

# T1c prostat kanserlerine genel bakış

Dr. Mesut Çetinkaya, Dr. Alp Özgür Akdemir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

## ABSTRACT

**Aim:** It is a known fact that a particular number of prostate cancer (PCa) patients diagnosed in the PSA era have T1c tumors. The aim of this review is to investigate the unique characteristics and natural history of T1c tumors and compare them to other clinical stages of PCa.

**Materials and methods:** Thirty-one studies including the comparison of T1c cancers with cancers of other clinical stages are reviewed. The questions regarding the debates about the definition and clinical significance of T1c tumors, their differences from insignificant cancers, the zones of the prostate that they tend to develop from, tendency for grade progression and why they may not be palpable during digital rectal examination are investigated.

**Results:** Almost 80% of T1c cancers are clinically significant and require radical treatment. If untreated, 20% may experience grade progression. There are some uncertainties regarding the definition of T1c cancers in the TNM system. Most of the T1c cancers develop from the peripheral zone, some develop from transitional zone while some of them develop from both peripheral and transitional zones. T1c tumors show some similarities with T2a tumors.

**Conclusions:** An important proportion of T1c cancers are clinically significant and require treatment. Treatment outcomes of T1c cancers are similar to those of T2a cancers in some aspects. A safe threshold PSA value for biopsy decision is yet to be defined, instead, PSA progression over time remains to be a more important criteria in deciding for a biopsy. It is still debateful if a positive transrectal ultrasound finding is sufficient to discriminate T1c from T2a tumors.

## ÖZET

**Amaç:** PSA'nın kullanıma girmesinden sonra yeni teşhis edilen prostat kanserlerinin (PCa) büyük çoğunluğunun evre T1c olduğu bilinmektedir. Bu derlemenin amacı evre T1c PCa'nın tüm özelliklerini araştırmak, diğer klinik evrelerle karşılaştırmasını yapmaktır.

**Materyal-Metot:** T1c PCa'lerinin diğer evrelerdeki PCa'leri ile karşılaştırmasını kapsayan, geniş serili 31 makale taranmıştır. TNM sistemindeki T1c tanımındaki belirsizlikler, T1c PCa'lerinin klinik önemi, klinik önemsiz PCa'lerinden farkı, prostatın hangi zonlarından gelişebildiği, zamanla grade progresyonu gösterip göstermedikleri, neden parmakla rektal muayene (PRM)'de palpe edilemedikleri sorularına cevap aranmıştır.

**Sonuç:** Evre T1c PCa'lerinin ortalama %80'i klinik önemli kanser gurubuna girmekte, radikal tedavi gerektirmektedir. TNM sistemine göre T1c tanımında belirsizlikler bulunmaktadır. T1c'lerin büyük çoğunluğu periferik zondan gelişmekte, bir kısmı transizyonel zondan, bir kısmı da hem periferik zondan hem de transizyonel zondan gelişim göstermektedirler. T1c'ler T2a ile yakın benzerlikler göstermektedir. Tedavi uygulanmamış T1c'lerin ortalama %20'sinde zamanla grade progresyonu olabilmektedir.

**Yorum:** T1c kanserler büyük oranda klinik önemli olup tedaviyi gerektirmektedir. T1c ve T2a tümörlerin tedavi sonrası sonuçları birçok yönden benzerlik göstermektedir. Biyopsi için eşik değer olarak kabul edilebilecek güvenli bir PSA değeri yoktur. Biyopsi kararı verilmesinde en önemli kriter PSA'nın zaman içinde progresyon göstermesidir. T1c'yi T2a'dan ayırt etmede kullanılan kriterlerden transrektal ultrasonografi (TRUS) bulgusunun yeterli olup olmadığı tartışmalıdır.

## Evre T1c tanımında belirsizlikler

Günümüzde PCa evrelemesinde 2002 TNM (Tümör Nod Metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (1). Buna göre T1c PCa sadece serum PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi sonucu tespit edilen kanserdir. TNM sistemi ilk defa 1975'de tanımlanmış daha sonra 1992, 1997 ve 2002'de revize edilmiştir (1-4).

Bu evreleme sisteminde klinik T1c ve T2 evreleri arasında bazı belirsizlikler vardır;

1- Eğer kanser parmakla rektal muayene ile palpe edilemiyor, buna karşılık görüntüleme yöntemiyle tespit ediliyorsa T2 gurubuna gir-

mektedir. Ancak transrektal ultrasonografi bulgusu prostat kanseri için spesifik olmayıp, bir çok PCa TRUS ile görüntülenemez.

2- TNM'ye göre T1c için sadece PSA yüksekliği kriter olmakla beraber PSA cut-off değeri belirsizliğini korumaktadır. Örneğin prostat biyopsisi için PSA değeri olarak 4 ng/ml eşik değer olarak kabul edilirse, PCa'lerinin %22-25'inde PSA'nın 4 ng/ml'den daha düşük olduğu bilinmektedir (5).

3- Öte yandan PRM'nin pozitif öngörü değeri düşüktür, subjektif bir tanı yöntemidir ve güvenilirliği yapan hekimin tecrübesiyle yakından ilgilidir. PRM'si normal olarak değerlendirilen bir hastada serum PSA yüksekse ve biyopsi ile PCa tespit edilmişse evresi T1c olmakta,

*“PSA’nın kullanıma girmesiyle artık daha çok tümöre erken evrede tanı konmakta ve PRM ile palpe edilebilir hale gelmeden önce tedavi edilebilmektedir. Ancak PSA’nın kullanıma girmesiyle biraz önce de bahsettiğimiz “klinik önemsiz” birçok kanser de tespit edilebilmektedir.”*

eğer aynı hasta başka bir hekim tarafından muayene edilip PRM anormal olarak değerlendirilirse evresi T2 olmaktadır.

Görüldüğü gibi evre T1c kavramı birçok belirsizliği içine almaktadır. PRM normal, biyopsi ile tanı konmuş, hangi PSA değeri olursa olsun PCa’lilerin evresi T1c olarak kabul edilebilir düşüncesindeyiz.

## PSA ve organa sınırlı prostat kanseri ilişkisi

Genel bir belirleme yapmak gerekirse serum PSA’nın tümör evre ve volümüyle korelasyon gösterdiği bilinmektedir. PSA; prostat volümü, tümör grade’i, evresi, hasta yaşı ve ırkından etkilenmektedir (6). Gram doku ile üretilen PSA ilişkisine bakılacak olursa; 1 gr BPH dokusunun ürettiği PSA, 1 gr kanser dokusunun ürettiği PSA’dan daha fazladır. Serum PSA <4ng/ml olan PCa’lilerin %80’inde hastalık organa sınırlı, 4-10 ng/ml olanların %66’sında organa sınırlı iken, >10 ng/ml olanların %50’sinden fazlasında prostat dışına hastalık yayılımı vardır (7,8).

Makarov ve arkadaşları evresi T1c olup, radikal prostatektomi (RP) öncesi serum PSA’sı 2,6-4 ng/ml olan 784 hasta ile 4-6 ng/ml olan 2112 hastayı patolojik sonuçlar açısından karşılaştırmışlardır(9). Düşük serum PSA ile Gleason skorunun <7 olması, pozitif cerrahi sınır ve ekstra prostatik yayılımın daha az olması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Serum PSA ile seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu pozitifliği açılarından iki gurup arasında fark bulunamamıştır. Postoperatif biyokimyasal rekürrens oranı, düşük serum PSA’lılarda daha az olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir. Bu çalışmadan çıkan diğer bir sonuç da RP yapılanlarda yıllar içinde preoperatif serum PSA’nın gittikçe azaldığı, biyopsi

Tablo 1.

	PSA ≤2,5 ng/ml	PSA 2,6-4 ng/ml	P
Biyopsi GS 7-8	% 18	% 22	Anlamsız
Spesmen GS 7-8	% 44	% 56	Anlamsız
Organa sınırlı olmayan PCa	% 11	% 13	Anlamsız
Masum PCa	% 34	% 24	Anlamsız
Biyolojik olarak önemsiz PCa	% 55	% 41	5
5 yıllık progresyonsuz sağkalım	% 93	% 89	Anlamsız
Pre-op PSA (ortanca)	2	35	1
Pozitif cerrahi sınır	% 11	% 13	Anlamsız

ve RP spesmeninde Gleason skorunun (GS) daha düşük olduğu ve geçen zamanla birlikte pozitif cerrahi sınır ve prostat dışına yayılım oranının azaldığıdır (9).

PSA’nın kullanılmadığı dönemde bugün T1c kategorisine giren birçok tümör trans üretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ile tespit ediliyordu. Ancak tespit edilebilen bu tümörler daha çok transizyonel zondan gelişen tümörler olup, PSA kullanılmadığı için periferik zondan gelişen birçok T1c tümör atlanıyordu. Tespit edilebilenlerin çoğu da muhtemelen bugün “klinik önemsiz kanser” kabul ettiğimiz tümörlerdi. PSA’nın kullanıma girmesiyle artık daha çok tümöre erken evrede tanı konmakta ve PRM ile palpe edilebilir hale gelmeden önce tedavi edilebilmektedir. Ancak PSA’nın kullanıma girmesiyle biraz önce de bahsettiğimiz “klinik önemsiz” birçok kanser de tespit edilebilmektedir.

Sonuç olarak preoperatif düşük PSA düzeyi daha iyi sonuçlar vermektedir. Hangi PSA değerinde prostat biyopsisi gerekliliği konusu belirsizliğini korumaktadır. Biyopsi kararı için en uygun kriter zaman içindeki anormal PSA değişimidir. Bilinmelidir ki hiçbir PSA değeri PCa olmadığını garanti edemez.

## PSA ≤ 4ng/ml olan Evre T1c prostat kanserlerinin analizi

Bazı araştırmacılar küçük volümlü, düşük grade’li PCa için değişik gruplandırmalar yapmaktadırlar (10). Bunlar:

### 1- Masum (indolent) PCa:

- Kanser volümü <0,5 cm<sup>3</sup>
- Gleason grade 4 ya da 5 yok
- Ekstraprostatik yayılım yok

### 2- Biyolojik olarak önemsiz PCa

- Kanser volümü herhangi bir volüm olabilir
- Gleason grade 4 ya da 5 yok
- Ekstraprostatik yayılım yok

Stephenson ve arkadaşları yakın zamanda yayımladıkları çalışmalarında PSA değeri ≤2,5 ng/ml ve 2,6-4 ng/ml olan T1c evresinde hastaların sonuçlarını bildirmişlerdir(10). 351 hastanın 84’ünde (%24) PSA ≤2,5 ng/ml, 267’sinde (%76) 2,6-4 ng/ml idi. İki yüz altmış birine (%74) RP, 67’sine (%19) brakiterapi, 23’üne (%7) eksternal beam radyoterapi (EBRT) uygulanmış. Tablo 1’de her iki grubun karşılaştırmalı özellikleri görülmektedir.

Bu konuyla ilgili yapılmış diğer çalışmalara bakılacak olursa; PRM normal PSA 4 ng/ml altında olup, prostat biyopsisi alınanlarda PCa riski %20-30 ve bunların çoğu klinik önemlidir. Masum PCa oranı %10-30 arasındadır (11,12). Benzer çalışmalarda PSA < 4 ng/ml olduğunda organa sınırlı olmayan kanser oranının %25-35, masum PCa oranının ise %5-15 olduğu bildirilmiştir (13-15). PSA < 1 ng/ml ve 1,1-2 ng/ml olan hastalarda PCa oranı sırasıyla %9 ve %17’dir (16).

Sonuç olarak PCa için PSA’nın güvenli bir alt sınırı yoktur. Risk tahmini PSA’nın dışında yaş, ırk, aile hikayesi, önceki biyopsinin sonucu ve PRM’ye göre yapılmalıdır. Stephenson ve arkadaşlarının çalışmasına göre, PSA ≤ 2,5 ng/ml ve 2,6-4.0 ng/ml olan hastalar; organa sınırlı olmayan PCa, yüksek grade PCa, masum PCa ve kür şansı açısından benzerdir. Kimi araştırmacılara göre PSA eşik değerini düşürmenin ilave bir yararı yoktur. Çünkü eşik değerin altındakilere biyopsi yapmak maliyeti ve potansiyel morbiditeyi artırır.

## Evre T1c prostat kanserinin klinik ve patolojik bulguları

Carter ve arkadaşları evresi T1c olan hastaları prospektif değerlendirmişlerdir (17). Bu çalışmada klinik olarak T1c kabul edilen 336 hastanın 240’ına RP yapılmış ve Tablo 2’deki sonuçlar bildirilmiştir. Bu tabloda görüldüğü üzere klinik T1c evresindeki tümörlerin çoğunluğu; orta derecede diferansiye, periferik zon yerleşimli tümörlerdir. Aynı çalışmada RP yapılmış sözü geçen 240 hastanın, 1988-1992

**Tablo 2.**

<b>Patolojik Evre</b>	
Organa sınırlı	173 (%72)
Fokal kapsül penetrasyonu	30 (%12)
Belirgin kapsül penetrasyonu	28 (%12)
Seminal vezikül ya da lenf nodu tutulumu	9 (%4)
<b>Tümör Lokalizasyonu</b>	
Posterior (PZ)	143 (%60)
Anterior (TZ)	58 (%24)
Lateral (PZ)	6 (%2)
Anterior ve posterior (PZ+TZ)	33 (%14)
<b>Tümör Volümü</b>	
< 0,2 cm <sup>3</sup>	43 (%18)
0,2-0,5 cm <sup>3</sup>	37 (%15)
0,5-1,0 cm <sup>3</sup>	51 (%21)
1,0-4,0 cm <sup>3</sup>	98 (%41)
> 4,0 cm <sup>3</sup>	11 (%5)
<b>Gleason Skoru</b>	
3-4	12 (%5)
5-6	160 (%67)
7	60 (%25)
8-9	8 (%3)

**Tablo 3.**

	<b>1988-1992</b>	<b>1994-1996</b>
<b>Hasta sayısı</b>	157	240
<b>Ortalama yaş (yıl)</b>	61	58
<b>Ortalama PSA (ng/ml)</b>	10.4	9.4
<b>Organa sınırlı vaka (%)</b>	51	72
<b>Pozitif cerrahi sınır (%)</b>	17	8
<b>Patolojik özellikler (%)</b>		
Klinik önemsiz	16	17
Minimal PCa	10	12
Orta (Moderate) PCa	37	52
İleri (Advanced) PCa	37	19

arasında RP yapılmış yine evresi T1c olan 157 hasta ile (18) Tablo 3'de görülen karşılaştırılabilir sonuçları da verilmiştir. Bu tabloda da görüldüğü gibi yıllar geçtikçe organa sınırlı kanser yüzdesinde artış, pozitif cerrahi sınır prevelansında azalma, hasta yaşında azalma, serum PSA değerinde azalma dikkati çekmektedir. Yine bu tabloda klinik önemsiz kanser oranının benzer olduğu görülmektedir.

Bu çalışmalarda yer alan hastalar prostat kanseri taraması yapılan popülasyonu temsil etmemektedir. Yapılan bir çalışmada tarama yapılan popülasyondaki teşhis edilen kanserlerin %78'inin evresinin T1c olduğu bildirilmiştir (19).

### **Evre T1c olan prostat kanserli hastalarda organa sınırlı ve organa sınırlı olmayanların özellikleri**

Veltri ve arkadaşları çalışmalarında evresi T1c olup RP yapılan 255 prostat kan-

serli hastayı organa sınırlı ve organa sınırlı olmayan olarak ikiye ayırıp karşılaştırılabilir sonuçlarını bildirmişlerdir (20). Hastaların özellikleri Tablo 4'de görülmektedir. Sonuç olarak klinik T1c kanserlerin ortalama %19'u organa sınırlı değildir. Organ sınırlı olan gurupta total PSA, kompleks PSA, biyopsi ve RP GS'si, ortalama kompleks PSA dansitesi, ortalama kantitatif nükleer grade organa sınırlı olmayan guruba göre anlamlı derecede daha düşük ve serbest/total PSA anlamlı derecede daha yüksektir. Bu durumda kantitatif nükleer grade, biyopsi GS'si, total PSA, serbest/total PSA, kompleks PSA ve kompleks PSA dansitesi organa sınırlı hastalığı öngörmeye anlamlı derecede önemli kriterlerdir. Bunlar içinde kantitatif nükleer grade, biyopsi GS'si ile ve kompleks PSA dansitesi ile birlikte organa sınırlı hastalığı %81,2 doğrulukla öngörebilmektedir.

*“Evre T1c olan kanserlerin patolojik sonuçları incelendiğinde %80'inin “klinik önemli prostat kanseri” olduğu bildirilmiştir (17,18). Evre T1c ve T2a-b kanserlerinin benzer klinik ve patolojik karakterleri çoğu zaman dikkat çekmektedir. Ancak evre T1c hastaları için tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir.”*

### **Evre T1c ve T2a-b prostat kanserinin klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması**

Catalona ve arkadaşlarının 1778 hastayı kapsayan RP serilerinde evre T1 hasta oranı %37,8 olarak bildirilmiştir (21). Ancak tarama sonuçlarına göre lokalize kanserlerin %80'e yakınının evre T1c olduğu bildirilmektedir (19). Evre T1c olan kanserlerin patolojik sonuçları incelendiğinde %80'inin “klinik önemli prostat kanseri” olduğu bildirilmiştir (17,18). Evre T1c ve T2a-b kanserlerinin benzer klinik ve patolojik karakterleri çoğu zaman dikkat çekmektedir. Ancak evre T1c hastaları için tedavi sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Örneğin Catalona ve arkadaşlarının RP serisinde 7 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı T1c gurubunda %79, T2 gurubunda %66'dır (p=0,0001) (21). Yapılan bir başka çalışmada evre T1c hastaların T2a ve b'ye göre daha genç yaşta olduğu ve cerrahiye giriş yaşının daha erken olduğu bildirilmektedir (22). Aynı çalışmada preoperatif ortalama PSA değerlerinin evre T1c hastalarının T2b'ye göre anlamlı derecede daha düşük olduğu, T2a ile anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (22). Bu çalışmada T1c ve T2a arasında preoperatif PSA açısından fark olmaması prostat biyopsisi için PSA eşik değerinin 2,5 ng/ml olmasından kaynaklanıyor olabilir. Buna karşılık Stamey ve arkadaşları evre T1c ve T2a hastalarının preoperatif PSA yönünden anlamlı farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir (23). Prostat biyopsi Gleason skoru yönünden evre T1c olanlar, T2a ve b'ye göre daha düşük skorlara sahiptir, mesela kötü diferansiye kanser oranı klinik T1c'de daha düşüktür. Patolojik olarak da kötü diferansiye kanser oranı T1c'de diğerlerine göre anlamlı derecede daha düşüktür (T1c'de %4, T2a'da %8, T2b'de %11) (23).

**Tablo 4.**

	Organa Sınırlı	Organa Sınırlı Değil	p
Hasta sayısı	206 (%81)	49 (%19)	
Ortalama yaş	58±6	56±6	282
<b>Ortalama PSA</b>			
Total (ng/ml)	6,3±3,3	9,0±6,4	<0,0001
Kompleks	5,4±2,9	7,9±5,9	<0,0001
Serbest/Total	15,0±6,8	12,3±5,4	0,0123
<b>Ortalama GS</b>			
Biyopsi	6,1±0,4	6,4±0,7	0,0001
RP spesmeni	6,1±0,5	6,6±0,8	<0,0001
Ortalama Prostat Büyüklüğü (gr)	55±17	50±18	81
Ortalama kompleks PSAD	0,10±0,06	0,17±0,13	<0,0001
Ortalama kantitatif Nükleer Grade	0,14±0,13	0,39±0,26	<0,0001

Bir başka çalışmada patolojik olarak "organa sınırlı kanser" klinik T1c ve T2a evrelerinde %70 iken, klinik T2b evresinde %61 olarak saptanmıştır (p<0,0001) (22). Yine bu çalışmada klinik T2b evresindeki hastalarda diğer iki evreye göre daha yüksek oranda pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu metastazı bildirilmiştir (22). Orta derecede diferansiye Gleason skoru (GS 5-7) klinik T1c'lerin %91'inde, T2a'ların %77'sinde ve T2b'lerin %79'unda saptanmıştır (22). Aynı çalışmada 5 yıllık rekürrensiz sağ kalım oranları evre T1c'de %85, T2a'da %83, T2b'de ise %72 bulunmuştur ve evre T1c ve T2a için sağkalım T2b'ye göre anlamlı derecede daha uzun olarak saptanmıştır (22).

Tümörü geliştiği zon yönünden karşılaştırıldığında; Stamey ve arkadaşları evre T1c'nin %25'inin, T2a'nın ise %7,9'unun transizyonel zondan geliştiğini bildirmişlerdir (24). Bilindiği gibi transizyonel zon PSA'nın en çok salgılandığı bölge olup, T1c kanserlerde PSA yüksekliği nedeniyle biyopsi ile tespit edilen kanserlerdir. Yani T1c'lerde PSA'nın diğerlerine göre yüksek olması şaşırtıcı değildir. Evre T2 ise PRM'de nodül sebebiyle biyopsi yapılan kanserler olup, bunların çoğu periferik zondan geliştiği için serum PSA'ları daha düşük olabilir.

*"Sonuç olarak evre T1c kanserlerinin büyük çoğunluğu klinik önemli kanserdir. Evre T1c'ler prognoz yönünden T2a'ya benzer olup, T2b/c'den farklılık göstermektedirler."*

Bir başka çalışmada 246 T1c ve 246 T2 evresindeki hastaların 417'si RP sonuçlarına göre karşılaştırılmıştır (25). İki gurubun yaş ve preoperatif PSA değerleri arasında fark yokken, T1c kanserler anlamlı derecede düşük GS'li, düşük tümör volümlü ve düşük patolojik evreli bulunmuştur. Evresi T1c olan gruptaki hastalarda anlamlı derecede daha fazla organa sınırlı hastalık vardı. İki grup arasında "klinik önemsiz prostat kanseri" açısından 0,2 cm<sup>3</sup> volüm ölçü alınırca anlamlı fark yokken (%13 ve %7), 0,5 cm<sup>3</sup> volüm esas alınırca anlamlı fark vardı (%22 ve %9). Tümör yerleşim yeri açısından; T2 kanserlerin hiçbiri total olarak transizyonel yerleşimli değildi, %17'si transizyonel zon + periferik zonda, kalanı tamamen periferik zonda idi. Evre T1c'lerin ise %14'ü tamamen transizyonel zonda, %17'si transizyonel zon + periferik zonda, kalanı tamamen periferik zonda idi. Transizyonel zondaki kanserler daha düşük GS'li idi. Evre T1c olanlarda transizyonel zon yerleşimli olanlar periferik zondakilere göre daha yüksek volümlü, ancak organa sınırlılık açısından transizyonel zon yerleşimli olanlar daha yüksek oranda organa sınırlı (%94'e karşın %72) idi (25).

Mayo Kliniğin tecrübelerine göre 1987-1995 yılları arasında RP yapılan 1041 klinik T1c, 1076 klinik T2a ve 2336 klinik T2b/c evreli hasta analiz edilmiş ve klinik T1c'ler T2'ye göre organa sınırlılık açısından anlamlı derecede yüksek (%76 ve %61) bulunmuştur (26). GS≥7 olma durumu T1c'lerde %25, T2a'larda %27, T2b/c'lerde %39 olarak bildirilmiştir (p<0,001). Diploid tümör oranı T1c'de %80, T2a'da %79, T2b/c'de %70, pozitif cerrahi sınır T1c'de %36, T2a'da %29 (p<0,001), T2b/c'de ise %40 bulunmuştur. Preoperatif serum PSA T1c, T2a ve T2b/c'lerde sırayla 7,9; 6,1; 8,0 ng/ml dir. Ortanca tümör volümü de T1c, T2a ve T2b/c'de sırasıyla 3,8 cc, 3,0 cc ve

6,0 cc (p<0,001) dir. Yedi yıllık kansere spesifik sağkalım oranları T1c, T2a ve T2b/c için sırayla %99, %98,5 ve %96'dır.

Sonuç olarak evre T1c kanserlerinin büyük çoğunluğu klinik önemli kanserdir. Evre T1c'ler prognoz yönünden T2a'ya benzer olup, T2b/c'den farklılık göstermektedirler. Pre-op serum PSA'nın T1c'lerde T2a'ya göre yüksek olmasının nedeni bunların %25'inin transizyonel zondan gelişmesi (T2 de ise %7-9), bu zonun da yüksek PSA salgılamasıyla açıklanabilir.

Yıllar geçtikçe yeni tanı alan evre T1c prostat kanserli hasta sayısının değişimi ve özellikleri ile ilgili Stamey ve arkadaşlarının çalışması bize ışık tutmaktadır. Bu çalışmaya göre 8 yıllık bir zaman diliminde evre T1c'lerin %10'dan %73'e çıktığı, organa sınırlı prostat kanseri oranının %40'dan %75'e çıktığı, seminal vezikül invazyonunun %18'den %5'e indiği, pozitif cerrahi sınır oranının %30'dan %14'e düştüğü ve RP serisinde transizyonel zon tümörlerinin %10'dan %21'e çıktığı bildirilmiştir (23).

## Evre T1c prostat kanseri neden palpe edilemez?

Gland volümü tümörün PRM'de palpe edilebilmesinde önemli bir faktördür. Klinik T1c ve T2 tümörler tümör volümü/gland volümü açısından karşılaştırıldığında (her iki grup da tümör volümü açısından benzer oldukları halde) tümör volümü/gland volümünün T1c'de T2'ye göre anlamlı derecede düşük olduğu (0,056'ya karşı 0,075) (p=0,0001) bildirilmiştir (18). Tümör volümünün küçük olması, bazı tümörlerin anterior ve/veya santal yerleşimli olması, tümörler arasında nodül oluşumunu etkileyen desmoplazi, grade, tümör konsantrasyonunun farklı oluşu gibi nedenler klinik T1c tümörlerin palpe edilememesini açıklayabilir. Ayrıca klinik T1c'de bazı tümörler > 0,5 cm<sup>3</sup> ve periferik zon yerleşimli olduğu halde PRM'de edilememektedir. Bunun sebebi gland volümünün büyük olması ya da muayeneyi yapanın tecrübesinin azlığı olabilir.

## Klinik önemsiz prostat kanseri

Otopsi çalışmalarında 50 yaş üzerindeki erkeklerin yaklaşık 1/3'ünde prostat kanserine rastlanmaktadır (27,28), ancak erkeklerin sadece %10'unda klinik önemli kanser gelişmektedir. Bu çalışmalar, çoğu kanserli olgunun tedavisi takip edilebileceği sonucunu ortaya koymaktadır.

Klinik önemsiz kanser tanımında da belirsizlikler vardır, özellikle tümör volümü için farklı tanımlar yapılmakta, bazıları klinik önemsiz kanser için tümör volümü limitini <0,5 cm<sup>3</sup>, bazıları da <0,2 cm<sup>3</sup> olarak ka-

bulmaktadır. Üçte ikisinde klinik önem-  
siz prostat kanseri olan, 0,5 cc ya da daha  
az kanser volümlü hastayı kapsayan bir ça-  
lışmada, PSAD 0,15 eşik değer kabul edile-  
rek bu hastaların %83'ünde PSAD'nin klinik  
önemli prostat kanserini öngörebildiği bil-  
dirilmiştir (29). Epstein ve arkadaşları biyopsi  
bulgularına dayanarak klinik önemli pros-  
tat kanserini öngörmede şu kriterleri orta-  
ya koymuşlardır; GS  $\leq$ 6, pozitif kor  $\leq$ 2, hiç-  
bir korda %50'den fazla tutulum olmaması  
ve PSAD $<$ 0,15 (18).

Epstein ve arkadaşları evresi T1c olan 163  
RP yapılan hasta ile yaptıkları bir başka ça-  
lışmalarında %30,7 klinik önemli kanser  
(GS $<$ 7, tümör volümü (TV)  $<$ 0,5 cm<sup>3</sup>, organa  
sınırlı kanser), %49,7 orta derecede önemli  
kanseri (TV  $>$  0,5 cm<sup>3</sup>, GS $<$ 7, organa sınırlı),  
%19,6 ilerlemiş prostat kanseri (kapsüler pe-  
netrasyon var ya da GS  $\geq$  7 ya da cerrahi sı-  
nır pozitif, ya da pozitif lenf nodu ve/veya SV  
invazyonu) saptamışlardır. Preoperatif pros-  
tat biyopsisinde 3 kordan daha az tutulum  
olması, hiçbir korda %50'den fazla tutulu-  
mun olmaması ve GS'nin  $<$ 7 olması yanında  
serbest/total PSA'nın  $\geq$ 0,15 olması kriterleri

kullanıldığında RP sonucuna göre 17 klinik  
önemli kanserin 16'sının (%94,4 doğruluk-  
la) tespit edilebildiğini bildirmişlerdir (12).  
Bu kriter PSAD'a göre daha güvenilirdir, çün-  
kü PSAD ölçümünde TRUS ile volüm belirle-  
nirken subjektivite olabilmektedir.

Klinik önemli ya da minimal kategori-  
ye giren bir PCa derhal tedavi edilmeden  
ne kadar takip edilmeli ya da ne zaman te-  
davi edilmeli soruları için zamanla artan se-  
rum PSA bir ipucudur, ancak düşük serum  
PSA da bile klinik önemli ya da ileri evre tü-  
mör olabilmektedir. Bu sebeple bu tür has-  
talarda periyodik biyopsi gereklidir, hastanın  
takipten çıkarılmasında en önemli kriter ya-  
şdır. Biyopsi kor sayısının arttırılmasının kli-  
nik önemli kanser oranını değiştirip de-  
ğiştirmeyeceği sorusu akla gelmektedir. Bu ko-  
nuda Chan ve arkadaşları yaptıkları çalış-  
mada rektal muayenesi negatif olan ve ba-  
zal serum PSA değeri, PV'si, yaşı benzer olan  
297 hastanın 107'sine  $\leq$ 8 kor, 190'ına da  $\geq$ 9  
kor biyopsi yapmışlardır (30).  $\geq$ 9 kor biyo-  
psi alınanlarda daha fazla PCa teşhis edilmiş  
(p=0,006), iki gurup arasında GS, cerrahi sınır  
pozitifliği tümör volümü, SV invazyonu, lenf

nodu pozitifliği açısından fark bulunama-  
mıştır. İki gurup arasında klinik önemli kan-  
ser açısından da anlamlı fark bulunamamış-  
tır. Bir anlamda kor sayısının  $\geq$ 9 olmasının kli-  
nik önemli kanser oranını arttırmadığı so-  
nucu çıkmaktadır, ancak PCa belki de daha  
erken teşhis edilmektedir. Biyopsi sonucu-  
na göre prostat kanserine net olarak klinik  
önemli diyebilmek zordur.

Bir tedavi uygulanmadan takibe alınan kli-  
nik T1c kanserlerinde zamanla grade progres-  
yonu olur mu? Son dönemde yapılmış olan  
bir çalışmada Sheridan ve arkadaşları başlan-  
gıçta klinik T1c olan (GS  $\leq$  6, pozitif kor  $<$ 3, hiç  
bir korda  $>$  %50 tutulum yok, PSAD  $<$  0,15 ng/  
ml), 241 hastayı yıllık biyopsi ile ortalama 32,3  
ay takip etmişler ve 45 vakada (%18,7) grade  
progresyonu saptamışlardır (31). Progresyon-  
ların büyük kısmı 24 ay içinde olmuş, progres-  
yon gösteren vakalarda başlangıçta grade  $\leq$ 6  
iken, grade progresyonu olarak  $\geq$ 7 kabul edil-  
miştir. Sonuç olarak progresyon riskinin dü-  
şük olduğu, grade progresyonu gösterenlerin  
çoğunun da ilk teşhis konduğunda çoklu bi-  
yopsi örneklerinde GS 6 olan vakalar olduğu  
bildirilmektedir.

## Kaynaklar

- Carter HB, Allaf ME, Partin AW. Campbell-Walsh Urology. Ninth Edition, Elsevier, Philadelphia, 2007; 2912-2931
- Wallace DM, Chisholm GD, Hendry WF. T.N.M. classification for urological tumours (U.I.C.C.) - 1974., Br J Urol. 1975 Feb;47(1):1-12.
- Schröder FH, Hermanek P, Denis L, Fair WR, Gospodarowicz MK, Pavone-Macaluso M. The TNM classification of prostate cancer. Prostate Suppl. 1992;4:129-38.
- Bostwick DG. Staging prostate cancer--1997: current methods and limitations. Eur Urol. 1997;32 Suppl 3:2-14.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004;359(22):2239-2246.
- Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol. 1990 Apr;143(4):747-752.
- Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason skor to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol. 1993 Jul;150(1):110-114.
- Wein AJ, Kavoussi L, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. Ninth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007; 2912-2931.
- Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI, et al. Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. J Urol. 2006 Aug;176(2):554-8.
- Stephenson AJ, Jones JS, Hernandez AV, Ciezki JP, Gong MC, Klein EA. Analysis of T1c Prostate Cancers Treated at Very Low Prostate-Specific Antigen Levels. Eur Urol. 2009 Mar; 55(3):610-6
- Ohuri M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol. 1994 152(5 Pt 2):1714-20.
- Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol. 1998 160(6 Pt 2):2407-11.
- Graif T, Loeb S, Roehl KA, Gashti SN, Griffin C, Yu X, Catalona WJ. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer. J Urol. 2007 Jul;178(1):88-92.
- Jang TL, Han M, Roehl KA, Hawkins SA, Catalona WJ. More favorable tumor features and progression-free survival rates in a longitudinal prostate cancer screening study: PSA era and threshold-specific effects. Urology. 2006 Feb;67(2):343-8.
- Pelzer AE, Bektic J, Akkad T, Ongarello S, Schaefer G, Schwentner C, Frauscher F, Bartsch G, Horninger W. Under diagnosis and over diagnosis of prostate cancer in a screening population with serum PSA 2 to 10 ng/ml. J Urol. 2007 Jul;178(1):93-7; discussion 97.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2239-46.
- Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. J Urol. 1997 Jun;157(6):2206-9.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994 Feb 2;271(5):368-74.
- Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. J Urol. 1996 Mar;155(3):816-20.
- Veltri RW, Miller MC, Mangold LA, O'Dowd GJ, Epstein JI, Partin AW. Prediction of pathological stage in patients with clinical stage T1c prostate cancer: the new challenge. J Urol. 2002 Jul;168(1):100-4.
- Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retroperic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. J Urol. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2428-34.

22. Ramos CG, Carvalho GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Clinical and pathological characteristics, and recurrence rates of stage T1c versus T2a or T2b prostate cancer. *J Urol*. 1999 May;161(5):1525-9.
23. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sözen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2412-7.
24. Stamey TA, Sözen TS, Yemoto CM, McNeal JE. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol*. 1998 Jun;159(6):2009-12.25. Jack GS, Cookson MS, Coffey CS, Vader V, Roberts RL, Chang SS, Smith JA Jr, Shappell SB. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):519-24.
26. Ghavamian R, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak J, Zincke H. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1999 Jul;54(1):105-10.
27. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, Jumbelic M, Threatte G, Korets R, Lilja H, de la Roza G. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 3;99(19):1484-9.
28. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int*. 2009 Jan;103(1):49-54.
29. Allan RW, Sanderson H, Epstein JI. Correlation of minute (0.5 MM or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: role of prostate specific antigen density. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):370-2.
30. Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2181-4.
31. Sheridan TB, Carter HB, Wang W, Landis PB, Epstein JI. Change in prostate cancer grade over time in men followed expectantly for stage T1c disease. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):901-4; discussion 904-5.