biyopsi şeması hakkında literatürde henüz fikir birliği sağlanamamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında Al'deki hastaların takibi esnasında definitif tedavi önerilmesi gereken durumları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz (Tablo 3):

- Biyopside histolojik progresyon:

Gleason skorun 7 veya üzerinde olması

Artan pozitif kor sayısı

Kor tutulum oranında artış

- PSA progresyonu; özellikle PSADT <3 yıl

- Klinik progresyon, prostat muayenesinde veya radyolojik değerlendirmede progresyon

- Hasta isteği (%10).

Progresyon Sonrası Definitif Tedavi

Al veya bekle-gör ile takip edilen PK'li hastalarda progresyon geliştiğinde farklı yaklaşımlar tercih edilmektedir. Bekle-gör'de genellikle semptomatik veya metastatik progresyon için antiandrojen tedavisi kullanılırken, Al'de küratif tedavi uygulanmaktadır.

Tablo 4'te görüldüğü üzere Al programına dahil edilen, sonrasında progresyon görülen ve aktif tedavi uygulanan hasta oranı %14-38 arasında bildirilmiştir. Johns Hopkins çalışmasında 15 yıllık takip sonrasında hastaların %57'sine küratif girişim gerekmiştir. Bunda rol oynayan en önemli 2 faktörü artmış PSADT ve pozitif kor sayısı olarak bildirmişlerdir. Progresyon sonrası 138 hastaya gecikmiş RP, 149'una ise radyoterapi uygulanmıştır. Her iki tedavi kolunda da %8 oranında biyokimyasal nüks görülmüş ve hiçbir hastada metastatik hastalık veya PK'ye bağlı mortalite saptanmamıştır (10). RP'den sonra kanserlerin çoğunluğu (%65) organ sınırlı olarak rapor edilmiştir.

Tablo 3. Progresyon kriterleri

Merkez	Gleason skoru	Pozitif parça	Kanser oranı %	PSAV	PSADT (yıl)
Johns Hopkins (10)	>6	>2	>50		
Toronto Üniversitesi (11)	Artış				<3
Kaliforniya Üniversitesi (13)	>6	>%33	>50		
Royal Marsden (14)	≥4+3	>%50		>1	
Avustralya (15)	>6	>%20	>8 mm	>0,75	<3
PRIAS (16)	>6	>2			<3
Kopenhag (17)	≥4+3	>3			<3
Miami Üniversitesi (18)	>6	>2	Artış		

PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, PSAV: Prostat spesifik antijen velositesi, PSADT: Prostat spesifik antijen ikilenme zamanı

Tablo 4. Literatürdeki aktif izlem serilerinin sonuçları

Merkez	n	Gs ≥7 (%)	Ortanca yaş (yıl)	Ortanca takip süresi (yıl)	GS (%)	KSS (%)	Tedavi uygulanan (%)
Johns Hopkins (10)	1298	0	66	5,0	69	99,9	36
Toronto Üniversitesi (11)	993	13	68	6,4	62	94,3	27
Göteborg (12)	439	NR	65	6,0	81		37
Kaliforniya Üniversitesi (13)	810	8	62	5,0	98	99	NR
Royal Marsden (14)	471	7	66	5,7	94	99	31
Avustralya (15)	650	14	63	4,6		100	38
PRIAS (16)	2494	0	66	1,6	99,3	100	21
Kopenhag (17)	167	6	65	3,4			35
Miami Üniversitesi (18)	230	0	64	3,7	100	100	14
Toplam	7552	0-14	63-68	1,6-6,4			14-38

GS: Genel sağkalım, KSS: Kansere özgü sağkalım, NR: Belirtilmemiş, PRIAS: Prostate Cancer Research International Active Surveillance, Gs: Gleason score

Sunnybrook deneyiminde ise 15 yıllık takip sonrası Hopkins grubuna göre daha az oranda (%45) küratif tedavi gerekmiştir. RP ile tedavi edilen 35 hasta ve radyoterapi ile tedavi edilen 90 hastada ise daha yüksek PSA başarısızlık oranları (%50,4) bildirilmiştir (11). On beş yıllık süreç sonunda hastalığa bağlı metastaz %2,8; mortalite %1,5 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %21'inin orta risk grubunda olduğu, Johns Hopkins grubunda ise sadece düşük ve çok düşük risk grubunda olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak yayınlanmış Aİ serilerinde, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları benzer riskli hastalara hemen uygulanan RP veya radyoterapi gibi definitif tedavi yöntemlerinin sonuçları ile benzerdir. Aynı şekilde Aİ'de iken progresyon sonrası radikal RP veya radyoterapi uygulanan hastalarda da sonuçlar yüz güldürücüdür.

PSA testinin yaygın kullanımı ve tarama testleri, erken evre klinik önemsiz PK oranında belirgin bir artmaya yol açmıştır. Son 15 yılda tedavi gerektirmeyecek klinik önemsiz PK'leri belirlemek için farklı preoperatif kriterler tanımlanmıştır ve merkezlerde Aİ en uygun tedavi zamanlaması için önemli bir izlem protokolü olarak hastalara sunulmaktadır. Ancak ne yazık ki hasta seçim kriterleri, takip protokolleri, sıklığı ve tedavi endikasyonları hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Aİ alınacak hastalara bu seçimin olası riskleri ve avantajları ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Hasta seçiminde ve izlemde aktif tedaviye geçişte PSA kinetikleri ve tekrar biyopsi halen en önemli parametredir. İleride PK'nin klinik önemsiz olup olmadığını belirlemek için kullanılan serum, idrar belirteçleri ve genomik testler ile mp-MRG anlamlı kanseri tespit etmede gelecekte bize daha iyi yol gösterecektir.

Sorular

1. Aİ kararı alırken dikkat edilmesi gereken kriterler nelerdir?

PK çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırılmıştır. Risk sınıflaması, uygulanabilecek tedavi alternatifleri arasından en doğru kararı vermemize yardımcı olur. Yavaş seyirli bir hastalık olan PK'de hastanın yaşı, komorbiditeleri, beklenen yaşam süresi, hastanın kanserle ve tedavi yan etkileriyle yaşamayı tercih etmesi, karar vermede rol oynayan diğer önemli parametrelerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda Aİ'ye dahil edilme kriterleri Gleason

skoru, pozitif kor sayısı, pozitif korda tümör yüzdesi, PSA değeri ve T evresinden oluşmaktadır.

2. Aİ'de genetik testlerin önemi nedir?

Aİ'deki hastaların biyopsi gereksinimlerini azaltmak ve progresyon durumunda tedavide geç kalmamak adına minimal invaziv yaklaşımlar araştırmacılar merak uyandırmıştır. Genetik biyobelirteçler uzun vadede risk altındaki hastaları daha iyi öngörebilecektir. Rutinde uygulamaları henüz olmamasına rağmen devam eden doğrulama çalışmaları ve karşılaştırmalar ile gelecekte bize daha iyi yol göstereceklerdir.

3. Aİ'de progresyon kriterleri ve progresyon sonrası tedavi seçenekleri ve sonuçları nelerdir?

- Biyopside histolojik progresyon olması (Gleason skorun 7 veya üzerinde olması, artan pozitif kor sayısı, kor tutulum oranında artış)
- PSA progresyonu; özellikle PSADT <3 yıl.
- Klinik progresyon, prostat muayenesinde veya radyolojik değerlendirmede progresyon.

Yayınlanmış Aİ serilerinde, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları benzer riskli hastalara hemen uygulanan RP veya radyoterapi gibi definitif tedavi yöntemlerinin sonuçları ile benzerdir. Aynı şekilde Aİ'de iken progresyon sonrası radikal RP veya radyoterapi uygulanan hastalarda da sonuçlar yüz güldürücüdür.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: V.İ., Konsept: V.İ., Dizayn: V.İ., N.A., Veri Toplama veya İşleme: N.A., Analiz veya Yorumlama: V.İ., Literatür Arama: V.İ., N.A., Yazan: V.İ., N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
2. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary State of Practice. Nat Rev Urol 2016;13:205-215.

3. Mitsuzuka K, Koga H, Sugimoto M, et al. Current use of active surveillance for localized prostate cancer: A nationwide survey in Japan. *Int J Urol* 2015;22:754-759.
4. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68:805-811.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-1328.
6. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. *N Engl J Med* 2014;370:932-942.
8. Huland H, Graefen M. Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment? *Eur Urol* 2015;68:175-178.
9. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61:1019-1024.
10. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-3385.
11. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients with Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-277.
12. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101-107.
13. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, et al. Extended Follow up and Risk Factors for Disease Reclassification in a Large Active Surveillance Cohort for Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2015;193:807-811.
14. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-987.
15. Thompson JE, Hayen A, Landau A, et al. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer. *BJU Int* 2015;115:884-891.
16. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597-603.
17. Thomsen FB, Røder MA, Hvarness H, et al. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60:A4575.
18. 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;58:831-835.
19. Salomon G, Köllerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54:1354-1362.
20. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008;180:1964-1968.
21. Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol* 2011;186:1818-1824.
22. Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al. Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* 2011;259:453-461.
23. Umbehrr MH, Platz EA, Peskoe SB, et al. Serum prostate-specific antigen (PSA) concentration is positively associated with rate of disease reclassification on subsequent active surveillance prostate biopsy in men with low PSA density. *BJU Int* 2014;113:561-567.
24. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-983.
25. Egawa S, Arai Y, Tobisu K, et al. Use of pretreatment prostate-specific antigen doubling time to predict outcome after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000;3:269-274.
26. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012;36:1346-1352.
27. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125-135.
28. Carter HB. Differentiation of lethal and non lethal prostate cancer: PSA and PSA isoforms and kinetics. *Asian J Androl* 2012;14:355-360.
29. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z, et al. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2012;188:1131-1136.
30. van Poppel H, Haese A, Graefen M, et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012;109:360-366.
31. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res* 2013;19:2442-2450.
32. Zhao F, Olkhov-Mitsel E, van der Kwast T, et al. Urinary DNA Methylation Biomarkers for Noninvasive Prediction of Aggressive Disease in Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol* 2017;197:335-341.
33. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1025-1031.
34. Akgül HM, Garayev A, Tinay İ. Active Surveillance in Prostate Cancer: Can We Expand the Indications? *Bull Urooncol* 2016;15:163-166.
35. Sonn GA, Chang E, Natarajan S, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014;65:809-815.
36. Hoeks CM, Somford DM, van Oort IM, et al. Value of 3-T multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance-guided biopsy for early risk stratification in active surveillance of low-risk prostate cancer: a prospective multicenter cohort study. *Invest Radiol* 2014;49:165-172.
37. Özden E, Mercimek MN. Active Surveillance-Factors Affecting the Treatment Decision: 3M: Marker, Mapping, MRI. *Bull Urooncol* 2015;14:156-160.
38. Hruby G, Choo R, Klotz L, et al. The role of serial transrectal ultrasonography in a 'watchful waiting' protocol for men with localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87:643-647.
39. Yap BK, Choo R, Deboer G, et al. Are serial bone scans useful for the follow-up of clinically localized, low to intermediate grade prostate cancer managed with watchful observation alone? *BJU Int* 2003;91:613-617.