

Düşük riskli prostat kanserine yaklaşım ve aktif izlem

Dr. Ahmet Soylu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya

ABSTRACT

When non-cutaneous tumor excluded, prostate cancer is the most common malignancy of men in the Western communities, and it is the second cause of cancer related deaths. Prostate cancer is a slowly progressive kind of malignancy. Although the incidence of histologically documented prostate cancer is approximately 30-40% in men over 50 years, the incidence of prostate cancer related deaths is only 3%. In the majority of patients, prostate cancer never threatens life. Recently there has been a significant increase in the number of low-risk prostate cancers because of the improvements in biopsy techniques as well as the performance of widely used PSA in screening. In most of these patients, cancer is clinically insignificant. However, quality of life is generally threatened in these patients because of the complications associated with unnecessary over treatment. Active surveillance has become a management option in low-risk prostate cancer patients keeping the curative treatment option in hand. Since studies associated with active surveillance consist of variabilities in patient selection criteria as well as the criteria used for the markers of clinical and histological progression and the decision-making process about radical treatment, more evidence and further studies are needed in order to define universal criteria for such purposes.

ÖZET

Prostat kanseri özellikle batı toplumlarında non kutanöz tümörler hariç tutulduğunda erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölüm nedenlerinde ise ikinci sıradadır. Prostat kanseri yavaş ilerleyen bir kanser türüdür. Histolojik olarak 50 yaş üstü erkeklerin yaklaşık % 30-40'ında tespit edilmesine rağmen prostat kanserinden ölüm oranı % 3 civarındadır. Bir çok hastada kanser hiçbir zaman yaşamı tehdit etmemektedir. Son yıllarda PSA'nın kanser taramasında yaygın olarak kullanılması ve biyopsi tekniğindeki gelişmelere paralel olarak tanı konan hasta sayısında ve düşük riskli prostat kanseri tanısında da ciddi oranlarda artışlar olmuştur. Bu hastaların büyük bir kısmındaki kanser klinik olarak önemsizdir ve erken veya gereksiz tedaviler uygulandığında bunlara bağlı komplikasyonlar nedeniyle yaşam kaliteleri bozulmaktadır. Aktif izlem düşük riskli prostat kanseri olan hastalarda küratif tedavi şansını kaybetmeden uygulanan bir yakın izlem seçeneğidir. Aktif izlem çalışmalarında; hasta seçiminde, takibinde, klinik ve histolojik progresyon belirteçlerinde ve radikal tedaviye karar vermede kullanılan kriterlerin arasında farklılıklar bulunduğundan, ortak kriterlerin tesbiti açısından bu konuda daha çok çalışmaya ve kanıt ihtiyacı vardır.

Prostat kanseri tüm dünyadaki erkekler için, özellikle de ABD ve Avrupa gibi batı toplumlarında önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de 2008 yılında 186 320 yeni prostat kanseri olgusu görüleceği tahmin edilmektedir. Bu sayı non kutanöz tümörler hariç tutulduğunda % 25 lik oranla erkeklerde en sık görülen kanser grubunu oluşturmaktadır. Erkeklerdeki kansere bağlı ölüm nedenlerinde ise ikinci sırada olup, 2008 yılında tahmini 28.660 ölümlerle kansere bağlı ölümlerin yaklaşık % 10'unu oluşturacağı öngörülmektedir (1). Prostat spesifik antijenin (PSA) prostat kanseri tanısında klinik kullanıma girmesiyle birlikte özellikle 1990'ların başında tanı konan olgu sayısında hızlı bir artış görülmüştür. Bu yıllarda tanı konan olguların % 20'sinde uzak metastaz mevcutken 2002 yılında bu oran % 75 azalarak % 5'lere düşmüştür. Prostat kanserine bağlı ölümler 2001 yılında 1995'e göre % 25 azalmıştır. Bu azalma her yıl % 4 oranında devam etmektedir. Prostat kanserine bağlı 5 yıllık sağ kalım oranı da büyük bir gelişme ile % 75'den % 99'lara kadar yükselmiştir (2). Son yıllarda düşük riskli prostat kanseri tanısında da önemli oranlarda artış olmuştur ve

yeni tanı konan olguların % 50-60'ı düşük riskli prostat kanserinden oluşmaktadır (3).

Prostat kanserinde tedavi

Erkeklerde en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerde 2. sırada olmasına rağmen lokalize prostat kanserinin en uygun tedavisinin ne olduğu konusu hala tartışmalıdır. Prostat kanseri tedavisinde farklı tedavi ve izlem yöntemleri mevcuttur. Genel olarak lokalize hastalığın tedavisinde radikal prostatektomi standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca eksternal radyoterapi, brakiterapi gibi farklı radyasyon tedavileri de radikal prostatektomi kadar yüksek kür başarısı oranlarıyla son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Henüz tedavi etkinlikleri ve morbiditeleri ile ilgili az sayıda veri olmakla birlikte minimal invaziv tedavi seçenekleri de (kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason, vb) uygulanmaktadır (4). Tüm bu tedavi seçenekleri hastalığın sağaltımında etkin olmakla birlikte, yıllar içerisinde tekniklerdeki gelişmelere rağmen, hala önemli oranlarda komplikasyon ve morbiditelere de

“Prostat kanserli hastalarda yakın izlem (watchful waiting) ve aktif izlem (active surveillance) olmak üzere iki izlem seçeneği vardır. Aktif izlem yaşamı tehdit eden bir hastalıkta “şifaya yönelik tedavi olanağını kaybetmeme güvencesiyle, kökten tedavinin ertelenerek yakın izlemi” anlamını taşır. Aktif izlem iki özelliği ile yakın izlemden farklıdır. Aktif izlemden hedefteki tedavi kökten tedavidir. Yakın izlemden hedefteki tedavi hormonal-palyatif tedavidir. Aktif izlemden hastalarda yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden daha uzundur. Yakın izlemden yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden kısadır”

neden olmaktadır. Hastalığın seyrinin yaşa bağlı olması, erken evrede yakalanma oranının artması, hastalığa bağlı ölüm oranının giderek azalması, hastaların tedavi sonrası yaşam kalitesi beklentilerinde artış olma-

si gibi olumlu gelişmelerin sonucu olarak tedavi seçenekleri gereksiz ve aşırı tedavi açısından sorgulanır olmuş ve hasta için en uygun seçenek arayışları başlamıştır.

Gereksiz tanı, aşırı tedavi

Anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulguları olan veya PSA yüksekliği olan erkeklerde prostat kanseri olup olmadığını tespit etmek amacıyla prostat biyopsisi yapılmakta ve pozitif biyopsi bulgularıyla prostat kanseri tanısı konmaktadır. Elli yaş üstü erkeklerde histolojik prostat kanseri prevalansı yaklaşık % 30-40 civarındadır (5-7). Histolojik olarak prostat kanseri tespit edilen hastaların büyük bir oranında kanser, hastaların yaşam sürelerini etkilememekte ve hiçbir zaman progresyon göstermemektedir. Finasterid ile yapılan prostat kanserini önleme çalışmasında 7 yıl süre ile plasebo alan erkeklerin tamamında PSA seviyesine bakılmaksızın yapılan prostat biyopsilerde % 24 oranında prostat kanseri teşhis edilmiştir (8). Ancak yaşam boyunca prostat kanserinden ölüm riski yaklaşık % 3 düzeylerinde kalmaktadır (4). Bu oranlar histolojik olarak prostat kanseri tespit edilen (çoğunlukla önemsiz) kişilerin aşırı veya gereksiz tedavi açısından bir risk altında olduklarını göstermektedir. McGregor ve ark.ları 50-85 yaş arası erkeklerde gereksiz tanıyı değerlendirdikleri çalışmalarında; 85 yaşından önce prostat kanseri tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan erkeklerin sadece % 16'sında cerrahi ile yaşam sürelerinin uzayabileceğini, % 84'ünde ise komplikasyon riski olan cerrahi tedavinin bir faydası olmadığını, cerrahi olarak tedavi edilmeseler bile hastalığın ölümcül olmayacağını ifade etmişlerdir (9). Etzioni ve ark.ları gereksiz tanı oranının beyazlarda % 15, siyahlarda ise % 37 olduğunu bildirmişlerdir (10).

“Çalışmalara baktığımızda takip süresi daha kısa olanlarda tedavi gerektirmeyen hasta yüzdesinin daha yüksek olduğunu, takip süresi uzadıkça radikal tedaviye giden hasta yüzdesini arttığını görmekteyiz. Kakehi ve ark.nın çalışması hariç tutulduğunda %60 ve üzerinde hastada aktif izlem ile takibe devam edildiğini ve yaşam kalitelerinin radikal tedavinin olası komplikasyonlarından etkilenmediğini görmekteyiz. Yine çalışmalarda hasta seçim kriterleri açısından da bir standart olmadığı ve farklı kriterler ile hastaların seçildiğini görülmektedir”

Klinik olarak “önemsiz” prostat kanseri

Özellikle PSA'nın prostat kanseri taramasında yaygın olarak kullanılması, prostat biyopsisi sayısında klasik 6 kadrana yerine 10-13 kadrana çıkılması, hatta bazı kliniklerde rutin uygulanan saturasyon biyopsisi, tanı tekniklerindeki ilerlemeler ve toplumun hastalık konusunda bilgilendirilmesi ile birlikte

Tablo 1. “Önemsiz” prostat kanserini öngörmeye kullanılan PSA ve patoloji parametreleri(19)

Referans	PSA dansitesi	Pozitif kor sayısı	Maksimum pozitif kor sayısı (% 50)	Tümör grade'i	Bir pozitif marjinal doku (%)	Tümör uzunluğu (mm)
Epstein ve ark. (1999)20	< 0,10	< 3	< 50	< 6	RE	RE
Epstein ve ark. (1993)21	< 0,15	1	RE	< 6	RE	< 3
Irwin ve ark. (1994)22	RE	1	RE	< 6	RE	< 3
Cupp ve ark. (1995)23	RE	1	RE	< 6	RE	< 3
Goto ve ark. (1996)24	< 0,10	1	RE	< 6	RE	< 2
Epstain ve ark. (1993, 1998)25,16	S/T > 0,15	< 3	< 50	< 6	RE	RE
Noguchi ve ark. (2001)26	< 0,15	1	RE	< 6	RE	< 3
Augustin ve ark. (2003)27	< 0,10	RE	RE	RE	< 1	RE
Anast ve ark (2004)28	RE	RE	< 10	< 6	RE	RE

RE; Rapor edilmemiş, S/T; serbest /total

Tablo 2. Prostat kanserli hastalarda bazı yakın izlem (watchful-waiting) çalışmaları⁵

Çalışma	Prostat kanser evresi	Hasta sayısı	Hayatta kalan hasta yüzdesi (%)		
			5 yıl	10 yıl	15 yıl
Hanash ve ark.(1972)31	A	50	96	52	22
	B	129	19	4	1
Lerner ve ark. (1991)32	T1b-T2	279	88	61	MD
Schmid ve ark. (2001)33	T1-2	122	95*	80*	MD
			99*	84*	
Johanson ve ark. (2004)34	T1-2	223	MD	41	21
Albertsen ve ark. (1998)29	Bilinmiyor	767	MD	MD	89-96 GS ≤ 5
					70-82 GS 6
					30-58 GS 7
					13-40 GS 8-10
Handley ve ark. (1988)35	MD	278	MD	MD	MD
Waalder ve Stenwig (1993)36	T2	28	94*	MD	MD
Whitmore ve ark. (1991)37	T2	37	95	90	62
George (1998)38	Tx	120	86	66	66
Aus ve ark. (1995)39	T1-4	301	80*	50*	30*
Holmberg ve ark. (2002)40	T1-2	348	82	MD	M
			91*		

MD: Mevcut değil, *: Kansere özgü sağ kalım, GS: Gleason skoru

Tablo 3. Lokalize prostat kanserinde bazı aktif izlem (active surveillance) çalışmaları

Çalışma	Hasta sayısı	Ortalama takip süresi (ay)	Seçilme kriterleri	Tedavi gerekmeyen hastalar (%)
De Vries ve ark. (2004)42	191	40	Hekim önerisi veya hasta tercihi	161 (% 84)
Klotz (2005)43	299	64	PSA ≤ 10 ng/mL Gleason skoru ≤ 6 T1c/T2a Yaşam beklentisi > 15 yıl Herhangi bir kordaki tümör < % 50 Pozitif kor < 3	198 (% 66)
Hardie ve ark. (2005)44	80	42	PSA ≤ 20 ng/mL Gleason skoru ≤ 7 T1/T2 NO/NX	69 (% 86)
Khatami ve ark. (2007)45	270	63	Hekim önerisi veya hasta tercihi	166 (% 61)
Carter ve ark. (2007)46	407	41	T1c /T2a PSA dansitesi < 0, 15 ng/mL Gleason skoru ≤ 6 Herhangi bir kordaki tümör < % 50 Pozitif kor < 3	239 (% 59)
van As ve ark. (2008)47	326	22	PSA ≤ 15 ng/mL Gleason skoru ≤ 7 (3+4) T1c/T2a Yaşam beklentisi > 10 yıl Kor örneklerinde tümör içeriği < % 50	238 (% 73)
Soloway ve ark. (2008)48	99	45	PSA ≤ 15 ng/mL Gleason skoru ≤ 6 Evre < T2	84 (% 85)
Kakehi ve ark. (2008)49	118	54	T1cNOMO PSA ≤ 20 ng/ml Pozitif kor ≤ 2 Herhangi bir kordaki tümör ≤ % 50 Gleason skoru ≤ 6	54 (% 46)

prostat kanserli hastaların çoğu erken evrede yakalanmaktadır. Ancak tüm bu nedenler ek olarak klinik olarak düşük riskli prostat kanserli hastaların teşhis edilme sayısında da önemli oranlarda artışlara ve gereksiz tedavilere neden olmaktadır (11-13). Hangi hastalarda teşhis edilen prostat kanseri klinik olarak düşük risk taşımaktadır? Bunu belirlemede tümör grade'i veya Gleason skoru, PSA seviyesi, PSA dansitesi, tümör evresi, pozitif kor sayısı, kordaki tümör uzunluğu gibi çeşitli parametrelerden yararlanılmaktadır. D'Amico ve ark. Gleason skoru ≤ 6, PSA < 10 ng/ml, ve klinik evre T1c-T2a olan hastaları düşük riskli olarak tanımlamıştır (14), ve yeni teşhis edilen hastaların yaklaşık % 40'ını bu grup oluşturmaktadır (15). Epstein ve ark. ise preoperatif önemsiz prostat kanseri belirteçlerini serbest/total PSA oranının 0,15 veya daha büyük olması, biyopside pozitif kor sayısının < 3, herhangi bir kordaki tümör oranının < % 50 ve Gleason skoru < 7 olarak tanımlamışlardır (16). Bazı otörler iyi riskli prostat kanseri grubunda median PSA ikiye katlanma zamanının 7 yıl olduğunu bildirmektedirler (17-18). Tablo 1'de bazı çalışmalardaki "önemsiz" prostat kanserini öngörmeye kullanılan PSA ve patolojik parametreler görülmektedir (19).

Otopsi çalışmalarında prostat kanserinin tipik olarak 3. ve 4. dekatta başladığı gösterilmiştir (6). Pek çok hastada yaklaşık 30 yıl süren hastalığın mikroskopik odaktan subklinik tümör progresyonuna kadar geçen yavaş periyodu vardır. Bunu her hastada görülmemekle birlikte metastaz ve ölümlerle sonuçlanabilen klinik progresyon periyodu takip etmektedir. Bu süreç de yaklaşık 15 yıl gibi uzun bir süre olduğundan pek çok hastada kür sağlayacak tedavi için uzun bir periyod vardır. Bu özellikle düşük volümlü iyi riskli hastalar için geçerlidir. Çeşitli çalışmalardaki veriler progresyon ve mortalitede en güçlü belirteçin Gleason skoru olduğunu göstermektedir (5). Albertsen ve ark.'nın lokalize prostat kanseri olan ve konservatif izlem altındaki, 55-74 yaş arası 767 erkekte yaptıkları çalışmadaki Gleason skoruna göre 15 yıl içindeki prostat kanserine bağlı ölüm oranları sırasıyla GS:2-4'te % 4-7, GS:5'te % 6-11, GS:6'da % 18-30, GS:7'de % 42-70 ve GS:8-10'da % 60-87 olarak tespit edilmiştir (29).

Prostat kanserinde izlem seçenekleri

Prostat kanserli hastalarda yakın izlem (watchful waiting) ve aktif izlem (active surveillance) olmak üzere iki izlem seçeneği vardır. Aktif izlem yaşamı tehdit eden bir hastalıkta "şifaya yönelik tedavi olanağını

“Aktif izlem, düşük riskli prostat kanseri olan hastaların küratif tedavi seçeneğini kaybetmeden, onları erken veya gereksiz radikal tedavinin komplikasyonlarından ve buna bağlı yaşam kalitelerinin bozulmasından koruyan, bir yakın izlem seçeneğidir. Ayrıca ileride geliştirilebilecek olası tedavi seçeneklerinden de hastanın yararlanabilmesine olanak sağlayabilir. Aktif izlem çalışmalarında; hasta seçiminde, takibinde, klinik ve histolojik progresyon belirteçlerinde ve radikal tedaviye karar vermede kullanılan kriterlerin arasında farklılıklar bulunduğundan, ortak kriterlerin tesbiti açısından bu konuda daha çok çalışmaya ve kanıta ihtiyaç vardır.”

kaybetmeme güvencesiyle, kökten tedavinin ertelenerek yakın izlemi” anlamını taşır. Aktif izlem iki özelliği ile yakın izleminden farklıdır. Aktif izlemde hedefteki tedavi kökten tedavidir. Yakın izlemde hedefteki tedavi hormonal-palyatif tedavidir. Aktif izlemdeki hastalarda yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden daha uzundur. Yakın izlemde yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden kısadır (30). Tablo 2’de literatürdeki bazı yakın izlem çalışmaları ve yıllara göre hayatta kalma yüzdeleri verilmiştir.

Bu çalışmalarda hastalar aktif tedavi altında olmayıp, semptomatik metastazlar geliştikten sonra palyatif amaçlı androjen ablasyonu uygulanan hastalardır. Farklı evrelerdeki hastalar çalışmalara alındığından 15 yıl içinde kansere özgü sağkalım oranları

Tablo 4. Aktif izlem için önerilen hasta seçimi ve takibi için algoritma(19)

Seçilme niteliği

Yaşı < 75 ve yaşam beklentisi > 10 yıl olan erkekler için; PSA ≤ 10 ng/ml,

Gleason skoru ≤ 6, T1c-T2a

Yaşı 50-60 arası erkeklerde: herhangi bir kordaki tümör < % 50, pozitif kor < 3

Takip programı

2 yıl boyunca 3 ayda bir PSA ve PRM, PSA stabil ise PRM 6 ayda bir

1. yılda 10-12 kor biyopsi, ondan sonra 80 yaşına kadar her 3-5 yılda

Opsiyonel: TRUS dönüşümlü vizitlerde

Müdahale: PSA ikiye katlanma zamanı < 3 yıl ise (pek çoğunda en az 8 tespit)

(hastaların yaklaşık % 20’si)

Grade için progresyon Gleason skoru 7 (4+3) veya üzeri (hastaların yaklaşık % 5’i)

PRM: Parmakla rektal muayene

% 30-81 gibi çok geniş bir yelpazede görülmektedir (39,34). Ancak kanser evresi ve Gleason skoru arttıkça hayatta kalma yüzdesi anlamlı olarak azalmaktadır (31,29).

Aktif izlem

Aktif izlem düşük riskli prostat kanseri olan hastalarda bazı kriterlerin yakın izlemi ile hastaların kür şansını kaybetmeden radikal tedavi gerekliliği açısından takip edilmesi ve gereksiz radikal tedavilere bağlı yan etkilerden korunmasıdır. Aktif izlem için ideal adaylar Choo ve ark.nın bu konuda yaptıkları ilk prospektif çalışmanın protokolünde; serum PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason skoru ≤ 6, pozitif kor < 3, herhangi bir kordaki tümör < % 50, klinik evre T1c-T2a olan hastalar olarak bildirilmiştir (41). Yaşı biraz daha ileri olanlarda (> 70) bu kriterler biraz daha genişletilmiş ve serum PSA ≤ 15ng/ml, Gleason skoru ≤ 7 (3+4) olan hastalarda aktif izleme dahil edilmişlerdir. Tablo 3’te literatürdeki bazı aktif izlem çalışmalarının hasta seçilme kriterleri, ortalama takip süreleri ve takip boyunca tedavi gerekmeyen hastaların yüzdeleri verilmiştir.

Çalışmalara baktığımızda takip süresi daha kısa olanlarda tedavi gerektirmeyen hasta yüzdesinin daha yüksek olduğunu, takip süresi uzadıkça radikal tedaviye giden hasta yüzdesini arttığını görmekteyiz. Kakehi ve ark.nın çalışması hariç tutulduğunda % 60 ve üzerinde hastada aktif izlem ile takibe devam edildiğini ve yaşam kalitelerinin radikal tedavinin olası komplikasyonlarından etkilenmediğini görmekteyiz. Yine çalışmalarda hasta seçim kriterleri açısından da bir standart olmadığı ve farklı kriterler ile hastaların seçildiğini görülmektedir.

Aktif izlem altındaki hastanın takibi

Aktif izlem programındaki hastaların takibinde kullanılan kriterlerde de farklılıklar vardır. Tablo 4 de Klotz’un önerdiği aktif izlem altındaki hastaların seçiminde ve takibinde kullanılacak algoritma görülmektedir. Burada hasta takibinde serum PSA seviyesi, PRM, tekrarlayan biyopsiler, opsiyonel olarak TRUS kullanılmakta ve PSA ikiye katlanma zamanı (< 3 yıl) ve Gleason skorunda yükselme [GS > 7 (4+3)] olmasına göre müdahale önerilmektedir (19). van As ve ark. çalışmalarında en az 4 ölçümle belirlenen PSA hızının 1 ng/ml/yıl ve tekrarlayan biyopsilerde primer gleason skoru ≥ 4 olmasını radikal tedavi endikasyonu olarak önerip, serbest/total PSA oranının aktif izlemdeki hastaların radikal tedaviye gitme zamanının belirteci olabileceğini ifade etmektedirler (47). Wolmer ve ark.da tek başına PSA ikiye katlanma zamanı yerine relatif PSA hızı ve PSA amplitüd kombinasyonunun aktif izlem altındaki hastalarda progresyon riskini belirlemede daha güçlü belirteçler olduğunu bildirmişlerdir (50).

Nakanishi ve ark. düşük volümlü/düşük grade’li prostat kanserli hastalar için bir nomogram oluşturmuşlar ve aktif izlem için seçilecek hastalarda kullanılmasını önermişlerdir. Genişletilmiş biyopside (tüm hastalarda 10-13 kor arası biyopsi) en fazla 1 pozitif kor olan, tümör volümü 0,5 cc’den küçük olan ve hiçbirinde Gleason grade’i 4 veya 5 olmayan hastaları düşük volümlü/düşük grade’li prostat kanseri olarak tanımlamışlardır. Hasta yaşı, PSA seviyesi, prostat volümü, PSA dansitesi (PSAD) ve biyopsi korundaki tümör uzunluğunu değişken olarak kullanmışlardır. Nomogramda yaş (yıl), PSAD (ng/ml/cc) ve tümör genişliği (mm) kullanılmakta ve puanlama yapılmaktadır (51).

Kanserli hastada izlem seçeneğinin psikolojik etkisi

Kanser tanısı almış kişiler hastalıklarına yönelik bir tedavi uygulanmadığında acaba psikolojik olarak nasıl etkilenebilir? Burnet ve ark. lokalize prostat kanserli hastalarda (aktif izlemde olan 100, radikal tedavi [radyoterapi+neoadjuvan hormon tedavisi] almakta olan 81 ve önceden radikal radyoterapi almış 148 olmak üzere toplam 329 hastada) Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalasını kullanarak yaptıkları çalışmada aktif izlemin psikolojik bir morbiditeye neden olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Toplam % 16 hastada (51/329) anksiyete ve % 6 hastada (20/329) depresyon bulmuşlar; anksiyetenin hasta yaşının genç olması ve tanıdan sonraki geçen sürenin uzun olmasıyla anlamlı ilişkisinin olduğunu, fakat aktif izleme ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir. Benzer şekilde depresyonun da tanıdan sonraki geçen sürenin uzun olmasıyla anlamlı ilişkisinin olduğunu, fakat aktif izleme ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir (52).

Aktif izlem ile birlikte yaşam tarzında değişiklikler

Kenfield ve ark.'nın aktif izlem altında olan iyi riskli prostat kanserli hastalarda, diyet ve yaşam şeklinin değiştirilmesine yönelik müdahalelerle ilgili epidemiyolojik ve deneysel

verilerin değerlendirildiği derlemelerindeki, aktif izlem periodunu potansiyel olarak uzatabilecek önerilerini şu şekilde özetleyebiliriz; Bitkisel kökenli yiyecekler (meyve ve sebzeler) zengin vitamin, mineral ve bitki kimyası içerikleriyle kansere karşı savaşır ve prostat kanser riskini azaltabilirler. Özellikle turpgillere ait sebzeler ve zengin likopen içeriği olan domates ve domates ürünleri. Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerini detoksifiye ederek mutajenik transformasyonun neden olabileceği hücre hasarını önler ve prostat kanser riskini azaltabilirler. Vitamin E, alfa tokoferol, beta karoten ve selenyumla ilgili bu konuda devam eden çalışmalarda mevcuttur. Dikkatli kullanılmazlar ise zararlı olabilecek multivitamin kullanımının (özellikle beta karoten, çinko ve selenyum içerikli) ileri ve fatal prostat kanseri riskini azalttığı veya ailesel prostat kanseri olanlarda riski azalttığı bildirilmiştir. Epidemiyolojik veriler diyetlerinde zengin soya içeriği olan toplumlarda prostat kanseri insidansının ve ölüm oranının anlamlı olarak düşük olduğunu göstermektedir. Omega 3 yağ asidi içeriği olan balık ve deniz ürünlerinin prostat kanser insidansına ve mortalitesine koruyucu etkileri vardır. Diyetle yüksek oranda alınan et, yağ ve hayvansal ürünlerin (özellikle yüksek ateşte pişenlerin) prostat kanser gelişim riskini artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Günlük alınan süt ve kalsiyum miktarının yüksek olması ile

prostat kanser riskinin arttığı da birçok çalışmada bildirilmiştir (53).

Sonuç

1. Aktif izlem, düşük riskli prostat kanseri olan hastaların küratif tedavi seçeneğini kaybetmeden, onları erken veya gereksiz radikal tedavinin komplikasyonlarından ve buna bağlı yaşam kalitelerinin bozulmasından koruyan, bir yakın izlem seçeneğidir.
2. Aktif izlem ileride geliştirilebilecek olası tedavi seçeneklerinden hastanın yararlanabilmesine olanak sağlayabilir.
3. Aktif izlem hasta seçiminde, takibinde, klinik ve histolojik progresyon belirteçlerinde ve radikal tedaviye karar vermede kullanılan kriterlerin arasında farklılıklar olmakla birlikte serum PSA \leq 10 ng/ml, Gleason skoru \leq 6, pozitif kor $<$ 3, herhangi bir kordaki tümör $<$ % 50, klinik evre T1c-T2a olan hastalar genellikle aktif izleme alınmaktadır.
4. Farklı aktif izlem protokollerinden hangisinin daha uygun olduğunu anlamak, hasta seçim ve takibinde bir standart oluşturabilmek için bu konuda daha çok çalışmaya ve kanıt ihtiyacı vardır.

Kaynaklar

1. Cancer Facts and Figures 2008, American Cancer Society, 2008
2. Catalona WJ, Screening and the Early Diagnosis of Prostate Cancer. Presentation 137-1, <http://2006.confex.com/uicc/uicc/techprogram/P10005.HTM>, UICC World Cancer Congress, Washington, USA, July 8-12, 2006
3. Soylu A, Baydınç Y.C, Prostat kanserinde minimal invaziv tedaviler. Prostat, 1. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2008, 235-244
4. Jamal A, Tiwari RC, Murray T, Cancer statistics, CA Cancer J Clin, 2004, 54:8-29
5. 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
6. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol. 1993, 150: 379-385
7. Stamey TA et al. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. Cancer. 1993, 71 (Suppl 3): S 933-S 938
8. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003, 17;349(3):215-224
9. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG, Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of overdiagnosis. CMAJ. 1998, 159(11):1368-1372
10. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst. 2003, 94(13):981-990
11. Jang LT, Yossepowitch O, Bianco FJ, et al. Low risk prostate cancer in men under age 65: The case for definitive treatment. Urol Oncol. 2007, 25(6):510-514
12. Han M, Partin AW, Piantadosi S, et al. Era-specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol. 2001, 166:416-419
13. Jang TL, Han M, Roehl KA, 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, 67:343-348
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998, 280:969-974.
15. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer. Eur Urol. 2005, 47: 16-21
16. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. J Urol. 1998, 160: 2407-2411
17. Choo R, DeBoer G, Klotz L, et al. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, 50: 615-620
18. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol. 2007, 51: 1244-1250
19. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? Nat Clin Pract Oncol. 2007, 4(12):692-698
20. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA. 1994, 271: 368-374
21. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer. 1993, 71: 3582-3593
22. Irwin MB and Trapasso JG Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. Urology. 1994, 44: 862-867
23. Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. J Urol. 1995, 153: 1543-1548
24. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, et al. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. J Urol. 1996, 156: 1059-1063

25. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow up. *J Urol.* 1993, 149: 1478–1481
26. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol.* 2002, 166: 104–109
27. Augustin H, Hammerer PG, Graefen M, et al. Insignificant prostate cancer in radical prostatectomy specimen: time trends and preoperative prediction. *Eur Urol.* 2003, 43: 455–460
28. Anast JW, Andriole GL, Bismar TA, et al. Relating biopsy and clinical variables to radical prostatectomy findings: can insignificant and advanced prostate cancer be predicted in a screening population? *Urology.* 2004, 64: 544–550
29. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998, 280: 975–980
30. Miroğlu C. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem politikası. *Üroonkoloji Kitabı*, 1. baskı, Ankara, *Üroonkoloji Derneği*, 2007, 663-672
31. Hanash KA, Utz DC, Cook EN, et al. Carcinoma of the prostate: a 15-year followup. *J Urol.* 1972, 107: 450–453
32. Lerner SP, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, et al. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically localized disease. *J Urol.* 1991, 146: 1040–1045
33. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol.* 2001, 40: 488–494
34. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004, 291: 2713–2719
35. Handley R, Carr TW, Travis D, et al. Deferred treatment for prostate cancer. *Br J Urol.* 1988, 62: 249–253
36. Waaler G and Stenwig AE. Prognosis of localised prostatic cancer managed by “watch and wait” policy. *Br J Urol.* 1993, 72: 214–219
37. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991, 67: 1091–1096
38. George NJ. Natural history of localised prostatic cancer managed by conservative therapy alone. *Lancet.* 1988, 1: 494–497
39. Aus G, Hugosson J, Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol.* 1995, 154: 460–465
40. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002, 347: 781–789
41. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol.* 2002, 167: 1664–1669
42. de Vries SH, Raaijmakers R, Kranse R, et al. Prostate cancer characteristics and prostate specific antigen changes in screening detected patients initially treated with a watchful waiting policy. *J Urol.* 2004, 172:2193-2196
43. Klotz LH. Active surveillance for good risk prostate cancer: rationale, method, and results. 2005, *Can J Urol.* 2005 Jun;12 Suppl 2:21-4
44. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2005, 95:956-60
45. Khatami A, Aus G, Damber JE, et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer.* 2007, 120(1):170-174
46. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol.* 2007, 178:2359-2364
47. van As N, Norman A, Thomas K, et al. Predicting the Probability of Deferred Radical Treatment for Localised Prostate Cancer Managed by Active Surveillance. *Eur Urol.* 2008 Mar 7 [Epub ahead of print]
48. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, et al. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int.* 2008, 101: 165-169
49. Kakehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2008, 38(2):122-128.
50. Vollmer RT, Egawa S, Kuwao S, Baba S. The dynamics of prostate specific antigen during watchful waiting of prostate carcinoma: a study of 94 Japanese men. *Cancer.* 2002, 94(6):1692-8.
51. Nakanishi H, Wang X, Ochiai A, et al. A nomogram for predicting low-volume/low-grade prostate cancer: a tool in selecting patients for active surveillance. *Cancer.* 2007, 110(11):2441-2447
52. Burnet KL, Parker C, Dearnaley D, et al. Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity? *BJU Int.* 2007, 100(3):540-543
53. Kenfield SA, Chang ST, Chan JM. Diet and lifestyle interventions in active surveillance patients with favorable-risk prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2007, 8(3):173-196