

Düşük risk lokalize prostat kanserli hastalarda aktif izlem sonuçlarımız

Results of active surveillance in low-risk localized prostate cancer patients

Ün S¹ Koca O² Türk H³ Tarhan H³ Divrik R T⁴

¹Ergani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

²Horasan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

³Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Düşük risk lokalize prostat kanseri tanılı hastalarda aktif izlem sonuçlarımızı değerlendirmek.

Yöntem ve Gereç: Kliniğimizde düşük risk lokalize prostat kanseri tanısı alan ve aktif izlem seçeneğini kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar 3 ayda bir PSA, PRM (parmakla rektal muayene) ve yılda bir 12 kor prostat biopsisi ile takip edildi. Risk artışı veya hasta isteği küratif tedaviye geçme kriteri olarak belirlendi.

Bulgular: Aktif izlem yapılan 45 hastadan en az bir re-biopsisi olan 20 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Ortalama takip süresi 46 ay (12-144 ay) idi. 20 hastadan 6 tanesi küratif tedavi aldı (%30). Dört hasta (%20) Gleason skor artışı nedeniyle, 2 hasta (%10) kendi isteği ile küratif tedavi aldı. Aktif izlem yapılan hastaların 5'i (%29.4) birinci yılda, 1'i (%5.8) ikinci yılda küratif tedavi aldı. Hastaların ortalama küratif tedaviye geçme süresi 14 aydı.

Sonuç: Aktif izlem düşük riskli hastalarda küratif tedavi şansını kaybetmeden hastaların tedavi komplikasyonlarından mümkün olduğunca korunmasını sağlamaktadır. Bu grup hastalarda tedavi uyumu açısından kabul edilebilir bir alternatiftir.

Anahtar Sözcükler: Düşük risk, aktif izlem, prostat kanseri.

Summary

Aim: To evaluate the results of active surveillance in low-risk prostate cancer patients.

Materials and Methods: Patients who have been diagnosed with low-risk localized prostate cancer and accepted the active surveillance treatment option were included in the study. These patients were followed with PSA and DRE (digital rectal examination) examinations every three months and an annual 12-core prostate biopsy in our clinic. Increased risk and patient's preference determined the decision for curative treatment.

Results: Data from 20 of the 45 patients under the active surveillance program and those who had at least one re-biopsy result were prospectively examined. The average follow-up period was 46 months (range 12-144 months). Six out of 20 patients (30%) were treated with curative intent. Due to an increase in Gleason score, 4 patients (20%), and 2 patients (10%), due to their own preferences, received curative treatment. Five (29.4%) of the active surveillance patients underwent curative treatment within the first year, and 1 patient (5.8%) within the second year. The mean period in undergoing treatment was 14 months.

Conclusion: In low-risk patients, active surveillance ensures protection to the upmost degree from possible complications, without losing the chance of curative treatment. For this group of patients it is an acceptable alternative in terms of compliance with treatment.

Key Words: Low-risk, active surveillance, prostate cancer.

Yazışma Adresi: Sıtkı ÜN

Ergani Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 14.11.2013 Kabul Tarihi: 03.01.2014

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Yapılan çalışmalarda yaşam boyunca prostat kanserinden ölüm olasılığı %3 olarak hesaplanmıştır. PSA'nın yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla günümüzde düşük risk prostat kanseri saptanmasında artış görülmektedir (2). Erken tanı sayesinde prostat kanseri mortalitesinin yaklaşık 1/3 oranında azaldığı gösterilmiştir (1). Bir hastanın prostat kanserinden ölümünü engellemek için 48 hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir (3). Artan izlem süresiyle bu oranın azaldığı ve 11 yıllık izlem sonrası %37 olduğu saptanmıştır (3).

Günümüzde düşük risk lokalize prostat kanseri tedavisinde kullanılan cerrahi ve radyoterapinin uzun dönemde inkontinans, erektil disfonksiyon başta olmak üzere birçok komplikasyona yol açtığı bilinmektedir (4). Bu çalışmalar prostat kanseri tanısı alan hastaların sınıflandırma açısından yeniden gözden geçirilmeleri ve düşük riskli hastalarda alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Nitekim AUA (American Urological Association), EAU (European Association of Urology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarında düşük risk grubunda aktif izlem bir seçenek olarak kabul edilmiştir (5-7).

Bu çalışmamızda düşük riskli lokalize prostat kanserli hastalardaki aktif izlem sonuçlarımızı değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2000-2012 yılları arasında düşük riskli lokalize prostat kanseri tanısı alan ve aktif izlemi kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Kılavuzlara uygun

olarak klinik evre $\leq T2A$, Gleason skor ≤ 6 , PSA < 10 olan hastalar düşük riskli lokalize prostat kanseri olarak kabul edildi. Hastalara 3 ayda bir ve PRM (parmakla rektal muayene) yapıldı ve yine 3 ayda bir PSA bakıldı. Bir yıl arayla 12 kor prostat biyopsisi yapıldı. PSA ikileme zamanı 3 yılın altında olan hastalarda biyopsi erkene alındı. Hastaların risk grubu değişikliği (orta-yüksek risk) ve kendi isteği olması durumunda küratif tedavi uygulandı.

Bulgular

Kliniğimizde 2000-2012 yılları arasında düşük riskli lokalize prostat kanseri tanısı konan 175 hastadan 45'ine (%25.7) aktif izlem uygulandı. Aktif izleme alınan ve en az 1 kez re-biyopsi uygulanan 20 hasta (%11.4) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 67.1 (55-81 yaş) idi. Ortalama takip süresi 46 ay (12-144 ay) idi. Tüm hastalar klinik evre T1C idi. Tanı öncesi ortalama PSA değeri 6.26 ng/mL olarak saptandı (3.73-9.36 ng/ml). Tüm hastaların tanı anındaki Gleason skorları 3+3 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 1'ine 4, 1'ine 3, 4'üne 2, 14'üne 1 defa 12 kor re-bx uygulandı.

Aktif izlem yapılan 20 hastanın 2'sinde (%10) PSA ikileme zamanı 3 yılın altında saptandı. Bu 2 hastadan 1'inde biyopside skor artışı varken, diğer hastada skor artışı olmadı. 20 hastadan 6 tanesi küratif tedavi aldı (%30). Dört hasta (%20) Gleason skor artışı nedeniyle, 2 hasta (%10) kendi isteği ile küratif tedavi aldı. Gleason skor artışı olan hastaların hepsinde Gleason skoru 3+4 olarak raporlandı. 5 hastaya radikal prostatektomi, 1 hastaya hormonoterapi uygulandı (Tablo-1,2).

Tablo-1. Küratif Tedavi Alan Hastaların Takip Profili.

Tedaviye Geçme Süresi	Tedavi Alma Nedeni	Tedavi Şekli	Takip	PSA İkileme Zamanı
1. Yıl	Gleason Skor Artışı	Radikal Prostatektomi (cerrahi sınır -)	6. ay nüks yok	43.1 yıl
1. Yıl	Gleason Skor Artışı	Radikal Prostatektomi (cerrahi sınır -)	18. ay nüks yok	3.6 yıl
1. Yıl	Kendi isteği	Radikal Prostatektomi (cerrahi sınır +)	12. ayda biyokimyasal nüks	20.0 yıl
1. Yıl	Gleason Skor Artışı	Hormonoterapi	18. ay nüks yok	2.9 yıl
1. Yıl	Kendi isteği	Radikal Prostatektomi (cerrahi sınır +)	60. ay nüks yok	-2.8 yıl
2. Yıl	Gleason Skor Artışı	Radikal Prostatektomi (cerrahi sınır -)	48. ay nüks yok	-19.5 yıl

Tablo-1. Çalışmaya Alınan 20 Hastanın Takip Profili.

Hasta No	Rebiyopsi Sayısı	PSA ikileme zamanı<3yıl	Gleason Skor artışı	Küratif tedavi
1	4	-	-	-
2	3	-	-	-
3	2	-	+	+
4	2	+	-	-
5	2	-	-	-
6	2	-	-	-
7	1	+	+	+
8	1	-	-	-
9	1	-	-	-
10	1	-	+	+
11	1	-	-	-
12	1	-	-	-
13	1	-	-	+
14	1	-	-	-
15	1	-	-	-
16	1	-	+	+
17	1	-	-	-
18	1	-	-	-
19	1	-	-	+
20	1	-	-	-

Aktif izlem yapılan 20 hastanın 5'i (%29.4) birinci yılda, 1'i (%5.8) ikinci yılda küratif tedavi aldı. Hastaların ortalama küratif tedaviye geçme süresi 14 aydı. Tedavi alan hastaların 1'inde (%16.6) tedavi sonrası 12. ayda biyokimyasal nüks gelişti. Diğer hastaların takiplerinde nüks gelişmedi. Küratif tedavi alan hastaların sadece 1'inde PSA ikileme zamanı 3 yılın altında idi. Diğer hastalarda bu süre ya daha uzun ya da aksine PSA'da azalma vardı. Radikal prostatektomi yapılan tüm hastaların Gleason skoru 3+4 olarak raporlandı.

Tartışma

Aktif izlem tüm kılavuzlarda tedavi alternatifi olarak kabul edilmesine rağmen çok seçilmemektedir.

Aktif izlem; düşük evreli ve düşük dereceli hastalığı olan hastaların belli aralıklarla parmakla rektal muayene, PSA ölçümü ve tekrarlanan prostat biyopsileri ile takip edilerek hastalığın ilerlemesinin erken bulgularının saptanmasını amaçlar. Böylelikle küratif amaçlı tedavi yapılması şansının korunmasını sağlar. Bu yaklaşımın temeli tanı ile progresyon arasındaki sürenin genellikle uzun olmasına dayanmaktadır (5-7).

Lokalize prostat kanseri 768 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların sadece %8'i aktif izlemi kabul etmiştir.(8). Çalışmamızda ise hastaların %25.7'si aktif izlemi tercih etmiştir. Düşük risk grubunda sağkalım oranlarında son yıllarda artış olması, küratif tedavi sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar, gelişen biyopsi teknikleri ve ayrıntılı bilgilendirmenin aktif izlemi seçmede etkili olduğunu düşünüyoruz. Çeşitli çalışmalarda düşük risk grubuna bilinen kriterler dışında ($\leq T2a$, $PSA \leq 10$ ng/mL, Gleason skoru $\leq 3+3$) biyopsi kor sayısı ve bir kordaki tümör yüzdesi de kriter olarak eklenmiştir (9,10). Ancak aktif izleme dahil edilme kriterleri

kılavuzlarda belirtildiği gibi düşük risk grubunu içermektedir (5-7). Biz de bu grup hastaya aktif izlem öneriyoruz.

Yapılan çalışmalarda biyopsi kor sayıları değişkenlik göstermekle birlikte güncel çalışmalarda 12 kor biyopsi ilk tanıda ve rutin takiplerde kullanılmaktadır (11). Bizim çalışmamızda da 12 kor biyopsi standart olarak uygulanmıştır. Bazı çalışmalarda Gleason skoru 3+4 olan hastalara da aktif izlem uygulandığı raporlanmıştır (12). Ancak genel görüş Gleason skoru 3+3 olan hastalara aktif izlem uygulanmasına yöneliktir (13). Aktif izlemede takipler konusu da çok tartışmalıdır. Yılda bir biyopsi önerenler olduğu gibi 2-3 yıl arayla biyopsi öneren çalışmalar da mevcuttur (10,12,14).

Küratif tedaviye geçme kriterlerinde genellikle patoloji sonucuna göre karar verilmektedir. PSA değişikliklerini kriterlere dahil eden çalışmalarda mevcuttur (12). Genel kabul olarak bizde Gleason skor artışını tedaviye geçme kriteri olarak değerlendiriyoruz. Literatürde PSA ikileme zamanı ile Gleason skor artışı arasında ilişki olmadığına yönelik çalışmalar mevcuttur (15,16). Bizim çalışmamızda da PSA ikileme zamanı ile Gleason skor artışı arasında ilişki görülmemiştir. Bir çalışmada PSA'daki değişikliklerin tedaviye geçişi değil biyopsi süresini erkene almaya yönelik anlamlı olabileceği ifade edilmiştir (13). Çalışmamızda 2 hastada PSA ikileme zamanı 3 yılın altında saptanmıştır. Bir hastada Gleason skor artışı olurken 1 hastada skor artışı olmamıştır. Literatürde çeşitli çalışmalarda %11-33 oranında küratif tedaviye geçme oranı bildirilmiştir. Ortalama tedaviye geçme süresi ise 1.8-6.8 yıl olarak bulunmuştur (13). Çalışmamızda küratif tedaviye geçme oranı %30, ortalama küratif tedaviye geçme süresi ise 14 ay olarak saptandı. Hastalığa yönelik sağ kalım 43 aylık takipte

%97 olarak belirtilmiştir (12). Çalışmamızda da 43 aylık ortalama takip süresinde kansere bağlı ölüm görülmemiştir.

Bir hastada küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks görülmüştür. Aktif izlem için uygun olan hastalarda radikal prostatektomi sonrası biyopsi ve prostatektomi patolojisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Gleason skorunda artış %45 ve T evresinde ilerleme %20 tespit edilmiştir (17). Çalışmamızda 20 hastanın 4'ünde (%20) Gleason skor artışı oldu. Tüm hastaların Gleason skoru 3+4 idi. Küratif tedavi olarak radikal prostatektomi yapılan 5 hastadan 2'sinde cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu ve hepsi patolojik evre T2 olarak rapor edildi. Bu fark hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Düşük risk prostat kanseri hastaları için aktif izlem nispeten yeni bir yöntemdir. Prostat kanserinin doğal seyri göz önüne alınırsa literatürdeki izlem süreleri kısa

sayılır. Uygun hasta seçimi için kriterlerin farklılık göstermesi uygulamayı zorlaştıran faktörlerdendir. Ayrıca, kanserle yaşama düşüncesi hastaların aktif izlemi kabul etmesini zorlaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda da hasta sayısının az olmasının en önemli sebebinin oluşturmaktadır. Ancak hastaların daha ayrıntılı bilgilendirilmesi ile kolaylaştırılabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç

Sonuç olarak, aktif izlem düşük risk prostat ca grubunda hasta uyumu açısından kabul edilebilir bir alternatiftir. Literatürde genel olarak PSA ikileme zamanı sık kullanılmaktadır. Bizim hasta grubumuzda PSA ikileme zamanı yol gösterici olmamıştır. Hastaların son bx Gleason skorları ile radikal prostatektomi Gleason skorlarının uyumlu olması, onkolojik açıdan kabul edilebilir gibi görünmekle birlikte hasta sayısının az olması bir dezavantajdır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
2. O'Donnell H, Parker C. What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? *World J Urol* 2008;26(5):415-22.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, et al; ESRPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012; 366(11):981-90.
4. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term follow-up. *J Urol* 2010;183(6):2206-12.
5. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177(6):2106-31.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61-71.
7. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guide-lines in oncology: Prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162-200.
8. Anandadas CN, Clarke NW, Davidson SE, et al. Early prostate cancer which treatment do men prefer and why? *BJU Int* 2011;107(11):1762-8.
9. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. 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.
10. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, et al. Active surveillance program for prostate cancer: An update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2185-90.
11. Bangma CH, Bul M, Roobol M. The Prostate Cancer Research International: Active surveillance study. *Curr Opin Urol* 2012;22(3):216-21.
12. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: Background, patient selection, triggers for intervention, and outcomes. *Curr Urol Rep* 2012;13(2):153-9.
13. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, et al. Active surveillance for prostate cancer: A systematic review of the literature. *European Urology* 2012;62(6):976-83.
14. Van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009;55(1):1-8
15. Ross AE, Loeb S, Landis P, 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):2810-6.
16. Whitson JM, Porten SP, Hilton JF, et al. The relationship between prostate specific antigen change and biopsy progression in patients on active surveillance for prostate cancer. *J Urol* 2011;185(5):1656-60.
17. El Hajj A, Ploussard G, de la Taille A, et al. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). *BJU* 2012;111(1):53-9.