

Düşük-orta risk prostat kanserinde tedavi seçenekleri

Treatment options in low-intermediate risk prostate cancer

Dr. Saadettin Yılmaz Eskiçorapçı¹, Dr. Deniz Bolat²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

²Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kayseri

ÖZET

Amaç: Bu derlemenin amacı, düşük-orta risk prostat kanserli hastalardaki tedavi seçeneklerinin onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarını güncel literatür eşliğinde karşılaştırarak günümüzdeki standart tedavi modelini belirlemektir.

Yeni Bulgular: Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında 240.890 yeni prostat kanseri olgusu saptanmış ve bu olguların yaklaşık %90'ının hastalık lokalize evredeyken tanı aldığı belirtilmiştir. Düşük-orta risk prostat kanserinde tedavi alternatifleri arasında aktif izlem, radikal cerrahi tedaviler, radyoterapi, fokal ablatif tedaviler ve deneysel tedaviler yer almaktadır. İdeal tedaviye karar verirken hastanın yaşam beklentisi ve komorbid hastalıkları, tümör biyolojisi, uygulanacak tedavinin risk ve komplikasyonları ile klinik önemsiz kanser varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç: Aktif izlem, endikasyon kriterlerinin net olmaması, yoğun takip gerektirmesi ve uzun dönem sonuçları olan randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle günümüzde standart bir tedavi haline gelememiştir. Radikal prostatektomi, onkolojik sonuçlarının radyoterapiden üstün, morbiditesinin ise radyoterapi ile benzer olması sebebiyle günümüzde düşük-orta risk prostat kanserli hastalarda 2013 yılında altın standart tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Düşük-orta risk prostat kanseri, aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi, onkolojik sonuçlar.

ABSTRACT

Aim: The aim of this review is to determine the current standard treatment modality via comparing oncological and functional outcomes of treatment options under current literature in patients with low-intermediate risk prostate cancer.

New Findings: In 2011, in United States, 240.890 new prostate cancer cases was detected and 90% of these cases were at the stage of localized disease. Treatment alternatives for low-intermediate risk prostate cancer involves active surveillance, radical surgical treatments, radiotherapy, focal ablative treatments, and experimental treatment modalities. While making decision about the optimum treatment modality, patient's life expectancy, comorbidity, tumor biology, risks and complications of the treatment modality and clinically insignificant disease should be considered.

Results: Because of the lack of clearness about the indication criteria, needing intensive follow-up and the absence of randomised controlled trials which have long term results, active surveillance could not become a standard treatment modality currently. The oncological outcomes of radical prostatectomy are superior and the morbidity is similar to radiotherapy, so that, in 2013, radical prostatectomy is the standard treatment modality in patients with low-intermediate risk prostate cancer.

Key words: Low-intermediate risk prostate cancer, active surveillance, radical prostatectomy, radiotherapy, oncologic results.

İletişim (✉): drsy@yahoo.com

1 980'lerin sonu ve 1990'ların başında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erkeklerde yeni tanı konulmuş prostat kanseri (PK) sayısı dramatik olarak artış göstermiştir ve akciğer kanserini aşarak erkeklerdeki en sık görülen kanser durumuna gelmiştir. 2012 yılında 241,740 yeni olguya PK tanısı konulacağı tahmin edilmiş, bu oranın 2012'de yeni kanser tanısı alan erkeklerin %29'u olduğu bildirilmiştir (Şekil 1) (1,2). Bu artışın temel nedenleri olarak prostat spesifik antijen (PSA) taramasının yaygınlaşması, prostat biyopsisi endikasyonlarının genişlemesi ve biyopside alınan odak sayısının artması sayılabilir. Bu durum aynı zamanda PK hastalarının daha erken evrede saptanmasına neden olmuştur. Örneğin, düşük riskli hastaların oranı 1989-1992 yılları arasında %30 iken bu oran 1999-2001'de %45'e yükselmiştir (P < .0001) (3). ABD verilerine göre, 2011'de 240.890 yeni PK olgusu saptanmıştır ve bu olguların yaklaşık %90'ı hastalık lokalize evredeyken tanı almaktadır (4).

Düşük-orta risk prostat kanserinde tedavi seçenekleri

Düşük-orta risk PK'nin en uygun tedavisinin ne olduğu, hangi hastaya hangi tedavinin uygulanacağı konusu tartışmalıdır. Çünkü bazı hastalarda kanser agresif olabilirken bazı hastalarda hiçbir zaman

“Düşük-orta risk PK'li hastalarda tedavi spektrumunun bir ucunu radikal cerrahi tedaviler oluştururken diğer tarafta izlem seçeneği bulunur. Radyoterapi ve fokal tedavi seçenekleri ise bu spektrumun ortasında yer alır.”

“Sonuç olarak, Aİ yapılacak hastalarla ilgili endikasyon kriterlerinin net olmadığı, Aİ yapılan hastaların tekrarlayan saturasyon biyopsileri ile yoğun takip gerektirip bunun hastaya ek yük getireceği, uzun dönem sonuçları olan randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) bulunmadığı ve “hastanın bergüne kanserle uyanacağı” gibi psikolojik faktörler de düşünülürse 2013 yılında bu yöntemin standart bir tedavi olamayacağı aşikardır.”

şansının korunması yaklaşımıdır (15). Aİ yaklaşımının temeli, düşük riskli hastalığın tanısından hastalığın klinik olarak ilerlemesine kadar geçen sürenin genel olarak uzun olması ve izlem sırasında progresyon bulguları saptanırsa, bu aşamada hastalığı kür ile sonuçlanacak şekilde tedavi edilebileceği bir evrede olacağı hipotezine dayanmaktadır (15,16).

Epstein ve ark.'ın öncü çalışmasında kullandıkları kriterle RP spesmenlerinde patolojik olarak önemsiz kanser (tumor vaolümü <0.2 cm³, Gleason skrou 6 ve organa sınırlı hastalık) varlığını olguların %73'ünde doğru olarak öngörmüştür (17). Epstein kriterlerinin validasyonu amacıyla gerçekleştirilen ve 366 hasta içeren bir çalışmada bu kriterlere sahip olguların %20'sinde RP örneklerinde kötü prognostik özellikler (Gleason 7 ve üstü tumor ya da organa sınırlı olmayan hastalık) saptanmıştır (18). Söz konusu yanılamaları azaltmak amacıyla ilave kriterler nedeniyle yapılan Aİ çalışmaları incelendiğinde, dahil edilme kriterlerinin merkezler arasında bazı farklılıklar gösterdiği görülmektedir (Tablo 2).

Aktif izlem sonuçları

Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) çalışmasında klinik evre T1/T2 PK'lı, PSA seviyesi ≤ 10 ng/ml, PSA dansitesi <0.2ng/ml/ml, biyopside bir ya da iki pozitif kuru olan ve Gleason skoru ≤6 olan hastalara her 3-6 ayda bir PSA ölçümü ve 1, 4 ve 7. yılların sonunda hacim-bazlı

Tablo 2. Organa sınırlı PK için aktif izlem klinik çalışmaları: dahil edilme kriterleri.

Referans	Hasta sayısı	Median yaş	Kriterler
Dall'era (19)	376	62	Gleason ≤3+3, PSA ≤0.15 ng/dl, T ≤T2, biyopsilerin ≤%33'ü+, korların ≤%50'si+
Van den Berg (20)	616	66	Gleason ≤3+3, PSA ≤10 ng/ml, PSA ≤0.2 ng/dl, T ≤T2, biyopsilerin ≤2'si+
Van As (21)	326	67	Gleason ≤3+4, PSA ≤15 ng/ml, T ≤T2a, biyopsilerin ≤%50'si+
Soloway (22)	230	64	Gleason ≤6, PSA ≤10 ng/dl, T ≤T2, biyopsilerin ≤2'si+, korların ≤%20'si+
Klotz (23)	453	70	Gleason ≤6, PSA ≤10 ng/dl, (1999'a kadar; Gleason ≤3+4, PSA ≤15 ng/ml), biyopsilerin ≤3'ü+, her korun ≤%50'si+
Tosoain (24)	633	66	Gleason ≤3+3, PSA ≤0.15 ng/dl, T1, biyopsilerin ≤2'si+, korların ≤%50'si+
Adamy (25)	238	64	Gleason ≤3+3, PSA ≤10 ng/ml, T ≤T2a, biyopsilerin ≤3'ü+, uzunluk ≤%50

Tablo 3. Organa sınırlı PK için aktif izlem klinik çalışmaları: ana sonuçlar.

	Progresyon				Sağkalım		
	Median takip süresi (ay)	Biyopsi (%)	PSA/ PSA DT	Hastanın isteği	Total sağkalım	Kansere özgü sağkalım	Progresyonsuz sağkalım
Dall'era	47	35	5	8	97	100	54
Van den Berg	52	-	13	18	91	100	68
Van As	22	13	18	2	98	100	73
Soloway	32	10	-	-	100	100	86
Klotz	82	9	14	3	68	97	70
Tosoain	32	14	-	9	98	100	54
Adamy	22	13	14	11	-	-	-

tekrarlanan biyopsilerle Aİ uygulanmıştır (26). Tekrarlanan biyopsilerde ikiden fazla pozitif kor sayısı ya da Gleason >6 yeniden sınıflama olarak tanımlanmıştır. PSA ikileme zamanı <3 yıl olan ve ya da yeniden sınıflama olan olgulara tedavi önerilmiştir. Çalışmaya 1.6 ortalanca yıl takip edilen 2494 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın sonucunda 1480 erkeğe bir ya da daha fazla biyopsi yapılmış ve bunların 415'i (%28) yeniden sınıflama göstermiştir. Takip süresince hastaların %21.1'i aktif tedaviye gitmiştir. 2 yılda aktif tedavisiz sağkalım oranı %77.3, 4 yılda %66 olarak bildirilmiştir. Hastalığa özgü sağkalım oranı ise %100 olarak bulunmuştur. Fakat Aİ'nin güvenilirliği konusunda kesin bir sonuca ulaşabilmek için takip süresinin çok kısa olduğu vurgulanmıştır. Organa sınırlı PK için Aİ çalışmalarının sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) 2012 Prostat Kanseri Kılavuzu'nda Aİ'nin sadece çok iyi seçilmiş hastalara önerilebileceği, bilhassa verilerin görünürde lokalize PK'lı bazı hastalar

için konservatif tedavi sonrası belirgin tümör progresyonu riski olduğunu gösterdiği belirtilmiştir. Birçok yayında, cT1c tümörlerin çoğunlukla önemli olduğu ve tedavisiz bırakılmaları gerektiği, çünkü cT1c tümörlerin %30'unun nihai histopatolojik analizde lokal yayılım gösterdiği vurgulanmaktadır (27).

On yıllık yaşam beklentisi olan evre T2a hastalara RP önerilmelidir, çünkü tedavi edilmedikleri takdirde %35-55'i hastalık progresyonu gösterecektir. Düşük derece T2 kanser için aktif monitörleme önerilmekteyse de tümör derecesinin iğne biyopsiyle preoperatif değerlendirilmesi sıklıkla güvenilir değildir (27).

Mitsuzuka ve ark. tarafından yapılan çalışmada neoadjuvan tedavi verilmeksizin radikal prostatektomi yapılan 1268 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş ve düşük risk hastalıklı (PSA <10 ng/ml, Gleason skoru ≤6 ve klinik evre T1c ya da T2a) 211 hasta PRIAS kriterlerine sahip olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır (28). Çalışmanın sonucunda PRIAS kriterlerine sahip olup da RP yapılan hastaların

Tablo 4. Organa sınırlı hastalıkta RP'nin onkolojik sonuçları

Referans	Hasta sayısı	RP yılı	Median takip (ay)	10 yıllık PSA-free sağkalım	10 yıllık kansere özgü sağkalım (%)	15 yıllık kansere özgü sağkalım (%)	25 yıllık kansere özgü sağkalım (%)
Isbarn ve ark. (2009) (34)	436	1992-97	122	60	94	-	-
Roehl ve ark. (2004) (35)	3478	1983-2003	65	68	97	-	-
Han ve ark. (2001) (36)	2404	1982-99	75	74	96	90	-
Hull ve ark. (2002) (37)	1000	1983-98	53	75	98	-	-
Porter ve ark. (2006) (38)	752	1954-94	137	71	96	91	82
Bill-Axelson ve ark. (2011) (39)	347	1989-99	153	-	-	85	-
Stephenson ve ark. (40)	6398	1987-2005	48	-	-	88	-

%20'sinin olumsuz patolojik özelliklere sahip olduğu ve hastaların sadece %30'unun klinik önemsiz kanser kriterlerine (pT2a, Gleason skoru≤6 ve tümör volümü<2.5ml) sahip olduğu belirlenmiştir. Hastaların %10.3'ünde patolojik T3 evre hastalık olduğu, %19.5'inde Gleason skorunun daha yüksek dereceli (≥4+3) olduğu, %11'inde cerrahi sınırın pozitif olduğu ve ortalama tümör volümünün 0.81 ml olup %61.1'inde >0.5ml ve %30'unda >1.3 ml olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, Aİ yapılacak hastalarla ilgili endikasyon kriterlerinin net olmadığı, Aİ yapılan hastaların tekrarlayan saturasyon biyopsileri ile yoğun takip gerektirip bunun hastaya ek yük getireceği, uzun dönem sonuçları olan randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) bulunmadığı ve "hastanın hergüne kanserle uyanacağı" gibi psikolojik faktörler de düşünülürse 2013 yılında bu yöntemin standart bir tedavi olamayacağı aşikardır.

Radikal prostatektomi

RP operasyonunda amaç prostatın, seminal veziküllerin ve vaz deferens ampullasının intakt bir biçimde negatif cerrahi sınırlarla birlikte eksize edilmesidir. EAU 2012 Prostat Kanseri Kılavuzu'nda lokalize PK'lı iyi seçilmiş hastalarda total cerrahi çıkarmanın mükemmel tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir. Eğer bu operasyon deneyimli bir cerrah tarafından yapılırsa hastanın bundan sonraki

yaşam kalitesi de tatmin edicidir (27). Ayrıca RP, prospektif randomize olarak, Aİ ile karşılaştırıldığında kansere özgü sağkalımı artırdığı gösterilen tek tedavi alternatifidir (29). Bugün retropubik RP, uzun dönem onkolojik ve fonksiyonel sonuçları ile ürologların en sık uyguladıkları cerrahi tekniklerin başında gelmektedir (30). Böylece, RP tarif edildiği tarihten günümüze kadar hemen hemen evrimini tamamlamış ve teknik açıdan büyük bir oranda "klasik" bir operasyon haline gelmiştir (31).

RP yapılan hastalarda negatif cerrahi sınır elde edilmesi, hem olgular üzerinde oluşturduğu psikolojik etki hem de uzun dönem onkolojik sonuçların öngörülmesi bakımından önemlidir (6). Bu bağlamda, kanser kontrolü, potans ve kontinans parametrelerinden oluşan "trifekta" konseptine erken dönem komplikasyon olmaması ve negatif cerrahi sınır sağlanması parametreleri de eklenerek "pentafekta" kavramı güncel literatürde yerini almıştır (32). RP uygulanan 5831 olgunun değerlendirildiği uluslar arası bir çalışmada, cerrahi sınır negatif olan olguların pozitif olanlara kıyasla iki kat daha fazla (%80 ve %40, p<0.0001) 10 yıllık hastalısız sağkalım oranına sahip oldukları gösterilmiştir (33). Organa sınırlı PK için yapılan RP ile ilgili klinik çalışmaların onkolojik sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

RP'nin avantajları (41)

- 1- Uzun süreli kanser kontrolü
- 2- Patolojik evre ile daha iyi prognoz tayini
- 3- Lenf nodu diseksiyonunun mümkün olması
- 4- PSA ile takibin çok kolay olması
- 5- Alt üriner sistem şikayetlerinin ortadan kaldırılması
- 6- Psikolojik olarak kanserli dokunun çıkarılmasından doğan rahatlık
- 7- Lokal nükste adjuvan radyoterapi olanağı

RP'nin dezavantajları (41)

- 1- Ciddi erektil disfonksiyon riski
- 2- Operatif morbidite riski

- 3- Cerraha bağlı fonksiyonel sonuçlar
- 4- Az da olsa inkontinans riski
- 5- Göreceli uzun nekahat süresi

RP'nin rölatif kontrendikasyonları (41)

- 1- Komorbidite yüksekliği
- 2- Nörojenik mesane
- 3- 10 yıldan daha az yaşam beklentisi
- 4- Cerrahiden çok çekinen hastalar
- 5- Geçirilmiş açık prostatektomi (göreceli)

RP komplikasyonları

EAU 2012 Prostat Kanseri Kılavuzu'nda RP ile ilgili bildirilen komplikasyonlar ve insidansları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. RP komplikasyonları (27)

Komplikasyon	İnsidans (%)
Perioperatif ölüm	0.0-2.1
Majör kanama	1.0-11.5
Rektal hasar	0.0-5.4
Derin ven trombozu	0.0-8.3
Pulmoner emboli	0.8-7.7
Lenfösel	1.0-3.0
Üriner kaçak, fistül	0.3-15.4
Hafif stres inkontinans	4.0-50.0
Ciddi stres inkontinans	0.0-15.4
İmpotans	29.0-100.0
Mesane boynu tıkanıklığı	0.5-14.6
Üreteral tıkanıklık	0.0-0.7
Üretral darlık	2.0-9.0

Literatürdeki sistematik derlemeler, retropubik RP (RRP)'nin sonuçlarıyla laparoskopik RP/robot yardımcı laparoskopik RP (LRP/RALP)'nin sonuçlarını karşılaştırmışlardır. LRP ve RALP'nin belirlenilen daha az kan kaybı ve transfüzyon oranıyla ilişkili olduğu ve ulaşılabilir verilerin fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar açısından herhangi bir cerrahi yaklaşımın üstünlüğünü ispatlamak için yeterli olmadığı vurgulanmıştır (27).

"RP, onkolojik sonuçlarının RT'den üstün, morbiditesinin ise RT ile benzer olması sebebiyle günümüzde düşük-orta risk PK'lı hastalarda hala standart tedavidir."

Tablo 6. Eksternal radyoterapi sonuçları

Çalışma	Yıl	Hasta (N)	Doz	Yaş	bRFS (10 yıl) (%)	GİS toksisite (%)	GÜS toksisite (%)
Kuban (42)	2008	150	70 Gy	69	50	13	8
		151	78 Gy	69	73	26	13
Zietman (43)	2010	197	70.2 Gy	67	78	13 (≥2. Derece)	24 (≥2. Derece)
		197	79.2 Gy	66	83	25 (≥2. Derece)	29 (≥2. Derece)

bRFS: biyokimyasal rekürrensiz sağkalım

Radyoterapi

PK tedavisinde mevcut RT seçeneklerine bakıldığında çok sayıda modalitenin gündemde olduğu görülmektedir. Retrospektif karşılaştırmalarda eksternal RT sonuçları onkolojik sonuçlar ve hayat kalitesi açısından cerrahiye çok yakın sonuçlar ortaya koymaktadır. Ancak bugüne kadar RP ile RT modalitelerini kıyaslayan henüz randomize kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Literatürde eksternal RT ile ilgili çalışmaların sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Abdollah ve ark.'ın SEER veritabanını kullanarak 1992-2005 yılları arasında lokalize PK nedeniyle 22144 RP ve 46521 RT uygulanan hastanın mortalite sonuçlarını propensity score matching yöntemi kullanarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, 10 yıllık kansere özgü mortalite düşük-orta riskli PK'da RP grubunda %1.4, RT grubunda %3.9 olarak bulunurken yüksek risk PK'da sırasıyla %6.8'e karşın %11.5 oranında bulunmuştur (44).

RT'nin komplikasyonları

EORTC 22863 çalışmasının sonuçlarına göre RTOG derecesine göre RT'nin geç dönem toksisite ve insidansı Tablo 7'de gösterilmiştir (45).

RP ile RT'nin karşılaştırılması

Tablo 8. RP ile RT'nin karşılaştırılması

Radikal prostatektomi	Radyoterapi
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aktif izleme üstünlük ■ Patolojik değerlendirme şansı ■ >20 yıl kanser kontrolü ■ PSA relapsını değerlendirme kolaylığı ■ 40 yıllık cerrahi deneyim ■ Düşük maliyet 	<ul style="list-style-type: none"> ■ İnkontinans ve erektil disfonksiyon bir miktar daha az ■ Genel anestezi yok ■ Yüksek doz RT ile etkinlikte artış ■ Gelişen teknoloji ile yan etkilerde azalma

Yaşam kalitesi

Sanda ve ark.'ın yaptıkları çalışmada 2003-2006 yılları arasında daha önce herhangi bir tedavi almamış olan T1 ve T2 evre 1201 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bunlara RP, eksternal-beam RT ve brakiterapi uygulanmıştır (46). Hastalar tedaviye başlandıktan sonra 2 yıl süreyle takip edilmişlerdir. 2 yılın sonunda RP grubunda üriner problemler %7, barsak problemleri %1, seksüel problemler %43 oranında izlenirken RT grubunda sırasıyla aynı problemler %11, %11 ve %37 oranlarında görülmüştür. Büyük prostatlı hastalarda üriner problemlerin RP sonrası azaldığı belirtilmiştir. Hormon tedavisinin yaşam kalitesini kötü etkilediği belirtilen çalışmada sıcak basması, depresyon, enerji düşüklüğü ve

kilo değişimi gibi problemlerin her iki grup arasında benzer olduğu bildirilmiştir.

Sonuç

Aİ, endikasyon kriterlerinin net olmaması, tekrarlayan saturasyon biyopsileri ile yoğun takip gerektirmesi, uzun dönem sonuçları olan randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) bulunmaması ve psikolojik faktörler de düşünülürse 2013 yılında düşük-orta risk PK'lı hastalarda standart bir tedavi haline gelmemiştir. RP, onkolojik sonuçlarının RT'den üstün, morbiditesinin ise RT ile benzer olması sebebiyle günümüzde düşük-orta risk PK'lı hastalarda hala standart tedavidir.

Tablo 7. RTOG derecelmesi ile geç dönem toksisite insidansı (EORTC 22863 çalışmasından) (46)

	2. Derece		3. Derece		4. Derece		Herhangi belirgin toksisite (≥2. Derece)	
	No.	%	No.	%	No	%	No	%
Sistit	18	4.7	2	0.5	0	0	20	5.3
Hematüri	18	4.7	0	0	0	0	18	4.7
Üriner darlık	18	4.7	5	1.3	4	1	27	7.1
Üriner inkontinans	18	4.7	2	0.5	0	0	20	5.3
Tüm genitoüriner toksisite	47	12.4	9	2.3	4↑	1↑	60	15.9
Proktit	31	8.2	0	0	0	0	31	8.2
Kronik diyare	14	3.7	0	0	0	0	14	3.7
İnce barsak obstrüksiyonu	1	0.2	1	0.2	0	0	2	0.5
Tüm gastrointestinal toksisite	36	9.5	1	0.2	0	0	37	9.8
Bacak ödemi	6	1.5	0	0	0	0	6	1.5
Tüm toksisite	72	19.0	10	2.7	4	1	86	22.8

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010.
3. Cooperberg MR, Lubbeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22:2141-9.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-36.
5. Soylu A. Prostat kanserinde bir tedavi protokolü olarak aktif izlem: tanım, hasta seçimi, olası riskler. In: Ürolojide yeni ufuklar üroonkoloji. 1. Baskı. Editör: Sümer Baltacı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2010. Sayfa. 67-79.
6. Güner E, Turna B. Lokalize prostat kanseri: tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2012;5(1):56-65.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
8. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-74.
10. Jang LT, Yossepowitch O, Bianco FJ, et al. More favorable tumor features and progression-free survival rates in a longitudinal prostate cancer screening study: PSA era and threshold-specific effects. *Urology* 2006;67:343-8.
11. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention is the way to manage 'good-risk' prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(3):136-42.
12. Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW, Walsh PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994;151:1587-92.
13. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-13.
14. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, et al;ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366(11):981-90.
15. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3669-76.
16. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: Importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:374-383.
17. 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.
18. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol* 2008;54: 1306-13.
19. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008;112(12):2664-70.
20. van den Bergh RC, 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):1-8.
21. 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(6):1297-305.
22. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58(6):831-5.
23. 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(1):126-31.
24. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2185-90.
25. Adamy A, Yee DS, Matsushita K, et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*. 2011;185(2):477-82.
26. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol* 2013;63(4):597-603.
27. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012.
28. Mitsuzuka K, Narita S, Koie T, et al. Pathological and biochemical outcomes after radical prostatectomy in men with low-risk prostate cancer meeting the Prostate Cancer International: Active Surveillance criteria. *BJU Int* 2013;111(6):914-20.
29. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
30. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006;176:569-74.
31. Teber D, Yençilek F, Şanlı Ö. Açık ve laparoskopik radikal prostatektomi: güncel bir değerlendirme. In: Ürolojide yeni ufuklar üroonkoloji. 1. Baskı. Editör: Sümer Baltacı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2010. Sayfa. 81-100.
32. Patel VR, Abdul-Muhsin HM, Schatloff O, et al. Critical review of 'pentafecta' outcomes after robot-assisted laparoscopic prostatectomy in high volume centres. *BJU Int* 2011;108(Pt 2):1007-17.
33. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: Multiinstitutional assessment of 5831 patients. *Urology* 2005;66(6):1245-50.
34. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* 2010;106(1):37-43.
35. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retroperitoneal prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910-4.
36. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retroperitoneal prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-65.
37. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528-34.
38. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006;176(2):569-74.
39. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708-17.
40. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4300-5.
41. Özen H. Retroperitoneal radikal prostatektomi. In: Üroonkoloji Kitabı Cilt 1. 1. Baskı. Editörler: Haluk Özen, Levent Türkeri. Ankara: Ertem Basım Yayın; 2007. Sayfa. 675-99.
42. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long term results of the MD Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.
43. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-11.
44. Abdollah F, Schmitges J, Sun M, et al. Comparison of mortality outcomes after radical prostatectomy versus radiotherapy in patients with localized prostate cancer: A population-based analysis. *Int J Cancer* 2012;19:836-44.
45. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1674-81.
46. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-61.