

Aktif İzlem: Lokalize Prostat Kanserinde Hakettiği İlgiyi Bekleyen Tedavi Modalitesi

Active Surveillance: Treatment Modality that Expect Attention for Localized Prostate Cancer

Dr. Tayyar Alp Özkan¹, Dr. Özdal Dillioğlugil²

¹Kocaeli Derinde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kocaeli

ÖZET

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde 2. en sık tanı konulan kanser olmasına rağmen, kansere bağlı ölümlerde 6. sıraya gerilemektedir. PSA'nın klinikte rutin kullanıma girmesi PCa sıklığında artışa neden olmuştur. Bu da erken saptanan lokalize PCa'ların tedavisinin nasıl olacağı konusunda yeni yöntemlerin şekillenmesine neden olmuştur. Aktif izlem (AS) definitif tedavi seçeneklerinden biri olmasa da, tedavinin yan etkilerinden mümkün olduğu kadar uzun bir süre korunmayı ve gerektiği zaman ancak geç olmadan tedaviyi amaçlayan, sıkı takip ölçütlerine dayanan etkin bir yaklaşımdır. Hastalar AS sayesinde klinik olarak önemsiz olan hastalıkta definitif (kesin) tedavi yöntemlerinin morbidite, mortalite ve yaşam kalitesinin bozulması gibi ciddi yan etkilerinden korunmuş olacaktır. AS konusunda yapılan çalışmaların uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. Yine de bazı epidemiyolojik araştırmalara ait bilimsel bulgu ve kanıtlar kullanılarak AS savunulmaktadır. Henüz kanıt düzeyi yeterli olmadığı için seçilmiş düşük risk PCa'lı hastalara, ancak iyi bilgilendirme ile önerilmelidir. AS'de hasta seçim ölçütleri açısından, çeşitli merkezler tarafından önerilen çok farklı seçenekler bulunmaktadır. Bu ölçütlerin hangisinin seçilmesi gerektiğine dair ortak bir karar verilmesi için uzun takipli randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Literatürde artan yayın sayısı sonucunda daha güvenli ve kesin seçim ölçütleri ileride klinik kullanıma girebilecektir. Derneğimizin (Üroonkoloji derneği) yürütmekte olduğu çok merkezli AS çalışmaları ile bu konuda ülkemizde de ciddi ilerlemeler kaydedileceğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Aktif İzlem, Prostat Spesifik Antijen

İletişim (✉):alpozkan@gmail.com

ABSTRACT

Although Prostate cancer (PCa) is the 2nd most common cancer diagnosed in men, it is the 6th cause of cancer death. PCa frequency increased with using PSA in daily clinical practice. Early detection of localized PCa led to new methods for treatment and follow-up. Active surveillance (AS) is not a definitive treatment option. It is an efficient follow-up protocol equipped with strict criteria which aims delayed treatment with postponing treatment related untoward effects at a time when it is not too late. AS helps to protect clinical insignificant PCa patients against definitive treatment morbidity, mortality and impaired quality of life. Results of long-term studies are not available yet. Therefore, AS has been advocated based on the results of some epidemiological studies and evidence. However, level of evidence is not sufficient yet. For this reason it should be advised selectively to low-risk PCa patients with appropriate information. There are many different options proposed by different centers in terms of patient selection and follow-up criteria. Long-term follow-up and randomized studies are needed to decide which of these patient selection criteria should be used. Safer and more precise selection criteria will be started to use in the future with the light shed by the increasing number of publications. We believe that Urooncology society executed multicenter AS studies are going to contribute to good progress in our country.

Key words: prostate cancers, active surveillance, prostate specific antigen

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde 2. en sık tanı konulan kanser olmasına rağmen, kansere bağlı ölümlerde 6. sıraya gerilemektedir (1). Bu gerilmenin nedeni olarak erken tanı ve tedavide kullanılan yöntemlerin gelişmesi rol oynamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde SEER ('Surveillance, Epidemiology and End Results') veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada yaklaşık 60.000 hastanın 10 yıllık izlem sonuçları değerlendirilmiştir. Gleason toplamı 5-10 olan hastaların Gleason toplamı 2-4 olanlara göre, PCa'ya bağlı ölüm riskinin 10 kat daha fazla olduğu, Gleason toplamı 2-4 olanların ölüm riskinin ise toplumun genelinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur (2).

“Gleason toplamı 5-10 olan hastaların Gleason toplamı 2-4 olanlara göre, PCa'ya bağlı ölüm riskinin 10 kat daha fazla olduğu, Gleason toplamı 2-4 olanların ölüm riskinin ise toplumun genelinden farklı olmadığı ortaya konulmuştur”

“PSA'nın kullanıma girmesi ile 90'lı yıllardan itibaren tanı oranı ciddi bir artış göstermiştir”

Prostat spesifik antijenin tanındaki yeri

PSA'nın klinikte yaygın kullanılması PCa sıklığında artışa neden olmuştur. 1971'de Hollanda'da PCa sıklığı 36/100.000 iken; 1989'da 55/100.000'e yükselmiştir (3). PSA'nın rutin klinik uygulamaya girmesinden sonra PCa oranı 80/100.000'e kadar çıkmıştır (4).

Avrupada ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) çalışması (5) adı verilen bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya Avrupa'nın 8 ülkesinden yaşları 50-74 arasında olan 182.160 erkek (55-69 yaşında 162.388) dahil edilerek 2 gruba (PSA ile tarama ve kontrol) randomize edilmişlerdir. Tarama grubunda erkekler her 4 yılda bir PSA testine tabi tutulmuşlardır. Ortanca 11 yıl takipte, kümülatif prostat kanserinden ölüm hızı oranı ise tarama grubunda kontrol grubuna göre 0,79 (%21 az, p=0,001) bulunmuştur; "non-compliance" ayarlaması yapıldığında %29. Tarama grubunda mortalitede azalma 1,07/1000 olarak hesaplanmış ve 11 yıllık takipte prostat kanserinden 1 ölümün önlenmesi için 1055 erkeğe tarama yapılması ve 37 kanser tedavi edilmesi ('numberneededtotreat') gerektiği ortaya çıkmıştır. 7. yıldan sonra tarama ve kontrol grupları arasında prostat kanserinden ölüm farkı tarama grubu lehine giderek azalmış, 10-11 yıllık takipte ölüm riskinde %38 (p=0,003) azalma tespit edilmiştir. Gruplar arasında genel mortalite açısından ise bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak genel sağ-kalımda fark olmamasına karşın, prostat kanserinden ölümlerin tarama ile istatistik olarak anlamlı bir şekilde düştüğü bulunmuştur. Ancak bu yüksek oranda fazladan tanı ('over-diagnosis') ve tedaviye ('over-treatment') neden olmaktadır

“ASdefinitif tedavi seçeneklerinden biri olmasa da onlardan yardım alan, sıkı takip ölçütleri ile donatılmış etkin bir yaklaşımdır”

PSA'nın kullanıma girmesi ile 90'lı yıllardan itibaren tanı oranı ciddi bir artış göstermiştir (6). Bu da erken saptanan lokalize PCa'ların tedavisinin nasıl olacağı konusunda yeni yöntemlerin şekillenmesine neden olmuştur.

Aktif izlem'in alt yapısı

Yapılan otopsi çalışmalarında elde edilen verilere bakıldığında toplumda PCa oranının %30-40 civarında olduğu görülmüştür (7) Non-U.S. Gov't </work-type> <urls> <related-urls> <url> http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326560 </url> </related-urls> </urls> <language>eng </language> </record> </Cite> </EndNote>. ABD istatistiklerine bakıldığında yaşam boyu PCa olma olasılığı %15,9 olarak bildirilmiştir. Bu da, bir grup hastada, hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan, hastaların PCa nedeniyle değil PCa ile birlikte öldüklerini düşündürmektedir(6).

Elde edilen bu verilere dayanılarak bazı PCa olgularının klinik olarak önemsiz olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (8). Klinik önemsiz olduğu düşünülen PCa hastalarının tedavisinde, tedavinin ertelendiği, ancak gerektiğinde kesin tedavinin mümkün olmasını amaçlayan aktif izlem (AS) kullanılmaya başlanmıştır. AS'de, gözleyerek izlem'den ('watchfulwaiting' [WW]) farklı olarak hastalara gerektiğinde definitif (kesin) tedaviler uygulanmaktadır. WW'de ise takip ve gereklilik halinde palyatif tedaviler uygulanmaktadır. Hastayla birlikte değerlendirildiğinde, bazı PCa'lı hastalarda radikal prostatektomi (RP) ya da radyoterapi (RT) en uygun tedavi seçeneği iken, bazılarında ise AS ve WW en uygun yaklaşım olabilir.

ASdefinitif tedavi seçeneklerinden biri olmasa da onlardan yardım alan, sıkı takip ölçütleri ile donatılmış etkin bir yaklaşımdır. AS sayesinde klinik olarak önemsiz olduğu düşünülen hastalığı olanlarda,definitif radikal tedavi yöntemlerinin morbidite, mortalite ve bozulmuş yaşam kalitesi gibi ciddi yan etkilerinden korunulmuş olacaktır.

Lokalize PCa'da AS'nin risk ve yarar açısından definitif tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığı çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır (9-13). Ancak bu çalışmaların uzun dönem sonuçları henüz kesinlik kazanmamıştır. Yine de bazı epidemiyolojik araştırmalara ait bilimsel bulgu ve kanıtlar kullanılarak WW ve AS savunulmaktadır.

Albertsen ve ark'ın yaptığı retrospektif bir çalışmada PCa'lı 767 hastanın sonuçları

değerlendirilmiştir. WW yapılan hastalarda PCa'ya bağlı ölüm Gleason toplamı 6 olanlarda %27, Gleason toplamı 5 olanlarda ise %14 olarak bildirilmiştir (14).

PIVOT('The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial') çalışmasında 1994-2002 yılları arasında ölçütlere uygun 5023 hasta saptanmış, ancak hastaların büyük bir bölümü onam alınmadığı için çalışmaya dahil edilememiştir. Sonuçta 731 hastanın RP (n=364) ve WW (n=367) gruplarına randomizasyonu yapılabilmektedir. Ortanca 10(IQR: 7,3-12,6) yıl takip sonuçlarına göre, tüm nedenlere bağlı ölümden (Ölüm: RP'de 171/364= %47, WW'de 183/367= %49,9; p= 0,22. HR= 0,88) ve PCa'ya özgü ölümden (Ölüm: RP'de 21/364= %5,8, WW'de 13/367= %8,4; p=0,09, HR= 0,63) RP ve WW grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sadece orta ve yüksek riskli PCa olanlarda (PCa'ya özgü ölümden p=0,11; tüm nedenlere bağlı ölümden p=0,07) ve PSA>10 ng/ml olanlarda (PCa'ya özgü ölümden p=0,11; tüm nedenlere bağlı ölümden p=0,04) RP'nin WW'e göre avantajlı olduğu bildirilmiştir(15). Bu çalışma uzun dönem sonuçları ile düşük risk grubu prostat kanserlerinde AS için önemli bir yol gösterici olmaktadır.

SPCG-4 ('Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4') çalışmasında hastalar WW ve RP yapılan iki gruba randomize edilmiştir. Bu çalışmada WW grubunda 12 yılda PCa'ya bağlı ölüm oranının %17,9 olduğu, yani bu gruptaki hastaların %82,1'inin RP'den ve RP'nin yan etkilerinden korunduğu gösterilmektedir. Ayrıca RP, PCa'ya bağlı ölüm riskini WW'ye göre %35 (RR: 0,65, p=0,03) azaltmaktadır. Bu da AS'de dikkatli takip ile ilerleme durumunda hastaların yaklaşık 1/3'ünde hastalığa bağlı mortalitenin azaltılabileceğini göstermektedir (16). Bu çalışmanın Mart 2014'de yapılan güncellemeninde 23,2 yıllık takip sonuçları verilmiştir. PCa'ya bağlı ölüm oranı RP grubunda %18 (n=63/347), WW grubunda %28,5 (n=99/348) olarak bildirilmiştir. RP yapılan hastaların WW hastalarından PCa'ya bağlı ölüm açısından rölatif riski 0,56 (CI: 0,41,0,77; p=0,001) olarak saptanmıştır. Özellikle 65 yaş altı ve orta riskli hastalarda RP'nin rölatif riski 0,45'e kadar gerilediği ve cerrahiden bu grubun en yüksek oranda fayda gördüğü dolayısıyla cerrahinin bu özellikleri (genç yaş ve orta risk) taşıyan hastalarda yarar sağlayacağı bildirilmiştir (17).

“AS uygulanacak hastalar ne kadar genç ise seçim ölçütleri de o kadar sıkı tutulmalıdır.”

Hasta dahil edilme ölçütleri

AS'de asıl amaç definitif tedavi şansını kaybetmeden sadece zamanla tedavi edilmesi gereken hastaların belirlenerek diğer hastaların fazladan tedaviye ve tedavinin yan etkilerine maruz bırakılmamasıdır. Bu nedenle AS seçilmiş düşük risk PCA'lı (DRPCa) hastalara önerilmelidir. Seçim ölçütlerinde kesin olan ortak bir görüş olmasa da genel olarak kabul gören ölçütler, tümörün klinik evresi, Gleason derecesi ve PSA ile oluşturulmuştur. D'Amico ve ark.'ın Gleason ≤ 6 , T1c-T2a ve PSA ≤ 10 ng/ml ölçütlerinden oluşan (Tablo 1) 'düşük risk grubu' (18), ile Epstein ve ark.'ın eklediği kanserli örneksayısının ≤ 2 ve kanserli örnekte kanser yüzdesinin ≤ 50 (Tablo 2) olduğu 'klinik önemsiz kanser' ölçütlerinden oluşan hastalar temelinde şekillenmektedir (19). AS uygulanacak hastalar ne kadar genç ise seçim ölçütleri de o kadar sıkı tutulmalıdır. Yaşlı ve eş hastalıkları (komorbidite) nedeniyle yaşa özgü yaşam beklentisi kısılmış hastalarda, kesin tedavi şansını yitirme kaygısı daha az olduğu düşünülerek, bu hastalarda D'Amico ve ark.'ın düşük risk grubu ölçütleri kullanılabilir.

AS ile ilgili en önemli sorun, izlem protokolü ile klinik ilerleme gösterecek veya gösterebilecek tümörün varlığını ayırt etmektir. Mevcut AS çalışmalarında kullanılan prognoz ve progresyon (ilerleme) göstergeleri, PSA kinetiği, PRM, biyopsi bulguları, yeni moleküler belirteçler ve görüntüleme teknikleri bu sorunun çözülmesine katkıda bulunabilecektir. Radyolojik görüntüleme tekniklerindeki ilerleme, indeks kanseri belirleme, takip etme ve lokalize tedavilerin seçiminde kullanılmak üzere ümit vermektedir (20). Puech ve ark.'ının dinamik kontrastlı (gadolinum) MRI ile RP patolojik materyallerinin

“AS'de en önemli sorun yukarıda bahsedildiği üzere kanserin biyolojik davranışının tam anlaşılabilmesidir.”

Tablo 1. D'Amico risk sınıflaması.

Düşük Risk	PSA < 10 ng/ml ve Gleason ≤ 6 ve cT1c-cT2a
Orta Risk	Gleason toplamı 7 veya PSA 10-20 ng/ml veya cT2b
Yüksek Risk	Gleason > 8 veya PSA $> 20 \geq$ cT2c

Tablo 2. Klinik T1c tümörlerin Epstein sınıflaması.

Klinik Önemsiz Tümör	Minimal Tümör	İlmlı Tümör	İleri Tümör
TH $< 0,2$ cm ³	0,2 $<$ TH $< 0,5$ cm ³	PS, TH $\geq 0,5$ cm ³	FKP veya BKP, Gleason skoru ≥ 7
ve PS	ve PS	veya FKP, Gleason toplamı < 7	veya BKP, sınırlar(+)
ve SV(-)	ve SV(-)	veya BKP, Gleason toplamı < 7 ve sınırlar(-)	veya SV(+)
ve LN(-)	ve LN(-)		Veya LN(+)
ve Gleason derecesi 4 veya 5 içermeyen	ve Gleason derecesi 4 veya 5 içermeyen		

TH: Tümör hacmi; PS: Prostata sınırlı; FKP: Fokalkapsülerpenetrasyon; BKP: Bariz kapsülerpenetrasyon; LN: Lenf nodu.

uyumunu karşıladıkları çalışmalarında 0,5 ml'den küçük tümörlerin, dinamik kontrastlı MRI ile %86 duyarlık ve %94 özgüllük ile tespit edildiği bildirilmiştir (21). Fradet ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada AS ile takip edilen hastalarda MRI, MR spektroskopisi ve TRUS ile değerlendirme yapılmıştır. Bu yöntemlerden herhangi birinde şüpheli görülen lezyonlardan TRUS biyopsi ile doku tanısı yapılmıştır. Sadece MRI, patolojik ilerleme (derece artışı ve/veya evre artışı) olan lezyonları yüksek oranda doğru olarak saptayabilmiştir (22). Bu gibi gelişmeler sayesinde, zamanla klinik önemsiz kanser tanısı kolaylaşabilir ve belki de bu yolla yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkabilir.

Hasta seçim ölçütleri açısından oldukça konservatif olan Johns Hopkins serisinde %2,1 (2/96) oranında lenf nodu pozitifliğine rastlanmıştır (23). Bu sonuçlara bakıldığında AS'nin riskleri olduğu aşıkardır ancak, elimizde var olan tanı araçlarıyla, çok iyi seçilmiş hasta grubunda bu riskler sınırlandırılabilir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmında ortak amaç tanıda klinik önemi olmayan PCA'yı saptayabilmektir. Tanı konulan kanserin biyolojik davranışını tespit edebilmek halen mümkün olmasa da var olan klinik ve laboratuvar bulgular kullanılarak öngöründe bulunmaya çalışılmaktadır. Tüm bu sıkı ölçütlere rağmen, bu hastalarda takip veya definitif tedavi kararı, belirli zaman aralıklarında yapılan değerlendirmeler ile verilebilmektedir. Ancak görüldüğü üzere, düşük oranda dahi

olsa, ortaya çıkan kötü sonuçlar (lenf nodu pozitifliği gibi) nedeniyle daha iyi tanı ve takip ölçütlerine (kansere hücrelerinin genetik yapısı, tümör ploidi gibi) ihtiyaç vardır.

AS'de en önemli sorun yukarıda bahsedildiği üzere kanserin biyolojik davranışının tam anlaşılabilmesidir. Bu da definitif tedavi seçenekleri ile küratif tedavi şansı olan bir hastalığın uzun süre tedavisiz bırakılması riskini doğurmaktadır.

Egger ve ark. tümör biyolojisinden daha emin olabilmek çabasıyla yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, erken dönemde yapılan tekrar biyopsinicesinde de AS kriterlerine uymaya devam eden hastaları çalışmaya dahil etme ölçütleri içerisinde almışlardır (24). Bu konuda Berglund ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise AS planlanan 104 hastaya başlangıç biyopsiden ortalama 6 ay sonra yapılan tekrar biyopside %27 (28/104) oranında derece ve/veya evre artışı izlenmiş ve bu hasta grubu çalışma dışına çıkartılarak AS yerine diğer tedavi seçenekleri önerilmiştir (25). Bu nedenle AS yapılacak hastaların seçiminde ilk tekrar biyopsinin 3-6 ay içinde yapılması ile aslında düşük riskli olmayan PCA'nın ortaya çıkartılması ve AS hasta seçiminin daha kesin yapılması sağlanabilir.

Hasta seçim ölçütleri açısından bakıldığında çok farklı seçenekler ortaya çıkmaktadır. Literatürde bulunan büyük AS serilerinin hasta dahil edilme ölçütleri, genel

ve hastalığa özgü sağ-kalımları Tablo 3'de özetlenmektedir. Bu ölçütlerin hangisinin seçilmesi gerektiğine dair ortak bir karar verilmesi için uzun takip süreli ve randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Uluslararası literatürde aktif izlem

Pubmed veritabanında (*prostate cancer and activesurveillance*) OR (*prostate cancer and expectant management*) title/abstract' syntax'i söz dizim kuralları) kullanılarak yapılan arama ile yıllara göre kabaca PCa ve AS konularından yapılan yayımların 2000'den Mart 2014'e kadar olan dağılım incelenmiştir (Şekil 1). Yapılan yayın sayısının her yıl artarak aktif izleme artan bir ilginin olduğu görülmektedir.

Henüz basım aşamasında olan bir makalede SEER veritabanı kullanılarak 2004-2007 arasında PCa tanısı konulmuş 49.193 Medicare hak sahibi hasta arasından 65 yaşından büyük lokalize PCa'lı tanısı almış AS veya WW yapılmış 7.347 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların %12,4'üne (932/7.347) AS, %87,6'sına (6.385/7.347) WW yapıldığı bildirilmiştir. AS'nin özellikle genç, sosyoekonomik durumu iyi, düşük risk tümürlü hastalarda daha fazla tercih edildiği tespit edilmiş. Yıllara göre incelendiğinde 2004'den 2007'ye kadar AS yapılan hasta oranının WW yapılan hasta oranına göre artış gösterdiği (%9,7'den - %15,3'e), WW yapılan hasta oranının azaldığı (%90,3'den %84,7'ye) görülmüştür (26). SEER veritabanı kullanılarak yapılan epidemiyoloji çalışmaları hemen her zaman yüksek sayıda hastanın sonuçlarının değerlendirilmesi açısından önem arz eder. Ancak bu veritabanının erişebildiği verinin bir takım kısıtlılıkları (eksik veri, çok merkezli olması, farklı tedavi ve takip protokolleri gibi) olduğu unutulmamalıdır. Kısıtlılıklara rağmen 2004 yılından itibaren genel olarak AS yapılan hasta sayısında artış olduğu açık şekilde görülebilmektedir.

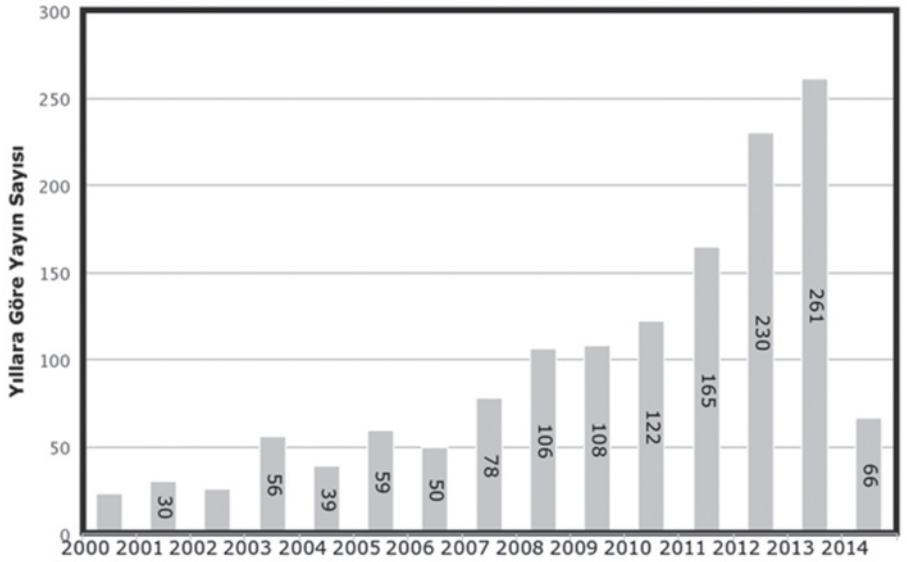
Ulusal literatürde aktif izlem

Ülkemizde AS'ye düşük ilginin sebeplerini araştırmak için yaptığımız bir ankette aktif izlem hakkında bilgi sahibi olan hekim oranının %82 (86/105) olduğu tespit edilmiştir. Bilgi sahibi olan hekimlerin %68'inin (59/86) AS'yi hastalarına önerdiği ancak bu hekimlerin %49,3'ünün ortak kaygısının hastaların düzenli takip edilememesi olduğu bildirilmiştir (27). Türkiye atf dizininde 'aktif izlem ve prostat kanseri' anahtar kelimeleri kullanılarak başlık ve özetlerde arama yapıldığında konu ile ilgili 8 adet yayın bulunmuştur.

Tablo 3. Literatürde bulunan aktif izlem serilerinin genel sonuçları ve çalışmaya dahil edilme ölçütleri.

Yazar	n	Yaş (yıl) ortalama	Takip (ay) ortanca	Genel Sağlık (%)	Kansere Özgü Sağlık (%)	İlerleme Oranı (%)	Dahil Edilme Ölçütleri
van As (2008) (37)	326	67	22	98	100	27	≤cT2a, GT≤3+4, PSA≤15ng/ml, KÖS≤BÖS'nin %50'si
Soloway (2010) (38)	230	64	33	100	100	14	GT≤3+3, PSA≤15ng/ml, ≤T2, KÖY≤%20
Bul (2013) (39)	2494	66	19	97,1	100	-	≤T2, PSA≤10ng/ml, PSAD≤0,2, GT≤3+3, KÖS≤2
Klotz (2010) (9)	450	70	82	79	97	30	PSA≤10ng/ml, GT≤3+3,
Eggerer (2009) (24)	262	69	29	98,8	100	16	≤75 yaş, ≤T2a, PSA≤10ng/ml, KÖS≤3, tekrar evreleme biyopsisi
Tosoian (2011) (23)	769	69	32	98,6	100	33,2	cT1c, GT≤3+3, PSAD≤0,15, KÖS≤2, KÖY≤%50

GT: Gleason Toplamı, PSAD: PSA dansitesi, KÖS: Kansersaptananörneksayısı, BÖS: Biyopsidealananörneksayısı, KÖY: Kanserliörnektekanseryüzdəsi,



Şekil 1. 2000-2014 yılları arasında Pubmedveritabanında prostat kanserinde aktif izlem ile ilgili yayınların yıllara göre dağılımı.

Bu yayınların sadece bir tanesinin AS'de cinsel işlevler ve depresyonun değerlendirilmesi ile ilgili orijinal araştırma makalesi (28) diğerlerinin Üroonkoloji Bülteni farklı sayılarında yayınlanmış derleme makaleleri olması dikkat çekicidir (29-35). Bulunan yayınların bu kadar az sayıda olması hekimlerin bir kısmının AS'yi bildiğini ancak günlük

klinik uygulamalarında kullanmadıklarını düşündürmektedir.

Bu konuda uzun süredir (> 46 ay) takibine devam ettiğimiz AS serimizi (>100 hasta) henüz yayınlamadık. 1. Ulusal Ürolojik Cerrahi kongresinde özetini sunduğumuz AS serimizde, dahil etme ölçütlerine uygun (PSA

<15 , PSAD ≤0,20, kanserli örnek sayısı ≤2, ≤cT2c ve Gleason toplamı ≤3+3) en az 1 yıl takibi olan 72 hastanın sonuçları mevcuttu. Ortalama takip süresi 35 ay idi. Bu hastaların 5-alfa redüktaz inhibitörü (5-ARI) kullanımı ve başlangıç PSA değerlerine göre (≤4 ng/ml veya >4 ng/ml) sonuçları değerlendirildi. Tüm hasta grubunda %37,9 (25/72) patolojik ilerleme olduğu, klinik evre arttıkça ilerleme oranının arttığı, 5-ARI kullanımı ve başlangıç PSA seviyesinin (≤4, >4) ise ilerlemeyi etkilemediğini saptadık (36).

Sonuç

AS hastalık bulgularında ilerleme olması durumunda sonuçta definitif tedavinin planlandığı geciktirilmiş bir takip protokolüdür. PCa'nın yavaş seyri AS protokolünün kullanıma izin vermektedir. PCa'nın yavaş seyri nedeniyle göreceli olarak kısa bir süredir AS uygulanması nedeniyle uzun dönem sonuçları halen bilinmemektedir. Hasta seçim kriterlerinde ortak bir karar olmasa da genel olarak düşük riskli, yaşam beklentisi

uzun olan hastalarda kullanılması kabul görmektedir. Aynı şekilde takip protokolle-ri ve tedavi kararında kesin bir ortak görüş bulunmamaktadır. Yine de AS konusunda çoğalmakta olan bilimsel veri ile tartışmalı noktalar kesinlik kazanabilir. Üroonkoloji derneğinin yürütmekte olduğu çok merkezli AS çalışmaları ile bu konuda ülkemizde de ciddi ilerlemeler kaydedileceğine inanmaktayız.

Kaynaklar

- Jemal A, Bray F, Center MM, ve ark. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011;61(2):69-90.
- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, ve ark. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1995;274(8):626-31.
- Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. The Journal of urology. 1989;141(5):1136-8.
- Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. Family practice. 1999;16(6):621-6.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et.al.; ERSPC Investigators. Prostate cancer mortality at 11 years of follow-up. New England Journal of Medicine.2012; 366:981-90.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA: a cancer journal for clinicians. 2010;60(5):277-300.
- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, ve ark. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. The Journal of urology. 1993;150(2 Pt 1):379-85.
- Dugan JA, Bostwick DG, Myers RP, ve ark. The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1996;275(4):288-94.
- Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2010 ;28(1):126-31.
- van den Bergh RCN, Vasarainen H, van der Poel HG, ve ark. Short-term outcomes of the prospective multicentre; Prostate Cancer Research International: Active Surveillance; study. BJU int. 2010;105(7):956-62.
- Soloway M, Soloway C, Williams S. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. BJU Int. 2008;101(2):165-9
- Dall'Era M, Konety B, Cowan J, Shinohara K. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. Cancer 2008;112(12):2664-70.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, ve ark. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. Eur urol. 2011;59(1):61-71.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2005;293(17):2095-101.
- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, ve ark. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012;367(3):203-13.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2008; 100: 1144.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, ve ark. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. The New England journal of medicine. 2014;370(10):932-42.
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, ve ark. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol. 2003;21(11):2163-72.
- Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1994;271(5):368-74.
- Lawrentschuk N, Lindner U. Recent advances in magnetic resonance imaging of prostate cancer. F1000 medicine reports. 2010; 2:86.
- Puech P, Potiron E, Lemaître L, ve ark. Dynamic contrast-enhanced-magnetic resonance imaging evaluation of intraprostatic prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens. Urology. 2009;74(5):1094-9.
- Fradet V, Kurhanewicz J, Cowan JE, ve ark. Prostate cancer managed with active surveillance: role of anatomic MR imaging and MR spectroscopic imaging. Radiology. 2010;256(1):176-83.
- Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, ve ark. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(16):2185-90.
- Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, ve ark. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. J Urol. 2009;181(4):1635-41; discussion 41.
- Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, ve ark. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. J Urol. 2008;180(5):1964-7; discussion 7-8.
- Filson CP, Schroeck FR, Ye Z, ve ark. Variation in use of active surveillance among men undergoing expectant management for early-stage prostate cancer. J Urol. J Urol 2014 Feb 8. pii: S0022-5347(14)00230-4. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.105. [Epub ahead of print].
- Ozkan T, Sarıbacak A, Ozkan L, ve ark. Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem; Anket Çalışması. 10 Üroonkoloji Kongresi. Antalya2011. p. 273-75.
- Soydan H, Malkoc E, Dursun F, ve ark. Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Aktif İzlem; Cinsel İşlevler ve Depresyon Durumunun Değerlendirilmesi. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2013;4(3):189-92.
- Bozkurt O, Demir O. Düşük riskli prostat kanserinde aktif izlem. Üroonkoloji Bülteni 2013;12(2):76-9.
- Celen I, Ceylan Y. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem /izleyerek bekleme ve yaşam kalitesi ilişkisi. Uroonkoloji Bulteni 2013;12(2):123-6.
- Dirim A, Ozkardes H. Lokalize prostat kanserinde yakın izlem için ideal hasta tanımı ve yakın izlem çalışmalarının klinik uygulamayı etkileyen sonuçları. Uroonkoloji Bulteni 2011;10(3):41-6.
- Eskicorapci S, Bolat D. Düşük-orta risk prostat kanserinde tedavi seçenekleri. Üroonkoloji Bülteni 2013;12(2):80-5.
- Keskin S, Ataus S. Prostat kanserinde aktif izlem güvenilir bir metot mudur? Uroonkoloji Bulteni 2010;9(2):14-7.
- Soylu A. Düşük riskli prostat kanserine yaklaşım ve aktif izlem. Uroonkoloji Bulteni 2008;7(1):7-12.
- Tinay I, Turkeri L. Lokalize prostat kanserinde aktif izlem seçeneği. Uroonkoloji Bulteni 2012;11(2):114-8.
- Ozkan T, Ustuner M, Teke K, ve ark. Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem Yapılan Hastalarda İlerlemeyi Etkileyen Faktörler. 1 Ulusal Ürolojik Cerrahi Kongresi Antalya 2012. p. 133.
- van As NJ, Norman AR, Thomas K, ve ark. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. Eur Urol 2008;54(6):1297-305.
- Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, ve ark. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur Urol 2010;58(6):831-5.
- Bul M, Zhu X, Valdagni R, ve ark. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. Eur Urol 2013;63(4):597-603.