

Prostat kanserinde aktif izlem güvenilir bir metot mudur?

Dr. M. Selçuk Keskin¹, Dr. Süleyman Ataus²

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

Most of the prostate cancers diagnosed with a PSA or screening tests are early stage cancers. A significant portion of these cancers are clinically insignificant. Active treatment in prostate cancer also harbors important risks and complications. The aim of active surveillance is to correctly define patients who are candidates and prevent them from unnecessary treatment. Only relying on PSA and biopsy parameters for choosing these patients have many limitations. Estimation of tumor volume and Gleason scoring is not precise in biopsy. In this group of patients missing the window for cure of the disease is a major concern. Patient selection criteria, rebiopsy protocol for the selected patients, surveillance schemes and criteria for abandoning active surveillance should be clarified.

ÖZET

PSA testi veya tarama çalışmaları ile tanı konan prostat kanserlerinin önemli bir bölümü erken evre prostat kanserleridir. Bu kanserlerin önemli bir kısmı da klinik olarak önemsiz prostat kanserleridir. Prostat kanserinin aktif tedavisi önemli risk ve komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Aktif izlemdeki amaç klinik önemsiz prostat kanserli hastaları belirleyip bu hastaları gereksiz tedaviden korumaktır. Sadece biyopsi ve PSA verilerine dayanarak bu hastaları doğru bir şekilde belirlemek bazen güç olabilmektedir. Biyopside tahmini tümör hacmi ve Gleason skorunu doğru olarak belirlemek güçtür. Tedavinin ertelenmesi hastaların kür olabilecek tedavi için geç kalma riskini taşımaktadır. Dolayısıyla hangi hastaların aktif izlem adayı olabileceği ile ilgili kriterler, izleme alınan hastalara ikinci bir biyopsi yapılması bu hastaların izlem protokolleri ve izlemden çıkma kriterleri de net olarak belirlenmelidir.

Giriş

Prostat kanseri, batı Avrupa ve Amerika'da erkeklerde en sık görülen solid malign tümördür. Gelişmiş ülkelerde yeni tanı konan prostat kanserlerinin yaklaşık yarısı iyi seyirli prostat kanserleridir (1,2). Prostat spesifik antijen (PSA)'in yaygın kullanıma girmesinden sonra prostat kanserine bağlı ölümler %51'den %31'e gerilemiştir (3). İlk kez 1994 yılında Epstein tarafından ortaya atılan klinik önemsiz prostat kanser (clinically insignificant cancer) terimi, tarama testleri ile tanı konmuş fakat ömür boyu semptomatik olmayacak prostat kanserleri için kullanılan terimdir (4). Aktif izlem (active surveillance) terimi, klinik önemsiz prostat kanseri olan hastaları belirleyerek, bu hastaların gerekmedikçe tedavi edilmeleri ve dolayısıyla tedavinin risk ve komplikasyonlarından korunmaları anlamını taşımaktadır. Yakın gözlem (watchfull waiting) ise prostat kanseri tanısı konan hastaların, klinik olarak önemsiz olup olmamasına bakılmaksızın tedavinin ertelenmesi anlamına gelmektedir. Aktif tedavi, lokalize prostat kanserinde, halen altın standart tedavi yöntemidir (5).

Aktif izlem için hasta seçimi en önemli kısıtlayıcı basamaktır. Buradaki birincil amaç, tedavi edilmeyen veya tedavisi ertelenen hastaların kür olabileme şansını kaçırmalarını önlemektir. Aktif izleme uygun olan klinik önemsiz prostat kanserine sahip hastaların belirlenmesinde Gleason skoru, pozitif biyopsi sayısı, her parçadaki tümör yüzdesi gibi biyopsi özellikleri, PSA, PSA dansitesi, serbest/total PSA oranı, muayene bulguları ve hastanın yaşı gibi, klinik, laboratuvar ve demografik parametreler kullanılmaktadır. Fakat henüz tek bir kriter üzerinde görüş birliğine varılmamıştır.

“...erkeklerin önemli bir kısmının hayatlarının erken evrelerinden itibaren, prostat kanseri ile birlikte yaşadığını ve bu yüzden ölmediklerini dolayısıyla tarama programları ve PSA'nın yaygın kullanımıyla tanı konan prostat kanserlerinin önemli bir kısmının klinik olarak önemsiz olabileceğini göstermektedir.”

Aktif izleme alınan hastaların belirli bir program dahilinde takip edilmeleri gerekmektedir. Bu takipler PSA, parmakla rektal inceleme yanında tekrarlayan prostat biyopsilerini de içermektedir.

Aktif izlem hastalarında kanserle yaşamanın psikolojik etkilerinin kişinin yaşam kalitesine olan etkisi de önemlidir.

Neden aktif izlem?

Prostat kanseri sanıldığından daha sık oranda görülmektedir. Otopsi çalışmalarında histolojik olarak prostat kanserinin 30 yaşında %30, 50 yaşında %50 ve 80 yaşında %80 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, bir erkeğin prostat kanserine

Tablo 1. Aktif izlem için hasta seçim kriterleri

Epstein ve ark(4), Bastian ve ark.(13)	Klinik Evre T1c PSA dansitesi <0.15 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması <3 pozitif kor Kor başına <%50 kanser
D'amico ve ark(14)	PSA <=10 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması Klinik evre T2a veya daha küçük
Dall'Era ve ark(15)	PSA level <10 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması Klinik evre T2a veya daha küçük PSA dansitesi <0.15 ng/ml Pozitif kor sayısı <%33
Patel ve ark(16)	Klinik evre T3 veya daha küçük Gleason toplamı <=7
Soloway ve ark(17)	Klinik evre T2 veya daha küçük PSA <15 ng/ml Gleason 4 veya 5 olmaması İki korda <=%50 kanser
Van den Bergh ve ark(18) (PRIAS)	Klinik evre T1c–T2b Gleason 4 veya 5 olmaması PSA dansitesi <0.20 ng/ml PSA <10 ng/ml Pozitif kor sayısı 3'den az
Van As ve ark(19)	Klinik evre T1–T2a Gleason toplamı <=7 (3 + 4) PSA <15 ng/ml Pozitif kor sayısı <=%50
Dall'Era ve ark(20) (en sık kullanılan kriterler)	Gleason toplamı 6 Gleason 4 veya 5 olmaması PSA <10 ng/ml ve sabit PSA kineitiği Bir korda <=%50 tümör Pozitif kor sayısı <=%33

“Aktif izlemden aktif tedaviye geçişte hastalık progresyonu, PSA’da yükselme, Gleason derecesinde artma veya palpe edilebilir tümörün boyutunda artma olması ile belirlenmektedir. PSA ikiye katlanma zamanının 3 yıldan kısa olması bugün için en yaygın olarak kabul edilen kriterlerdir (22, 23).”

olarak uygulanmasına rağmen, esas ve en büyük tümör odağının örneklenen kordlarda bulunmama riski vardır. Kor sayısı artıkça biyopsinin örneklemeye güvenilirliği de artmaktadır (7, 8).

Gleason skoru, düşük PSA seviyelerinde kanserin ne derecede agresif olduğunu belirlemede kullanılan en önemli biyopsi verisidir. Biyopside belirlenen Gleason skurunun en önemli kısıtlılığı ise Gleason skoru 6 olarak rapor edilen sonuçların, %20-50'nin radikal prostatektomi sonucunda Gleason 7 olarak rapor edilmesidir (9). Gleason skoru 7 olan hastalar ise aktif izlem için uygun olarak kabul edilmemektedir. Guillonnet ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir aktif izlem çalışmasında, aktif izleme alınan hastalara ikinci bir biyopsi yapılmıştır. Bu biyopsi sonucunda hastaların %30'unda Gleason skoru 7 olarak rapor edilmiştir. Aktif izleme ikinci bir biyopsi yapılarak başlanmış olması, sonradan Gleason derecelendirmesinde artma nedeniyle aktif tedaviye gerek gösteren hasta sayısını azaltmıştır (10).

Gleason skoru dışında pozitif kor sayısı, bir kordaki tümör yüzdesi, parmakla rektal inceleme bulguları, prostat hacmi/PSA dansitesi ve hatta tümör hacmi, klinik önemsiz prostat kanserini dolayısıyla aktif izleme uygun hastayı belirlemede kullanılan kriterlerdir. Tümör hacmi 0.5 mL'nin altında olan tümörler histolojik özellikleri de uygunsa klinik olarak önemsiz tümörler olarak kabul edilmektedir. Fakat biyopsi parametrelerine dayanarak tümör hacmini tahmin etmek oldukça zordur (11). Bazı yazarlara göre sanıldığı aksine genç yaş, aktif izlem için bir kontraendikasyon değildir. Bu hastaları gereksiz tedavi ve onun komplikasyonlarından korumak, aktif izlemin mantığına uygun düşmektedir (12).

bağlı ölüm riski 1980'lerde %3 iken bugün batılı ülkelerde sadece %2,5'ler seviyesine gerilemiştir (6). Sadece bu veriler bile, erkeklerin önemli bir kısmının hayatlarının erken evrelerinden itibaren, prostat kanseri ile birlikte yaşadığını ve bu yüzden ölmeklerini dolayısıyla tarama programları ve PSA'nın yaygın kullanımıyla tanı konan prostat kanserlerinin önemli bir kısmının klinik olarak önemsiz olabileceğini göstermektedir.

Ölüme veya başka komplikasyonlara yol açmayacak bir hastalığı tedavi etmek beraberinde gereksiz riskleri ve komplikasyonları da getirecektir. Günümüzde cerrahi teknik ve teknolojiye ilerlemeler radikal prostatektomi veya radyoterapiden sonra görülen komplikasyonları azaltmakla birlikte, inkontinans ve erektil disfonksiyon halen hastanın hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca radikal pelvik cerrahi ve genelde ilerlemiş hasta yaşına bağlı olarak eşlik eden hastalıklar, diğer komplikasyonları da beraberinde

de taşımaktadır. Bu nedenle tedaviye ihtiyaç duymayan prostat kanserli hastaları belirlemek, bu hastaları gereksiz tedavilerden ve bunun olası zararlı etkilerinden koruyacaktır.

Aktif izlem için hasta seçimi

Klinik önemsiz prostat kanserini belirlemek için kullanılan kriterler, büyük ölçüde biyopsi verilerine dayanmaktadır (Tablo 1). İlk kez Epstein 1994 yılında klinik önemsiz kanserleri belirlemek için hasta seçim kriterlerini tanımlamış ve bu kriterleri kullanarak %76'lık bir oranla bu hastaları belirlemiştir(4). Burada dikkat edilmesi gereken konu, bu tanımlamanın o zamanlarda yaygın olarak kullanılan 6 kor biyopsiye dayandırılarak yapılmış olmasıdır. PSA kullanımının yaygınlaştığı ve biyopsideki kor sayısının arttığı bu günlerde, klinik önemsiz kanser tanımına uyan dolayısıyla aktif izlem adayı olan hasta sayısı daha çok artmıştır. Günümüzde 10-14 korluk biyopsi protokolleri standart

Tablo 2. Önerilen izlem protokolleri

	<i>PRI</i>	<i>PSA</i>	<i>Rebiyopsi</i>
Van As et al(19)	İki yıl boyunca 3 ayda bir sonra 6 ayda bir	Birinci yıl: aylık İkinci yıl: 3 ayda bir Sonrasında 6 ayda bir	18-24. ayda sonrasında iki yılda bir
Dall’Era et al (20)	3 ayda bir	3 ayda bir	12-24 ayda bir
Carter et al(25, 26)	6 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir
Klotz et al(27)	Eğer PSA sabitse iki yıl boyunca 3 ayda bir sonra 6 ayda bir	Eğer PSA sabitse iki yıl boyunca 3 ayda bir sonra 6 ayda bir	12-18. ayda
Patel et al(16)	Bir yıl 3 ayda bir sonra 6 ayda bir	Bir yıl 3 ayda bir sonra 6 ayda bir	Altıncı ay
Soloway et al(17)	3 ayda bir	İki yıl boyunca 3 ayda bir	6-12.ayda sonrasında gerekli olduğu durumlarda
Hardie et al(28)	İki yıl boyunca 3-6 ayda bir sonrasında 6 ayda bir	PSA sabitse İki yıl boyunca 3-6 ayda bir sonrasında 6 ayda bir	Rutin değil

PRI: parmakla rektal inceleme

Aktif izlemdeki hastaların takip protokolü ve izlemden çıkma kriterleri

Aktif izleme alınan hastaların ne sıklıkla takip edileceği ve izlemde biyopsinin hangi aralıklarla yapılacağı konusunda da farklı görüşler mevcuttur. Tablo 2’de farklı yazarlar tarafından önerilen izlem protokolleri özetlenmiştir. John’s Hopkins Hastanesi’nde aktif izlem yapılan ve takipte radikal tedavi gereken hastalar incelendiğinde, ilk biyopsi ile radikal tedavi arasındaki ortalama zaman 29,5 ay olarak saptanmıştır. Bu vakaların %35’inde ekstraprostatik yayılım saptanmıştır. Aktif izlem sonrası radikal prostatektomi spesimeninde önemli bir diğer özellik ise tümörlerin %41’inin anterior yerleşimli olmasıdır. Bu nedenle yazarlar aktif izlem yapılacak hastalarda mutlaka transizyonel zon biyopsilerinin de alınmasını önermektedirler (21). Aktif izlemde aktif tedaviye geçişte hastalık progresyonu, PSA’da yükselme, Gleason derecesinde artma veya palpe edilebilir tümörün boyutunda artma olması ile belirlenmektedir. PSA ikiye katlanma zamanının 3 yıldan kısa olması bugün için en yaygın olarak kabul edilen kriterdir (22, 23). Fakat PSA kinetikleri, (PSA hızı ve ikiye katlanma zamanı), progresyon için riski belirlemede yetersizdir. Bu nedenle aktif izlem protokolünde yıllık biyopsinin yerini almamalıdır (24).

“Henüz yeterli takip süresine sahip çalışma olmadığı için bilimsel olarak aktif izlem sadece seçilmiş uygun hasta grubuna önerilmelidir. Hasta seçiminde ve izlemde aktif tedaviye geçişte PSA halen en önemli parametredir.”

Aktif izlemin psikolojik boyutu

Kanser tanısı alan bir hastanın karşılaştığı psikolojik stres, hayat kalitesini olumsuz biçimde etkilemektedir. İsvç çalışmasında randomize olarak aktif tedavi veya yakın izleme dahil edilen hastalarda, endişe, kaygı ve depresyon her iki kolda da benzer oranda görülmüştür(29). Her iki grupta da kanser progresyonu veya biyokimyasal rekürrens bir kaygı faktörüdür. Bununla birlikte aktif izlemi seçen hastalarda kaygı, biyokimyasal progresyon veya diğer klinik parametrelere göre daha önemli bir aktif tedaviye geçme nedeni olabilmektedir(30). Kişilerin sosyal, kültürel ve entelektüel yapıları bu sonucu etkilemektedir. Ayrıca hasta eğitimi ve danışmanlık, hastaların aktif izlemi seçimlerinde çok önemli bir rol oynamaktadır.

Sonuç

PSA testinin yaygın kullanımı ve tarama testleri, erken evre klinik önemsiz prostat kanseri oranında belirgin bir artmaya yol açmıştır. Son 15 yılda tedavi gerektirmeyecek klinik önemsiz prostat kanserlerini belirlemek için bir çok preoperatif kriter tanımlanmış ve bazı merkezlerde aktif izlem hastalara bir tedavi alternatifi olarak sunulmaya başlanmıştır. PSA ile tanı konan prostat kanserinde yaklaşık 10 yıllık bir zaman kazanımı söz konusudur. Dolayısıyla uygun kriterler kullanılarak yapılan hasta seçiminde aktif tedaviyi kaçırma riski çok azdır. Prostat biyopsisinin esas patolojisi örneklemdeki kısıtlılığı, kor sayısının artmasıyla azaltılmış olsa da özellikle anterior bölgede yerleşen dominant tümörler gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle aktif izleme alınacak hastalara transizyonel zonun örneklendiği rebiyopsilerin yapılması uygun olacaktır. Aktif izleme alınan hastalara bu seçimin olası riskleri ve avantajları ayrıntılı bir şekilde anlatılmıdır. Henüz yeterli takip süresine sahip çalışma olmadığı için bilimsel olarak aktif izlem sadece seçilmiş uygun hasta grubuna önerilmelidir. Hasta seçiminde ve izlemde aktif tedaviye geçişte PSA halen en önemli parametredir. İleride, prostat kanserinin klinik önemsiz olup olmadığını belirlemek için kullanılan serum veya histopatolojik belirteçlerin günlük kullanıma girmesiyle hasta seçimi ve izlemin daha güvenli olacağı beklen-tisi mevcuttur.

Kaynaklar

1. Etzioni, R., et al., Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(13): p. 981-90.
2. Johansson, J.E., et al., Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*, 2004. 291(22): p. 2713-9.
3. Schroder, F.H., et al., Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009. 360(13): p. 1320-8.
4. Epstein, J.I., et al., Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*, 1994. 271(5): p. 368-74.
5. Heidenreich, A., et al., EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 2008. 53(1): p. 68-80.
6. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*, 2004. 54(1): p. 8-29.
7. de la Taille, A., et al., Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*, 2003. 61(6): p. 1181-6.
8. Ochiai, A., et al., The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. *J Urol*, 2005. 174(6): p. 2164-8, discussion 2168.
9. Berglund, R.K., et al., Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J Urol*, 2008. 180(5): p. 1964-7; discussion 1967-8.
10. Eggener, S.E., et al., A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol*, 2009. 181(4): p. 1635-41; discussion 1641.
11. Lee, A.K., et al., Can the core length involved with prostate cancer identify clinically insignificant disease in low risk patients diagnosed on the basis of a single positive core? *Urol Oncol*, 2003. 21(2): p. 123-7.
12. Klotz, L., Active surveillance for prostate cancer: a review. *Curr Urol Rep*, 2010. 11(3): p. 165-71.
13. Bastian, P.J., et al., Characteristics of interstitial clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*, 2004. 101(9): p. 2001-5.
14. D'Amico, A.V. and C.N. Coleman, Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. *J Clin Oncol*, 1996. 14(1): p. 304-15.
15. Dall'Era, M.A., et al., Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*, 2008. 112(8): p. 1650-9.
16. Patel, M.I., et al., An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol*, 2004. 171(4): p. 1520-4.
17. Soloway, M.S., et al., Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int*, 2008. 101(2): p. 165-9.
18. van den Bergh, R.C., et al., Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol*, 2007. 52(6): p. 1560-3.
19. van As, N.J., et al., Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*, 2008. 54(6): p. 1297-305.
20. Dall'Era, M.A., et al., Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*, 2008. 112(12): p. 2664-70.
21. Duffield, A.S., et al., Radical prostatectomy findings in patients in whom active surveillance of prostate cancer fails. *J Urol*, 2009. 182(5): p. 2274-8.
22. Klotz, L., Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol*, 2006. 24(1): p. 46-50.
23. Zietman, A.L., et al., Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol*, 2001. 166(5): p. 1702-6.
24. Ross, A.E., et al., Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. *J Clin Oncol*, 2010. 28(17): p. 2810-6.
25. Carter, H.B., et al., Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*, 2007. 178(6): p. 2359-64; discussion 2364-5.
26. Warlick, C., et al., Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(5): p. 355-7.
27. Klotz, L., Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*, 2005. 23(32): p. 8165-9.
28. Hardie, C., et al., Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int*, 2005. 95(7): p. 956-60.
29. Steineck, G., et al., Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*, 2002. 347(11): p. 790-6.
30. Latini, D.M., et al., The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol*, 2007. 178(3 Pt 1): p. 826-31; discussion 831-2.