

Aktif izlem için uygun olabilecek tarama ile tesbit edilmiş prostat kanserli hastalarda tedavi ve sağ kalım

Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance

Roemeling S., Roobol M.J., Postma R., Gosselaar C., van der Kwast T.H., Bangma C.H., Schröder F. H. *Department of Urology, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.*

European Urology , Article in Press (Accepted in April 21,2006)

Dr. Kadir Baykal, Dr. Cüneyt Adayener

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

Our knowledge about which prostate cancers are life threatening and which are not is limited. Thus, for ethical, medical, and economic reasons we need to define which patients can be managed by Active Surveillance

From 1993 through 1999, men from the Rotterdam section of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) were screened by two strict protocols, which were based on prostate-specific antigen (PSA), digital rectal examination, and transrectal ultrasound. For this study, men with criteria that reflect current active surveillance studies were selected: those with a biopsy Gleason score $\leq 3+3$ in two or fewer cores, with a PSA density <0.2 and a maximum PSA-level of 15ng/ml. Clinical stage had to be T1c or T2.

Of the 1,014 prostate cancers detected in the prevalence screen, 293 men (28.9%) met the criteria for active surveillance. Their mean age was 65.7 and the mean PSA level was 4.8ng/ml. Radical prostatectomy was elected by 136 men (46.4%), radiotherapy by 91 (31.1%), and watchful waiting by 64 (21.8%). The mean follow-up was 80.8 months. The eight-year prostate cancer-specific survival was 99.2%; the overall survival was 85.4%. Nineteen men who chose watchful waiting changed to definitive treatment during follow-up.

Only three men died of prostate cancer, none of whom were on watchful waiting. Our observations provide preliminary validation of the arbitrary selection criteria for active surveillance.

Tarama prostat kanseri(PCa.) insidansını belirgin arttırmış olmakla beraber , PSA taramasına bağlı evre ve grade kaymasının PCa. mortalitesini azalttığı kesin değildir. Şuan ki daha düşük seviyede PSA değerini sınır alarak daha fazla sayıda biyopsi alma yaklaşımı devam ederse prostat kanseri insidansı artmaya devam edecektir. Düşük PSA ile tanı konan tümörler düşük riskli ve grade'li olup tarama olmaksızın tanınması zor tümörlerdir (Overdiagnose). Bu olguların çoğu başka sebeplerle ölmekle beraber, büyük bir kısmı günümüzde tedavi görmektedir.

Yan etkileri nedeni ile prostat kanseri tedavisinin kime yapılması ya da yapılmaması gerektiği iyi belirlenmelidir. Aktif izlem; seçilmiş hastalarda, DRM, PSA kinetikleri ve tekrarlayan biyopsilerle ilerleme semp-

tomları tespit edildiğinde derhal küratif tedaviye geçmek üzere hastaların takip edilmesidir. Ancak aktif izlem hala araştırma konusudur. Bu rapor European Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)'nin Rotterdam kolunda aktif izlem çalışma kriterlerine uyan PCa'li hastaların sonuçlarını ve tedavilerini tanımlamaktadır.

Yöntem: 7 Avrupa ülkesinde 183000 erkek 1993 yılından başlayarak randomize edildi. Mayıs 1997 ye kadar PSA ≥ 4 ng/ml , DRM veya TRUSG de şüphe varsa lateral sekstant biyopsi alındı. 1997 den sonra yalnızca PSA ≥ 3 ng/ml olduğunda lateral sekstant biyopsi yapıldı.

Watchful Waiting (WW) tedavisiz izleme alınan tüm hastaları içeren bir yöntemdir, aktif izlem ise bu gurup içinde, tümör ilerleme göstere kadar tedavisi ertelenebilecek ve ilerleme halinde küratif tedavi teklif edilebilecekler uygulanabilir. Aktif izlem değil de sadece WW programına alınanlar, genellikle tedavi için çok yaşlı ve hasta olanlardır.

Aktif izlem kriterleri: 3+3 ve daha düşük gleason skoru, kanserin en fazla 2 korda olması, klinik evre T1c veya T2 ve PSA dansitesinin 0.2 ng/ml/cc den az olması, PSA seviyesinin 15ng/ml veya daha az olmasıdır. Bu kriterler literatürden elde edilen verilere göre tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın primer son noktası PCa'ne spesifik ölüm, sekonder son noktası ise tüm ölümler, metastatik hastalık ve biyokimyasal ilerlemedir. Radikal prostatektomi (RP) yapılanlarda PSA 0.1 ng/ml ve üzerinde olması biyokimyasal ilerleme olarak kabul edildi. Radyoterapi (RT) uygulananlarda ASTRO nun progresyon tanımlaması kullanıldı. Aktif izlemede PSA ilerlemesi son nokta değil tedavi için başlangıç noktasıdır.

Hastalar tedavinin başladığı yıl 3 aylık aralarla, daha sonra yılda iki defa olmak üzere her gelişlerinde PSA ve DRM ile kontrol edildiler ve ortalama 80.8 ay (6.8-129.8 ay) takip edildiler.

Patolojik incelemede lateral sekstant biyopsiler alındı. Yedinci biyopsi var ise lezyona odaklı olacak şekilde alındı. Alınan her kor ayrı etiketlendi ve tek patolog tarafından değerlendirilerek karsinom, PIN ve şüpheli malignite olarak sınıflandırıldı. RP örneklerinde ise tümör hacmi, Gleason grade ve patolojik evre tespit edildi.

Bulgular: 1993-1999 arasında Rotterdam kolunda toplam 21210 erkek randomize edildi. İzlemin ilk basamağında 19970 kişinin 1014 ünde prostat kanseri tespit edildi. Aktif izlem kriterlerine uygun 293 erkek (%28.9) çalışma grubunu oluşturdu, ortalama yaş 65.7 (55-75.3) ve orta-

lama PSA 4.8 ng/ml(0.3-15) olarak tespit edildi. 186 hastada(%63.5) DRM de şüpheli bulgu yoktu(evre T1c). 136 hasta RP yi seçerken , 91 hastaya RT , 64 hastaya WW ve1 hastaya hormonal tedavi yapıldı. Bir hasta ise tanı konulduktan kısa süre sonra öldü.

RP yapılan 117 hastanın ortalama tümör hacmi 0.49 ml (0.001-4.71) iken, 34 hastada (%29.1) 0.5 ml den büyüktü. Beş hastada kapsül perforasyonu, 2 hastada vasküler invazyon, 1 hastada seminal vezikül invazyonu tespit edildi. 23 hastada (%17.6) Gleason skoru açısından düşük evreleme yapıldığı anlaşıldı ki bunların ikisinin RP materyalinde Gleason skoru 8-10 arasında idi.

RT yapılan 91 hastanın 88'i eksternal RT, 3 üne ise brakiterapi uygulandı. RT dozu 64-78 Gray arasındaydı. Brakiterapi alan 3 hastadan 2 si sonradan 45-68 Gray dozlarında eksternal RT aldı.

WW yapılan 64 hastanın 19 u (%29.7) ortalama 40.1 ay sonra geciktirilmiş definitif tedavi aldı. Başka tedaviye geçişin en önemli sebebi PSA yükselmesi idi. Geciktirilmiş RP 2 hastaya uygulandı ve her ikisinin patolojisi de organa sınırlı idi. 13 hastaya 66-72 Gray dozlarında RT uygulandı. 4 hasta hormon tedavisi aldı.

Ortalama 80.8 ay takibin ardından 3 hasta (1RP li, 2 RT li) prostat kanseri nedeniyle, 40 hasta başka nedenlerden öldü. 8 yılın ardından PCa. spesifik sağ kalım %99.2, genel sağ kalım ise %85.4 olarak ölçüldü. Dört hastada metastatik hastalık gelişti. Bunların 2 si RP li, 2 si RT'liydi ve 3 ü prostat kanseri nedeni ile öldü. Biyokimyasal progresyon 13 RP'li(%9.6) ve 16 RT'li(%17.6) hastada görüldü.

8 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ kalım RP de %89.8, RT de %71.7 ve izlem sonunda aktif olarak tedavi edilenlerde ise %100 olarak bulundu . Başlangıçta tedavi olarak WW yapılan hastaların hiçbiri ortalama 82.4 aylık takip sonunda metastatik hastalığa ilerlemedi ve prostat kanseri nedeni ile ölmedi.

Tartışma: Bu çalışma aktif izlem için uygun şartları barındıran ve tarama ile tespit edilen PCa'li hastaların tedavi ve takiplerini tanımlamaktadır . Hastalar RP, RT veya WW ile tedavi edildiler. WW grubunun takibi bu seçilmiş kanserlerin doğal gidişlerinin kötü olmadığını göstermiştir. Ayrıca RP grubunun hastalık kriterleri de aktif izlem grubunkilerle benzerdi.

Prevalans tarama çalışmasına toplumu temsil eden ve ilk defa taranan 55-74 yaş arası erkekler alındı. Rotterdam kolunda 4 yıl sonra erkekler tekrar tarandı. Tekrar taramanın tümörlerde süre giden bir "downstaging"e yol açacağı öne sürülmektedir. Aktif izlem yapılacakların oranının artması için önceki PSA kayıtlarına ihtiyaç vardır. Önemli bir nokta ise; tarama yapılmıyorsa, prostat kanseri tanısı

alan bu hastaların çoğunda hastalıkla ilgili semptom olmayacaktı (overdiagnose). Fazladan tanı (Overdiagnose) günümüz tarama pratiğinde önemli olmakla beraber, bunun ne kadarının; diğer faktörlerin yanı sıra, tarama yoğunluğuna bağlı olduğunun tahmini zordur. Draisma ve ark. Rotterdam çalışması verilerinde yaptıkları bilgisayar tahmininde 55-77 yaş arasında 1 defa tarama yapılan hastalarda fazladan tanı oranını %27-56 olarak bulmuşlardır. Günümüzdeki problem, tedavi gereği olmayan ya da en azından tanı anında gereği olmayan kanserleri ayırabilmektir. Böylece fazladan tanı nedeni ile yapılacak fazla tedaviler azaltılır ve tedaviye bağlı toksisitelerden kaçınılabilir.

Aktif izleme alınacak hastalarda tedavinin geciktirilmesi güvenli olmalıdır. İzlem esnasında daha agresif seyreden hastalık ayırt edilerek definitif tedavi önerilmelidir. Ertenilmiş tedavi, aktif izlemin başarısızlığı anlamına gelmemektedir. Tedavi edilmeyen hastaların çoğunun başka sebeplerden ölmesi beklenmektedir. Bu çalışmada başlangıçta WW yapılanların %14.1 i başka sebeplerden öldü ve hiç metastatik hastalık gelişmedi. 65.5 yaşındaki Danimarka'lı erkeklerin yaşam beklentisi 15.4 yıl olup 80.9 yaşa erişebilecekler demektir. Çalışma grubundaki erkeklerin 2005 ocak itibarıyla sağ olanlarında ortalama yaş 72.3 , WW grubunda ise 75.3 tür. Pound ve arkadaşlarına göre RP sonrası metastatik hastalık gelişenlerin ölüme kadar ortalama yaşam süresi 5 yıldan biraz azdır. Böylece başlangıçta WW grubuna alınanların hiçbirinde metastatik hastalık gelişmediğine göre hastaların çoğunluğu prostat kanserinden ölmeyecektir.

Aktif izlemede önemli sorun uygun hastaların tanımlanabilmesidir. Aktif izlem için hasta seçiminde PSA'nın rolü önemlidir ancak düşük PSA değerlerinde daha agresif kanserleri ayırt edebilme olasılığı azalır, bunun ötesinde hastadan hastaya veya aynı hastada PSA değişkenlikleri fazla olabilir. Hasta seçiminde bir başka önemli etken olan DRM'nin de düşük PSA değerlerinde pozitif öngörü değeri azalmaktadır. Üçüncü seçim dayanağı biyopsinin patolojik özellikleridir. Yeterli örneklem konusunda çok araştırma yapılmaktadır. Sextant biyopsinin her prostata uygunluğu günümüzde tartışılır olmuştur.

Belli hacimdeki kanserleri yakalamak ve grade'ini belli kesinlikte söyleyebilmek için biyopsi sayısı hastaya göre belirlenmelidir. Tümör hacminin prognostik değeri hakkında ne yazık ki az çalışma vardır. Bir çalışmada tersi bulunsa bile yetersiz örneklem oranı prostat hacmi arttıkça artmaktadır. Bu çalışmada % 6.1 hastada patolojik evre, klinik evre T2 den daha büyük bulundu. % 17.5 hastada ise tahmin edilen 3+3 Gleason skorundan daha yüksek skor tespit edildi. RP yapılan ve sonradan

metastatik hastalık gelişen 2 hastanın prostat hacimleri, çalışmanın ortalama prostat hacminden büyüktü. Geniş örnekleme tümör hacminin daha mantıklı öngörüsünü sağlar ve PCa. insidansının artmasına yol açar. Ancak fazladan yakalanan bu kanserlerin çoğu önemsiz olacak ve fazladan tanı oranını artıracaktır.

Bu çalışma gösteriyor ki, kriterlere uygun hastalar güvenle aktif izlem tedavisine tabi tutulabilirler. Buna rağmen yetersiz örnekleme hala bir problemdir. Bu nedenle tanı ve izlem sırasında prostat hacmine uygun örnekleme gereklidir.

YORUM

Klinik olarak önemsiz hastalığın öngörüsü zor olup kesinlik göstermediğinden alternatif bir yöntem olarak bu hastaların sıkı bir takip protokolüne alınması ve küratif tedavinin bir progresyon anında (klinik, biyokimyasal veya histolojik) uygulanması seçeneği gündeme gelmiştir.

Choo ve Klotz bu protokolün ilk raporlarını yayınlamışlardır. Belirlenen kriterlere uygun 299 hastanın median takip süresi 72 ay olup 101 hasta (%34) aktif takipten çıkarken 198 i takipte kalmıştır. Takipten küratif tedaviye geçiş nedenleri %15 hastada hızlı biyokimyasal ilerleme, %3 klinik ilerleme, %4 histolojik ilerleme olup, hastaların % 12'si ise kendi tercihleri ile küratif tedavileri seçmişlerdir. 8. yılda toplam sağ kalım %85 ve hastalık spesifik sağ kalım %99 idi. Median PSADT 7 yıl olup; % 22 sinde PSADT<3 yıl ve %46'sında PSADT> 10 yıl idi. Sadece 2 hasta PCa. nedeniyle ölümler her ikisinin PSADT <2 yıldır ve her iki ölüm tanıdan 5 yıl sonra olmuştu.

PSADT <3 yıl olması definitif tedaviye geçiş için eşik değer olarak alınmıştı. Hastaların yaklaşık % 20 si bu gruba girerken geri kalanların yıllarca nüksüz ve ilerlemesiz kalma olasılığı yüksekti. Eğer düşük riskli ve düşük hacimli hastalar uygun seçilebilirse ve protokol kriterlerine uygun şekilde dikkatle takip edilerek hızlı ilerleme bulgusu olduğunda derhal radikal tedaviye geçilirse, muhtemelen hastaların çoğu prostat kanseri dışı nedenlerle öleceklerdir. Böylece bu hastalar definitif tedavilerin ciddi yan etkilerinden de korunmuş olacaklardır.

Günümüzde bu yaklaşım, büyük çaplı faz 3 çalışmalarla değerlendirilmektedir. Bu çalışmaların sonuçları açıklandığında bu aktif takip protokolüne nasıl yaklaşmamız gerektiği konusu daha netlik kazanacaktır.