

# LOKALİZE PROSTAT KANSERİNDE AKTİF İZLEM POLİTİKASININ YARAR VE ZARARLARI

Mesrur Selçuk SILAY\*, Cengiz MİROĞLU\*

## Giriş

PSA marifetiyle gereksiz tanı (overdiagnosis) oranındaki ciddi artış, bazı lokalize prostat kanserlerinin 'varlığını' değil, ama 'tedavisini' zararlı hale getirmiştir. Önemli kanserlerin ayıklanarak kökten tedavi edilmesi, kalanların da kökten tedavi güvencesiyle aktif izlenmesi, en akılcı yaklaşım gibi görünmektedir. Aktif izlem politikasıyla ilgili en önemli sorun, izlem sırasında hangi kanserin tehlikeli hale geldiğini ya da geleceğini gecikmeden anlama sorunudur. Mevcut prognoz ve progresyon göstergeleri olarak kullandığımız PSA kinetiği, parmakla rektal muayene ve biyopsi bulguları dışında yeni moleküler belirteçler ve bazı genetik ekspresyon profillerinin daha rafine hale gelmesi bu sorunun çözümüne önemli katkıda bulunacaktır.

İzlem sırasında progresyon göstergelerinin bugünkü yetersizliği bazı hastaları şifa şansını kaybetme riskine sokabilir. Bazı hastalar da böyle bir tehlikenin ve kanserle yaşamının psikolojik baskısı altında kalabilir. Ancak, bu iki risk ya da zararın yanında aktif izlem politikasının çok önemli kazanımları da vardır.

Aktif izlem politikası, gereksiz tanı'nın neden olduğu gereksiz erken tedavi'yi (overtreatment) önleyerek hastayı, yaşam kalitesini bozan ürolojik komplikasyonlardan korur; gereksiz tanı'lı hastalarda "önce zarar verme (primum non nocere)" ilkesiyle uyumlu olarak hastayı, gereksiz erken tedavi'nin üroloji dışı olası cerrahi komplikasyonlardan da korur; bazı "yararsız" kökten tedavi girişimlerini önler; yakın gelecekteki olası gelişmeler ve daha uygun tedavi yöntemleri için zaman kazanılmış olur; pozitif diyet ve yaşam koşulları değişikliğini motive ederek prostat kanserinin "tehlike"ye dönüşmesini önler ve bunun yanında genel sağlığı da korumuş olur.

Bugün, mükemmelleşmiş bir teknikte yaygın olarak uygulanan anatomik radikal prostatektominin (RP) iyi bilinen başarısına karşın, lokalize prostat kanseri (PCa) tedavisinde en uygun yöntem arayışları sürmektedir. Bazı olgularda RP ya da radyoterapi (RT) modelleri en uygun tedavi yöntemi-ken, bazılarında aktif izlem (active surveillance) ve bazılarında da hormonal-palyatif tedavi amaçlı yakın izlem (watchful waiting) politikası en uygun tedavi seçeneği olabilir. Her tedavinin birbirinden farklı risk ve yararları vardır.

Bu bölümde sözü edilen tedavi seçeneklerinden aktif izlem politikası ve onun risk ve yararları üzerinde duracağız. Belki de bu konuya, özellikle tariflerle başlamak doğru olacaktır. Aktif izlem neyi anlatır, yakın izlem'den farkı nedir?

Aktif izlem yaşamı tehdit eden bir hastalıkta, "şifaya yönelik tedavi olanağını kaybetmeme güvencesiyle kökten tedavi'nin (radical treatment) ertelenerek hastanın yakın izlemi" anlamını taşır. Aktif izlem iki özelliğiyle yakın izlemden farklıdır: Aktif izlemede hedefteki tedavi kökten tedavi'dir; yakın izlemede hedefteki tedavi hormonal-palyatif tedavidir. Aktif izlem'deki hastalarda yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden uzundur; yakın izlem'de yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden kısadır. Bu anlamda, aktif izlem terimini literatürde ilk kez Smith, daha 1990'lı yılların başında lokalize prostat kanserlerinde gereksiz tanı (overdiagnosis) tehlikesini fark ederek kullanmıştı [1]. Bugün de zaman zaman kullanılan diğer terimlerden "deferred treatment" [2] ve "expected management" [3] yukarıda tarif ettiğimiz "watchful waiting" [4] ile benzer anlamda kullanılmaktadır.

Sık olmasa da, hem yerli hem de yabancı literatürde bu terimlerle ilgili anlam kargaşasına rastlamak olasıdır. Bu kargaşayı önlemek ve aktif izlem politikasını daha anlaşılır kılmak için, bazı yazarlar bu terimleri "expectant management with curative intend", "expectant management with selective delayed intervention" veya "active surveillance with selective delayed intervention" gibi uzun tanımlar kullanılarak, hedefteki tedavinin kökten tedavi olduğunu vurgulamaya çalışırlar [5,6].

Genel anlamda aktif izlem politikasının 2 temel dayanağı vardır: 1) Yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden uzunsa, yani hasta için beklenen yaşam hastalığın doğal seyrinden uzunsa, yaşam ölümcül hastalığın tehdidi altında demektir. Yaşamı ölümlle tehdit eden her hastalık, şifa şansı kaybedilmeden derhal kökten tedavi yöntemlerinden biriyle tedavi edilmelidir. Ancak, hastalık bili-

\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği

nen doğal seyri itibarıyla henüz ölümcül bir tehlike değilse, yaşamı tehdit etmesine karşın belki de ömür boyu ölümcül bir tehlikeye dönüşmeyebileceksin, yaşam kalitesi tercihleri dikkate alınarak kökten tedavi hastalığın sıkı izlenmesi koşuluyla ertelenebilir. 2) Aslında yaşamı tehdit eden herhangi bir hastalığın tedavi yöntemi mortalite ve morbidite açısından hiçbir risk taşımıyorsa, üstelik yaşam kalitesini kötüleştiriyor ve belki de iyileştiriyorsa kökten tedavi'nin uygulanmasında hiç bir engel yoktur. Ancak tedavi yöntemi - lokalize prostat kanserlerinin kökten tedavi yöntemlerinde de olduğu gibi - böylesine masum değilse, tedavinin zamanlaması hastalığın tehdidi ile tedavinin risk ve yararı arasındaki denge dikkate alınarak planlanmalıdır.

Yaşamı tehdit eden bir hastalık olarak bilinen ve zamanla ölümcül hale gelebilen lokalize prostat kanseri kendi yelpazesi içinde evresi, biyokimyasal bulguları, histopatolojik özellikleri ve hatta olası genetik ilişkileriyle, heterojen bir hastalık olarak birbirinden farklı klinik seyir gösterir. Bazıları yaşamı tehlikeye sokarak kökten tedavi'de aktif olmayı gerektirirken bazıları aktif izlem politikasıyla kökten tedavi'de güvenli bir ertelemeyi olanaklı kılabilir. Hatta bazı olgularda aktif izlem, literatürde "watchful waiting" terimiyle ünlenen, hormonal-palyatif tedavi amaçlı yakın izlem'e dönüşebilir. O halde lokalize prostat kanseri tedavisinde aktif izlem, RP ve RT gibi kökten tedavi seçeneklerinden biri olmasa bile, onlarla yardımlaşması düşünülerek planlanmış, sıkı izlem ölçütleriyle donatılmış aktif bir tedavi politikasıdır. Aktif izlem politikası sayesinde hiç de azımsanmayacak sayıda hasta, kökten tedavi yöntemlerinin morbiditesi ve dolayısıyla kötü yaşam kalitesi tehdidinden, kısa ya da uzun süre ve hatta belki de bir ömür boyu korunmuş olabilecektir.

Aslında aktif izlem politikası hekim açısından ciddi bir sorumluluk, hasta açısından da güdülenmiş bir cesaret gerektirir; hekim aldığı sorumlulukla "riske" girerken, hasta gösterdiği cesaretle "yarar" sağlar!

Bu bölümde, aktif izlem politikasının risk-yarar ilişkisini ortaya koyarken, sorumluluk ve cesaretin izlerini literatürdeki araştırma ve yorumlardan yararlanarak sürmeye çalışacağız.

### Aktif izlem politikasına genel bakış

Lokalize prostat kanseri tedavisinde aktif izlem politikasının risk ve yarar açısından kökten tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığı, yayınlanmış prospektif ve randomize klinik çalışma henüz yoktur. Ancak bazı epidemiyolojik, laboratuvar ve başta yakın izlem olmak üzere klinik araştırmaların bilimsel bulgu ve kanıtlarından çok önemli çıkarımlar yapmak ve aktif izlem politikasının akılcılığını savunabilmek olasıdır. Bu bağlamda literatür değerlendirildiğinde şu temel bilgi ve bulgular toplanabilir:

- a. 50 yaş üstünde prostat kanseri dışı nedenlerden ölmüş erkeklerde yapılan otopsi çalışmasında, histolojik prostat kanseri prevalansı %30-40'dır [7]. Demek ki, başka nedenlerden ölen her 100 kişinin 30 ya da 40'ında prostat kanseri var ve doktor da hasta da bundan habersizdir. Prostat spesifik antijen (PSA) dönemi sayesinde (!) bunlar da tanınmaya başladı.
- b. PSA dönemiyle birlikte yaşam boyu prostat kanserine yakalanma riski yaklaşık 2 kat artarak %17 olmuştur [8]. Dünyada, 50 yaş üstünde yaklaşık 560 milyon erkek olduğu düşünülürse, kabaca bunların 90 milyonu prostat kanserli ya da prostat kanseri adayı demektir.
- c. PSA döneminin erken tanıdaki bu başarısına (!) karşın mortalitedeki azalma yalnızca %6.7'dir [9].
- ç. Yaşam boyu prostat kanserinden ölüm riski %3'ün altındadır. Prostat kanserine yakalanan yaklaşık her 7 erkekten biri prostat kanseri nedeniyle ölmektedir [8].
- d. Doğal seyrine bırakıldığında 20 yılda, Gleason derecesi 6 olan olguların %23'ü ve Gleason 5 olguların da %14'ü prostat kanseri nedeniyle ölmektedir [10].
- e. Son 10 yılda düşük riskli prostat kanseri tanısı (Gleason 6) %75'lere çıkmıştır [11].
- f. PSA taramaları nedeniyle 55-67 yaş diliminde gereksiz erken tanı ortalama %50 ve ömür boyu kansere yakalanma riski %80 civarındadır [12].
- g. Olgunlaşmış PSA dönemi prostat kanserinin klinik öncesi hastalık süresi'ni (Lead-time) uzatmıştır. Aktif izlem politikasının özellikle ilgi alanına giren 55-59 yaş grubundaki Gleason <7 olgularda, klinik öncesi hastalık süresi ortalama 14,1 yıldır. Başka bir deyişle, PSA sayesinde tanı ortalama 14,1 yıl öne çekilmiştir. Bu gurutta, 15 yılda ölüm olasılığı %0-2 ve RP'nin sağkalıma katkısı %0 olarak hesaplanmıştır [13].
- ğ. RP sonrası olguların %30'unda 10 yıl içinde biyokimyasal nüks gelişmektedir [14].
- h. Son serilerde, lokalize prostat kanserinde RP sonrası cerrahi sınır pozitifliği %10-30 arasındadır [11,15]. Büyük ve deneyimli merkezlerde Gleason 6 olgularda bile bu oran ortalama %17 olarak bildirilmektedir [15,16].
- ı. RP, yalnızca yakın izlem yapılan gruba göre 10 yıl içinde hastalığa özgü ölüm riskini %5.3, genel ölüm riskini %5, lokal ilerleme riskini %25.1 ve metastaz riskini %10.2 azaltabilmektedir [17].
- İ. RP sonrası hastaliksız sağ kalım; 5 yılda %75-85, 10 yılda %70-75 ve 15 yılda %65-70 aralığında değişmektedir [13,18-20].
- j. Hangi teknik ve hangi dozda uygulanırsa uygulansın, lokalize prostat kanserinde RT'nin diğer yöntemlerle karşılaştırılması ve etkinliğiyle ilgili bilimsel iddialarda bulunmak olanaksızdır. En geçerli bilimsel çalışmada, PSA ölçütlü hastaliksız 8 yıllık sağ kalım %53 olarak bildirilmiştir [21].
- k. RP sonrası tümörsüz, inkontinanssız ve erektil disfonksiyonsuz optimal sonuca (ameliyattan önceki duruma) ancak %53 olguda ve ameliyattan ancak 4 yıl sonra ulaşıla-

bilmektedir [22].

- l. Tüm yaş guruplarındaki prostat kanserli olguların %9'unun ciddi olmak üzere %62'sinin eş hastalığı (komorbiditesi) bulunmaktadır [23].
- m. Cerrahi deneyimin RP morbiditesi üzerindeki rolü çok önemlidir [24]. Serilerdeki farklı komplikasyon oranları bundan kaynaklanabilir. Anostomoz darlığı %5–9 [25], ciddi inkontinans %2–8,5 [26,27], erektil disfonksiyon %14–71 oranında bildirilmektedir [28,29] ve olguların %42'si bu sorunları çok önemsemektedir [27].
- n. Yukarıda sıralanan bilimsel verilere sahip olmadığımız 50 ve 60'lı yıllarda, lokalize prostat kanseri tedavisinde RP ve RT giderek artan sıklıkta uygulanmıştır. Ancak, teknik olarak bugünkü mükemmelliğe henüz ulaşamamış RP ve RT uygulamalarının, o yılların koşullarında daha da ağırlaşmış komplikasyon riski ve bunun yanında, ciddi olarak sorgulanan yararı nedeniyle, esasen standart tedavi olmaması gereken hormonal tedaviler sıklıkla uygulanır hale gelmiştir [30]. Bir yandan kökten tedavi'lerin bilinen ciddi sorunları, diğer yandan hormonal tedavinin dozu, zamanlaması ve etkisiyle ilgili belirsizlikler, üroonkoloji dünyasını yeni arayışlara ve varolan tedavi yöntemlerini geliştirmeye zorlamıştır. Aynı zamanda, bir kısım hekimlerin lokalize prostat kanserli bazı hastalardaki duruşun gidişi, yani yavaş progresyonu fark etmesi, 1970'li yılların başında hormonal-palyatif tedavi amaçlı yakın izlem politikasının prospektif çalışma projeleriyle başlamasına neden olmuştur. Bu çalışmalar sayesinde hastalığın doğal gidişi hakkında da önemli bilgiler elde edilmiştir [31].
- o. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group'un (VACURG) 1972'de ve Scandinavian Prostate Cancer Group'un 1989'da başlattıkları prospektif randomize çalışmalarda yakın izlem ile kökten tedavi karşılaştırılmış ve bu çalışmalar sırasıyla 1995 ve 2005'de tamamlanmıştır [17,32]. Bu çalışmaların hasta sayısı, yöntem ve bulguları üzerine önemli tartışmalar olsa da, RP'nin yakın izlem politikasına göre ölüm riskini azaltması belirgin ve anlamlıdır [17]. Özellikle İskandinav grup çalışmasının aktif izlem politikasını cesaretlendirmesi açısından 2 önemli sonucu vardır: Birincisi, yakın izlem kolunda 10 yılda hastalığa özgü ölüm oranının %14,9 olması bu koldaki hastaların %85,1'inin RP'den ve onun morbiditesinden korunduğunu gösterir. İkincisi, RP kolunun ölüm riskini %44 azaltması, aktif izlem politikası için titizlikle seçilen düşük riskli, iyi prognostik göstergeli hastalarda sıkı izlem düzeniyle zamanında yapılacak RP sayesinde, yitirilecek olan hastaların yaklaşık yarısının ölümden kurtulabileceği çıkarımıdır. Aşıkârdır ki, aktif izlem için hasta seçim kriterleri ne kadar sıkı tutulur ve izlem ne kadar sıkı yapılırsa, RP ile şifaya kavuşacak hasta oranı da o kadar fazla olacaktır. Belki de gelecekte, RP ve aktif izlem politikası kollarıyla yapılacak prospektif ve randomize çalışmalarda, her iki koldaki ölüm riskleri birbirine benzer çıkacak ve prostat kanser-

rinden ölmeyecek hastalara gereksiz RP yapılmamış olacaktır. İskandinav grubun bu çalışmasında, aktif izlem politikası açısından cesaret kırıcı veri, RP'nin lokal progresyonu önlemedeki başarısıdır. Yakın izlem kolunda olguların %44,3'ünde lokal yayılma oluyor ve RP bu riski %67 azaltıyor. Bu bulgu, aktif izlem politikasıyla ilgili olarak halledilmesi gereken en önemli sorunun, progresyonu zamanında fark etme sorunu olduğunu gösterir. Hangi "makul" izlem kriterleriyle progresyonun zamanında fark edilip hastanın kökten tedavi şansını kaybetmeden izlenebileceği sorusu henüz yeterince yanıtlanmış değildir.

### Aktif izlem politikası için hasta seçimi ve izlemi

Daha önce de belirttiğimiz gibi, palyatif hormonal tedavi amaçlı yakın izlem, yaşa özgü yaşam beklentisi hastalığa özgü yaşam beklentisinden daha kısa olan hastalar için planlanır. Bu hastalar genellikle yaşlı ve eş hastalıklılık skoru yüksek olan hastalardır. Hâlbuki aktif izlem politikasındaki hastaların yaşa özgü yaşam beklentileri hastalığa özgü yaşam beklentisinden uzundur. Hastalık henüz ölümcül bir tehlike değilse bile zaman içinde değişebilecek ve ölümcül olabilecektir. Yaşamları tehdit altında olan bu hastalar genellikle genç ve eş hastalıklılık skoru riski yüksek olmayan hastalardır. Düşük riskli hastalığı olan bu hastaların hangi izlem politikası protokoluna dâhil edileceğine yaşa ve hastalığa özgü yaşam beklentisi hesaplamalarıyla karar verilebilir.

Yaşa özgü yaşam beklentisinin belirlenmesi için hastanın yaşı ve eş hastalıklılık skoru, hastalığa özgü yaşam beklentisinin belirlenmesi için de hastalığın doğal seyrini belirleyen ölçütler değerlendirilir.

Tablo 1: Yaşa ve eş hastalıklılık skoruna göre düzeltilmiş yaşam beklentileri. Tablo, 60 yaş gurubu eklenerek, kaynak [33-35]'den yararlanılarak yeniden düzenlenmiştir.

| Eş hastalıklılık skoru | Tanı yaşı |      |      |      |
|------------------------|-----------|------|------|------|
|                        | 60        | 65   | 70   | 75   |
| 0                      | 21.2      | 17.9 | 14.8 | 11.9 |
| 1                      | 19.1      | 15.9 | 12.9 | 10.1 |
| 2                      | 13.5      | 10.8 | 8.4  | 6.3  |
| 3                      | 5.6       | 4.0  | 2.8  | 1.9  |
| Genel                  | 19.0      | 15.7 | 12.7 | 10.0 |

Tablo 1'de (60 yaş dilimi ilave edildi) Albertsen ve arkadaşları [33], yaşa özgü yaşam beklentisini ve bu yaşamı prostat kanseri dışında etkileyerek kısaltacak eş hastalıklılık skorlarını, Kaplan ve Feinstein [34] ile Charlson ve arkadaşlarının [35] geliştirdiği ölçütlerden yararlanarak hesaplamakta ve her skora göre gerçek yaşam beklentisini belirlemektedir. Bu değerlendirmede, 14 hastalık dikkate alınıyor: organik ve iskemik kalp hastalığı, aritmiler, konjestif kalp yetmezli-

Tablo 2: Prostat kanseri nedeniyle ölen 514 hastada, tümör evresi ile metastaz ilişkisi. Kaynak [67]'den yeniden düzenlenmiştir.

| T Evresi   | Metastaz (%) |          |         | Toplam (%) |
|------------|--------------|----------|---------|------------|
|            | M0           | M1       | Mx      |            |
| Toplam (%) | 301 (59)     | 153 (30) | 60 (11) | 514 (100)  |
| T1a        | 20 (4)       | 0 (0)    | 3(0.5)  | 23 (4.5)   |
| T1b        | 57 (11)      | 7 (1.5)  | 16 (3)  | 80 (16)    |
| T2a        | 55 (11)      | 3 (0.5)  | 4 (1)   | 62 (12)    |
| T2b-T3     | 158 (31)     | 118 (23) | 33 (6)  | 309 (60)   |
| T4         | 10 (2)       | 25 (5)   | 3(0.5)  | 38 (7.5)   |
| Tx         | 1 (0)        | 0 (0)    | 0 (0)   | 2 (0)      |

Tablo 4: PSA ve türevlerinin, prostat kanseri prognozuna etkisi.

|  |
|--|
| • PSA <4ng/ml ise hastalık %80 organ sınırlıdır. (Catalona 1997)             |
| • PSAD <%15 (<10 PSA ve G:7 iken) prognoz iyi. (Epstein 1994)                |
| • PSA >2ng/ml/yıl kötü risktir. (D'Amico 2004)                               |
| • D'Amico 'düşük risk grubu'nda PSA'yı 10ng/ml altında buldu. (D'Amico 1998) |

Tablo 3: Prostat kanserinde, hastalığın prognozu ve klinik önemi ile histolojik özellikler arasındaki ilişkiyi gösteren ölçütler.

|  |                              |
|--|------------------------------|
| • Hiçbir G paterni 4 ya da 5 olmamalı                | (Epstein 1994)               |
| • G fi 6 ise %2 olgu erken ölüyor                    | (D'Amico 2004)               |
| • Kanseri hacmi <0,5 ml ise klinik önemsizdir        | (Stamey 1993)                |
| • Hacim 0,2 – 0,5ml ise minimal progresyon riski var | (Epstein 1994)               |
| • Pozitif kor < 3 ise prognoz iyi                    | (D'Amico 2000; Epstein 1994) |
| • Kanseri/Kor <%34 → Düşük risk                      | (Freedland 2003)             |
| • %50 → Kötü risk                                    | (Epstein 1994)               |
| • < %50 → İyi prognoz                                | (Epstein 1994)               |
| • Kordaki tümör <3mm ise prognoz iyi                 | (Epstein 1994)               |

ği, hipertansiyon, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları, diyabet, solunum sorunları, malign hastalıklar, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, artrit ve gastrointestinal hastalıklar. Bu hastalıklar ciddiyetlerine göre; "0" hastalık hikâyesi ve bulgusunun olmadığı; "1" hastalığın asemptomatik ya da semptomların kontrolde olduğu; "2" semptomların belirgin ancak hastalığın kontrolde olduğu ve "3" hastalığın kontrol dışı olduğunu gösteren 4 derecede sınıflanıyor.

Prostat kanserli hastada gerçek yaşam beklentisinin üst sınırının bilinmesi, RP endikasyonu ve dolayısıyla aktif izlem politikası açısından gerekli olduğu gibi, yakın izlem adaylarının belirlenmiş olması açısından da önemlidir. Örneğin, yaşam beklentisi en çok 7–8 yıl olan bir hastadaki düşük riskli bir hastalık için, ne kökten tedavi'ye ne de aktif izlem'in sıkı protokollarına gerek vardır. Bu hastalar yalnızca yakın izlem ile daha nitelikli bir yaşamı risksiz sürdürebilir.

Aktif izlem politikasıyla izlenecek hastalarda gerçek yaşam beklentisinin olası alt sınırının da bilinmesi gereklidir. Albertsen'in yakın izlem politikasıyla izlediği Gleason derecesi 4, 5 ve 6 olan lokalize prostat kanserli hastalarda, 15 yılda hastalıkla ilgili ölüm sırasıyla %4–7, %6–11 ve %18–30 aralığında değişmektedir [31]. Buna göre örneğin, Gleason 6 olguların %70'inin yakın izlem politikasıyla kökten tedavisiz 15 yıl yaşama olasılığı varsa, aktif izlem uygulanacak

bu gruptaki hastalarda da en az 10–15 yıllık bir yaşam beklentisi olmalıdır. Aksi takdirde, kısa yaşam beklentisi olan hastalarda RP'nin hedeflendiği protokolların mantığı olmayacaktır.

Hastalığa özgü yaşam beklentisini belirlemek için hastalığın doğal seyrini öngörmeye yarayan eldeki bilimsel ölçütler, Tablo 2, 3 ve 4'de özetlendiği gibi, tümörün klinik evresi, Gleason derecesi, tümör hacmi, PSA ve PSA türevleridir. Bu tablolardaki ölçütlere göre, yelpazesinin bir kenarında D'Amico ve arkadaşlarının Gleason fi6, T1c-T2a ve PSA <10 ölçütlerinden oluşan "düşük risk grubu", diğer yanında ise Epstein ve arkadaşlarının eklediği kanserli kor sayısının fi2 ve kor/kanser oranının <%50 olması gibi "klinik önemsiz kanserin" sıkı ölçütleri vardır [36,37]. Aktif izlem politikası uygulanacak hastalar ne kadar genç ise seçim ölçütleri de o kadar sıkı tutulmalıdır. Yaşlı ya da eş hastalık-lılık skoru nedeniyle yaşa özgü yaşam beklentisi kısalmış hastalarda ise, kökten tedavi şansını yitirme kaygısı o kadar ürkütücü olmayacağından, örneğin, D'Amico ve arkadaşlarının "düşük risk grubu" ölçütleri yeterli görülmelidir.

Hastalığın biyolojik fenotipini ve dolayısıyla saldırganlığını, var olan klinik ölçütlerle öngörmedeki yetersizlik, yalnızca seçim ölçütlerinin belirlenmesinde değil, izlem ölçütlerinin de güvenli planlanmasında sorunlara neden olmaktadır. Düşük risk grubundaki bu kanserlerin ne zaman değişip de yaşam

Tablo 5: Aktif izlem politikasında izlem şeması

|               |  |
|---------------|--|
| • PSA ve PRM: | 2 yıl süre ile her 3 ayda bir değerlendirilecek.<br>2 yıl sonra 6 aylık kontroller ile devam (PSA ve PRM normalse) |
| • Biyopsi:    | 1 yıl sonra 10 – 12 parça<br>Sonra 3 yılda bir devam (Yaşa özgü yaşam beklentisi < 10 yıl'a kadar)                 |
| • TRUS:       | Ara yıllarda yapılabilir   |

için ölümcül bir tehlike oluşturacağını işaret eden çok da güvenilir ölçütler olmadığından, hastalar, kökten tedavi şansını kaybetmemek pahasına sık, sıkı ve hatta hastalar açısından sıkıcı izlem programlarıyla izlenmek zorundadırlar.

Pek çok araştırmacının, biraz da kendi kanılarını yansıtan izlem kriterleri, ortak noktalar açısından Tablo 5'de gösterilen şema ile örtüşür. Bu izlem şemasındaki "biyopsilerin yaşa özgü yaşam beklentisi 10 yılın altına düşünceye kadar 3 yılda bir devamı" şeklindeki izlem düzeni literatürden farklıdır, ancak aktif izlem politikası mantığına daha uygundur.

İzlemede hangi PSA artışının kötü progresyonun işareti olacağı konusundaki arayışlar, PSA kinetikleri temelinde sürmekle birlikte, PSA'nın ikiye katlanma süresinin 3 yılın altına düşmesi kökten tedavi endikasyonu için şimdilik yeterli gibi görünmektedir [5].

## Aktif izlem politikasının yararları

### 1. Aktif izlem politikası, gereksiz tanı'nın (overdiagnosis) neden olduğu gereksiz erken tedavi'yi (overtreatment) önleyerek yaşam kalitesini korur.

Klotz, düşük riskli lokalize prostat kanserinin kökten tedavi'sini "balyozla sivrisinek öldürmeye" benzetiyor. Bu benzetmeyi, "tedavi sırasında yapılan hasarın yarardan daha fazla" olduğunu vurgulamak için yapıyor ve ekliyor: "Aktif izlem politikası sivrisinekten sineklikle kurtulmaya çalışırken, balyozu zehirli akrep için kullanmayı planlamaktır" [38]. Belli ki "sivrisinek" ile D'Amico ve arkadaşlarının "düşük risk grubu"nu, "akrep" ile "orta ve yüksek risk grubu"nu benzeştiriyor.

Balyozu sivrisineğe karşı kullanırsak ne olur? Yaşam kalitesi bozulur... Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) çalışmasında, hastalıkla ilgili yaşam kalitesi (HİYK) tedavi öncesinde ve tedavi sonrası birinci yılda, kontinans, seksüel potens, fiziksel ve zihinsel sağlık ölçütleri kullanılarak değerlendirilmiştir [39,40]. Tedavi sonrası birinci yılda kontinans %63, seksüel potens %20, fiziksel sağlık %80 ve zihinsel sağlık %86 oranlarında tedavi öncesi değerlere yaklaşabilmiş, yani yaşam kalitesi ciddi biçimde etkilenmiştir. Korku ve endişe, depresyon, uykusuzluk, halsizlik ve cinsel fonksiyonun sorgulandığı bir başka çalışmada ise, HİYK'deki bozulmanın, farklı tedavi

yöntemleri (RP, RT ve brakiterapi) ile de değişmediği vurgulanmaktadır [41]. Üstelik cinsel fonksiyon açısından, hasta eşinin de yaşam kalitesinin etkilendiğini ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır [42]. İzlem yöntemlerinden biri olan "expectant management"ın kökten tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, RP ve RT grubunda hem HİYK hem de genel yaşam kalitesinin anlamlı biçimde kötüleştiği gösterilmiştir [43]. Aslında Kaplan, "yalancı hastalık" (pseudodisease) diye adlandırdığı lokalize, düşük riskli ve klinik olarak önemsiz olduğu kabul edilen bu kanser grubunun tanınmasının bile HİYK'ni bozduğu görüşündedir [44]. Antik çağlarda, tüm bunlardan habersiz, Sokrates de "Not life, but good life, is to be chiefly valued" (asıl önemli olması gereken, sadece hayat değil hayatı iyi yaşamaktır) diyerek yaşam kalitesine ne kadar değer verdiğini ifade etmiştir.

### 2. Aktif izlem politikası gereksiz erken tanı'lı hastalarda "önce zarar verme (primum non nocere)" ilkesiyle uyumludur.

Kökten tedavi yöntemlerinin, yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkileyen ürolojik morbiditesi yanında, ürolojik olmayan komplikasyonları da azımsanmamalıdır. Çoğunlukla ciddi sorunlar yaratmasalar da, büyüklü küçüklü tüm 'ürolojik olmayan' komplikasyonlar, perineal ve retropubik RP'de %28,8–38, laparoskopik RP'de %3,6–34 ve RT sonrası %22 gibi oldukça yüksek oranlarda bildirilmektedir [45–48]. Hatta bu nedenlerle, hastaların %9'unun 3 ay içinde yeniden hastaneye yatırıldığı da vurgulanıyor [48]. Gittikçe azalan oranlarda transfüzyon gereksinimi bildirilse de, bu komplikasyonlarla doğru orantılı olduğunu bildiğimiz kan kaybı, RP ve laparoskopik RP'de ortalama 1000–1500 ml civarındadır [47,49,50]. Tabii ki ölümcül bir hastalığın tedavisi söz konusu olduğunda şifa sağlayacak kökten tedavi, komplikasyonlar pahasına gecikmeden ve çekinmeden uygulanır; ama ya hastalık bu ölçüde tehlikeli değil ve kökten tedavi ya en azından şimdilik veya belki de hiç gerekmeyecekse? Bir başka deyişle, literatürde gereksiz tanı diye teşhisinin bile tartışıldığı bu düşük riskli, düşük hacimli ve klinik olarak önemsiz prostat kanserli grubu ya hemen tedavi etmeye kalkışıyorsak? Üstelik biliyoruz ki, kökten tedavi riskine sokacağımız bu olguların sadece %18'inin eş hastalığı bulunmamaktadır [23].

ERSPC'nin Rotterdam grubunun, benzeştirme (simulation) yöntemiyle oluşturduğu bir çalışmada, yıllık taramalarla 55

ile 67 yaş arasındaki olguların ortalama %50'sinde (%46–57) gereksiz tanı yapıldığı hesap edilmektedir [12]. American Cancer Society (ACS) de, 2006 yılında 234.460 yeni prostat kanseri olgusuna tanı konulacağını öngörmektedir [8]. CaPSURE kayıtlarına göre bu olguların %85.3'ünün, yani 199.994'ünün lokalize prostat kanserli olgulardan oluşacağı düşünülmekte ve bunların da %41.2'sine, yani 82.398'ine RP yapılacağı hesaplanmaktadır [23]. Bu şu demektir: ERSPC'nin %50 oranında gereksiz tanı olasılığı dikkate alındığında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 41.199 hasta, gereksiz ya da gerektiğinden erken yapılan RP'nin kabul edilemez boyuta dönüşen risk ve komplikasyonlarıyla nedensiz karşılaşmış olacak; hatta RP sonrası düşük bir oran olarak kabul edilen %0,5'in altındaki ameliyat mortalitesinin 41.000 olguda 200'lere varması, "açıklanamaz mortalite" olarak vicdanları rahatsız edecektir [48]. Bu noktada Hipokrates'in "önce zarar verme (primum non nocere)" ilkesini bir kez daha anımsamalıyız. Hâlbuki bu hastalara aktif izlem uygulansaydı, 8 yılda %66'sı hastalıkta ilerleme olmadan sağ kalacak, bu süre içinde hastaların %34'üne progresyon nedeniyle ya da isteğe bağlı olarak kökten tedavi yapılacak ve böylece, RP yapılan 41.000 hastanın %66'sı kökten tedavi'nin mortalite (132 ölüm) ve morbiditesinden (27.060 hasta), yani hiç hak etmedikleri zararından, korunmuş olacaklardı [5].

### 3. Aktif izlem politikası bazı "yararsız" kökten tedavi girişimlerini önler.

İster hastalığın kendisinden, ister cerrahi teknikten, isterse de doku hazırlama tekniğinden kaynaklansın, RP'de cerrahi sınır pozitifliği, en geniş seriler incelendiğinde; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)'dan %13, CaPSURE çalışmasında da %34 oranında bildirilmektedir [23,51]. Johns Hopkins Medical Institutions (JHMI)'dan bir genel değerlendirmede, 9.000 civarındaki lokalize prostat kanserli olguda, RP'yi takiben histopatolojik olarak prostat dışında tümör varlığı %42 oranında bildirilmekte ve dolayısıyla, RP yapılan olguların sadece %58'inin patolojik olarak organa sınırlı çıktığı anlaşılmaktadır [16]. Partin ve arkadaşları, klinik T2a hastalıkta, PSA düzeyi 2,5–4,0 ng/ml ve Gleason 5–6 olgularda kapsül dışı yayılma olasılığını ortalama 27% (%23–31) civarında bildirmiştir [52]. Gerek JHMI'nın son 5 yıllık en başarılı döneminde, gerek ERSPC Rotterdam grubunun son değerlendirme yayınında, yalnız Gleason f6 olgularda bile cerrahi sınır pozitifliği benzer şekilde, yaklaşık %17 olarak bildirilmektedir [15,16]. Görülüyor ki, düşük riskli görünen olgularda bile, en deneyimli merkezlerde %17 gibi önemli oranda yararsız RP olasılığı bulunmaktadır. Yararsız, çünkü literatürde, cerrahi sınırı pozitif olan olgularda kökten tedavi'nin yararıyla ilgili tek bir bilimsel bulgu yokken, lokal nüks, PSA nüksü ve ek tedavi gereksinim riski gibi olumsuz bulgular pek çok makalede vurgulanmakta ve bir anlamda RP'nin yararı sorgulanmaktadır [23,51,53]. Hâlbuki Albertsen ve arkadaşları, Connecticut bölge çalışmasında yakın izlem'le 20 yılda

Gleason 6 olguların %23 ve Gleason 5 olguların da %14'ünün prostat kanseri nedeniyle öldüğünü bildirmektedir [10]. Bu sonuca göre, düşük risk grubunda kökten tedavi'lerin yararını sorgulamak gerekirken, en iyimser tahminle olguların yaklaşık 1/5'ine (Gleason f6 ? Cerrahi sınır pozitifliği: %17) yararsız kökten tedavi yapılıyor demektir.

Aslında 1990'da Whitmore da, kökten tedavi'nin bu anlamda sorgulanmasıyla ilgili gerçeği şu cümlelerle vurguladı: "Şifanın mümkün olabileceği hastalarda şifa gerekli mi; şifanın gerekli olduğu hastalarda şifa mümkün olabilecek mi?" (Is cure necessary in those in whom it may be possible? Is cure possible in those in whom it may be necessary?) [54]. İşte bu nedenle aktif izlem politikası, düşük riskli bir gurup hastayı bu yararsız tedavinin zararından korumuş olacak ve yarar sağlayacaktır.

### 4. Yakın gelecekteki olası gelişmeler ve daha uygun tedavi yöntemleri için zaman kazanılmış olur.

Hastalar aktif izlem politikasıyla izlenirken lehte 2 gelişme olabilir: Bilimsel ve teknolojik gelişmeler, kökten tedavi'de kabul edilebilir bir morbiditeyle her merkezde birbirine benzer başarı ile uygulanabilen ve dolayısıyla yaşam kalitesindeki kötüleşme riskini ortadan kaldıran yeni tedavi seçenekleri sağlayabilir. Bir diğer lehte gelişme, yeni araştırma protokolleriyle denenen kemoterapi ve gen tedavisi yöntemlerinin, lokal yayılma ve metastaz riskine karşı güvence oluşturabilmesi umududur [55].

### 5. Aktif izlem politikası pozitif diyet ve yaşam koşulları değişikliğini motive ederek;

#### a. Masum prostat kanserinin "tehlike"ye dönüşmesini önler, b. Genel sağlığı korur.

Daha önce de belirttiğimiz gibi, yaşamı tehdit eden düşük riskli, küçük hacimli lokalize prostat kanserlerinde, aktif izlem sürecinde ölümcül bir tehlikeye dönüşmediği sürece, hastalar için kökten tedavi'lerin iyi bilinen risklerine girilmeden, sağlıklı ve kaliteli bir yaşam olasıdır. Hastalığın yalnızca tehdit safhasında kalması, onun tabiatından kaynaklanan genetik-biyolojik özelliklerinin yanında, hastanın diyet alışkanlıkları ve yaşam tarzıyla da yakından ilgilidir. Epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları, gittikçe güçlenen kanıtlarla, diyet ve yaşam tarzının prostat kanseri gelişiminde ve değişiminde yararlı rol oynadığını göstermektedir. Vegetaryen beslenme, hayvansal yağların diyetten çıkarılması, omega 3'ün, bazı özel sebze ve önemli lycopene kaynağı domatesin, vitamin E, selenyum, vitamin C ve soya fasulyesi ürünlerinin yeterince diyet katılması [56-59], düzenli sportif aktivite ve stresten uzak yaşam tarzının sağlanması [57,59], bazı metal tozları, yanmış yağ, yıkım gazları, atık yağlar ve poliaromatik hidrokarbonlardan uzaklaşmak [60] prostat kanseri gelişim riskini azaltmaktadır. Aktif izlem politikası, sağlıklı beslenme ve sağlıklı yaşam tarzını motive ederken, bu beslenme ve yaşam tarzının olası uzun dönem başarılı sonuçları da, aktif izlem politikasını cesaretlendirecektir.

Aslında prostat kanseri gelişiminin önlenmesi amacıyla önerilen hayvansal yağdan yoksun, omega 3 içeren, lif ve antioksidandan zengin diyet, aerobik egzersizler ve stressiz yaşam tarzı, en sık ölüm nedenlerinden olan koroner kalp hastalıklarına yakalanma riskini de yaklaşık %95 azaltır. Bu diyet ve yaşam tarzı, başka kanser risklerinin de azalmasını sağlayarak, ayrıca çok önemli ek yarar da gösterebilecektir [61,62].

### Aktif izlem politikasının zararları:

#### 1. Kökten tedavi'yi ertelemek şifa şansını kaybettirebilir.

Gereksiz tanı sorununa kritik bir çözüm gibi görünen aktif izlem, hastalığın biyolojik tavrını ve bireysel doğal gidişini öngörü gücünden kaynaklanan bazı dezavantajlara sahiptir. Bunu bilerek, hasta seçiminde progresyon risk kriterlerini sıkı tutarsak, yani yelpazenin "Epstein'in sıkı ölçütleri" kenarına kayarsak, düşük riskli bir grup hastayı aktif izlem politikası dışına atıp, onlara gereksiz yere kökten tedavi'nin morbiditesini yüklemiş oluruz. Aksinin vukuunda, bu kez de bazı hastalarda kökten tedavi zamanlamasında gecikmiş ve şifa şansını kaybetmiş olabiliriz.

Aslında seçim kriterlerini belirlerken, hastanın yaşı ve eş hastalıklılık skoru da dikkate alınarak esnek davranılabilir. Aktif izlem politikasına dâhil edilecek hastalar ne kadar genç ise, seçim kriterlerinde o kadar titiz davranılmalıdır. Genç hastaları dâhil ederken, D'Amico ve arkadaşlarının düşük risk grubu kriterleri [36], Epstein kriterleriyle [37] daha da seçici hale getirilip; aile öyküsü, ırk ve metabolik sendromun prostat kanseri riskleri de dikkate alınmalıdır. Yaşlı hastalarda ise, seçim kriterlerinde daha gevşek davranılabilir. O halde, hasta seçiminde önemli bir sorun bulunmamaktadır. Asıl sorun, izlem sırasında aktif olmayı gerektiren, yani tedavi zamanlamasını belirleyen PSA kinetiği, parmakla rektal muayene ve yinelenen biyopsi gibi var olan prognostik ölçütlere güven sorunudur. Maalesef bugün için, bu amaçla kullanılabilecek p53, Bcl-2, p16INK4A, p27 kip-1, c-Myc, AR, E-cadherin ve vasküler endotelial büyüme faktörleri gibi diğer bazı potansiyel prognostik göstergeler olarak düşünülen biyolojik belirteçlere güvenmek de henüz çok doğru değildir. Dolayısıyla, hastalığın davranışını belirleyecek, bireysel gidişini öngörecektir daha güvenilir biyolojik belirleyicilere gereksinim vardır. Bu arada, gelişen teknoloji sayesinde çok sayıda gen ekspresyon biçiminin saptanmasına olanak sağlayan mikrodizi (microarray) yöntemi ile tümörün genetik aktivite görünümünün ortaya konabilmesi ve dolayısıyla hastalığın davranışının öngörülebilmesi, umut veren çok önemli bir gelişmedir [63].

En geniş serinin sunulduğu Toronto prospektif aktif izlem çalışmasında, 8 yıl izlenen 299 hastanın 66'sında (%22), ortalama 64 ayda progresyon saptanmış ve bunların 24'üne RP yapıldığı bildirilmiştir [64]. Bu 24 hastanın 10'u (%42) pT2 evresinde ve 14'ü (%58), 2'si lenf pozitif olmak üzere,

pT3 evresinde bulunmuştur. Böylece, progresyon saptanan hastaların yarısından fazlası zamanında yapılmış kökten tedavi'nin getireceği tam şifa şansını kaçırmıştır.

Daha sıkı seçim kriterleriyle (T1c, PSA dansitesi <0.15, pozitif kor sayısı fi2, kordaki kanser oranı <%50) Johns Hopkins'te yapılan benzer bir çalışmada, 81 olgunun ortalama 23 aylık izleminde, olguların 25'inde (%31) ortalama 14 ayda hastalıkta ilerleme saptandığı bildirilmiştir [6]. RP yapılan 13 olgunun 12'sinde (%92) hastalığın lokalize olduğu saptanırken, 1 olguda (%8) ileri hastalık tespit edilmiştir. Önceki çalışmanın aksine, bu kez hastalar şifa şansını kaybetmemiş, ama bir kısmına muhtemelen gereksiz erken tedavi yapılmıştır.

Görülüyor ki, aktif izlem politikasıyla lokalize prostat kanserli hastalara sağlanacak yararın somut bulgu ve kanıtlarını literatürde yeterince bulmak olasıdır, ancak, potansiyel zararıyla ilgili bilgi ve bulgular henüz yeterli değildir. Düşük riskli lokalize prostat kanserli hastalarda aktif izlem ile kökten tedavi seçeneklerini karşılaştıran prospektif-randomize çalışmalar yakın zamanda başlatılmalı ve yönetime özgü yaşam beklentisi, yaşam kalitesi, risk ve yararlar belirlenmelidir. Klotz ve Nam, böyle bir çalışmanın START (Standart Treatment Against Restricted Treatment) adı altında planlandığından bahsetmektedir [5].

#### 2. Kanserle yaşamının psikolojik baskısı yaşam kalitesini bozabilir.

Genelde ölümcül bir hastalık olarak bilinen kanser tanısı karşısında insanlar yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi ve aynı zamanda kanserin türü, evresi, yeri, tedavi şekli ve tedavi başarısıyla da ilgili olarak farklı tepki göstermektedir. Tanıyı ilk duydukları en zor dönemde, olguların %13'ü ciddi depresyon olmak üzere %90'ı ruhsal sıkıntı yaşamaktadır [65]. Tedavi önerilmeyen hastalar, belli bir tedavi önerilenlere oranla bu olumsuz durumdan çok daha fazla etkilenmektedir [66].

Prostat kanseri tanısı konan hastaların da, psikolojik olarak bu oranlarda etkilenmesi ve hatta tedavisiz bırakılma endişesinin bu etkiyi daha da ağırlaştırması beklenir. Bu bağlamda, güven duyulan bir tedavi seçeneği olması gereken aktif izlem politikasının, hastaların endişesinden kaynaklanan iki sorunu vardır: 1) Hastaların bu ölümcül hastalığa karşı aktif izlem politikasını etkin bir tedavi modeli olarak kavramadaki zorluğu ve bu nedenle kanserle yaşama korku ve endişesi, 2) Ertelenen tedavinin şifa şansını kaybettireceği ya da en azından riske sokacağı endişesi. İlk endişenin giderilmesinde, hekimin bilgi ve deneyim birikimiyle alacağı sorumluluk hastayı ikna etmek için yeterli olabilir. Ancak, ikinci endişenin giderilmesi için, elimizde tek bir prospektif-randomize çalışma olmadığı gibi, literatürde yeterince somut bulgular da yoktur. Bu durumda, hastanın doktorundan öğrendiği bilimsel gerçekleri anlayıp değerlendirerek aktif izlem politikasına ikna olması gerekecek ve ikna olurken kökten tedavi ve aktif izlem politikasının risk ve yararları

arasındaki dengeyi, izlem şemasının sıkı ve sıkıca izlem kriterlerini, uyması gereken diyet ve yaşam tarzı değişikliklerini de kabullenmiş olacaklar. Bunu kabullenmenin, erken ve geç dönemde hastalarda yaratacağı stresin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de henüz belli değildir.

## Sonuçlar

PSA marifetiyle gereksiz tanı oranındaki ciddi artış, bazı lokalize prostat kanserlerinin 'varlığını' değil, ama 'tedavisini' zararlı hale getirmiştir. Önemli kanserlerin ayıklanarak kökten tedavi edilmesi, kalanların da kökten tedavi güvencesiyle aktif izlenmesi, en akılcı yaklaşım gibi görünmektedir. Aktif izlem politikasıyla ilgili en önemli sorun, izlem sırasında hangi kanserin tehlikeli hale geldiğini ya da geleceğini gecikmeden anlama sorunudur. Mevcut prognoz ve progresyon göstergeleri olarak kullandığımız PSA kinetiği, parmakla rektal muayene ve biyopsi bulguları dışında yeni moleküller belirteçler ve bazı genetik ekspresyon profillerinin daha rafine hale gelmesi bu sorunun çözümüne önemli katkıda bulunacaktır.

İzlem sırasında progresyon göstergelerinin bugünkü yetersizliği, bazı hastaları şifa şansını kaybetme riskine sokabilir. Bazı hastalar da böyle bir tehlikenin ve kanserle yaşamının psikolojik baskısı altında kalabilir. Ancak, bu iki risk ya da zararın yanında aktif izlem politikasının çok önemli kazanımları da vardır.

Aktif izlem politikası, gereksiz tanı'nın neden olduğu gereksiz erken tedavi'yi önleyerek hastayı, yaşam kalitesini bozan ürolojik komplikasyonlardan korur; gereksiz tanı'lı hastalarda "önce zarar verme (primum non nocere)" ilkesiyle uyumlu olarak hastayı, gereksiz erken tedavi'nin üroloji dışı olası cerrahi komplikasyonlardan da korur; bazı "yararsız" kökten tedavi girişimlerini önler; yakın gelecekteki olası gelişmeler ve daha uygun tedavi yöntemleri için zaman kazanılmış olur; pozitif diyet ve yaşam koşulları değişikliğini motive ederek prostat kanserinin "tehlike" ye dönüşmesini önler ve bunun yanında genel sağlığı da korumuş olur.

## KAYNAKLAR

- Smith PH: The case for no initial treatment of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1990, 17:827-834.
- Beynon LL, Busuttill A, Newsam JE, Chisholm GD: Incidental carcinoma of the prostate: selection for deferred treatment. *Br J Urol* 1983, 55:733-736.
- Lowe BA, Listrom MB: Management of stage A prostate cancer with a high probability of progression. *J Urol* 1988, 140:1345-1347.
- Christensen MM, Aagaard J, Madsen PO: Reasons for delay of endocrine treatment in cancer of the prostate (until symptomatic metastases occur). *Prog Clin Biol Res* 1990, 359:7-14; discussion 15-24.
- Klotz LH, Nam RK: Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer: clinical experience and a 'number needed to treat' analysis. *Can J Urol* 2006, 13 Suppl 1:48-55.
- Carter HB, Walsh PC, Landis P, Epstein JI: Expectant management of nonpalpable prostate cancer with curative intent: preliminary results. *J Urol* 2002, 167:1231-1234.
- 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.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006, 56:106-130.
- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1017-1024.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005, 293:2095-2101.
- Galper SL, Chen MH, Catalona WJ, et al: Evidence to support a continued stage migration and decrease in prostate cancer specific mortality. *J Urol* 2006, 175:907-912.
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al: Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:868-878.
- Parker C, Murton D, Melia J, et al: A model of natural history of screen-detected prostate cancer and effect of radical treatment on overall survival. *Br J Urol* 2006, 1122-1123.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999, 281:1591-1597.
- Vis AN, Schroder FH, van der Kwast TH: The Actual Value of the Surgical Margin Status as a Predictor of Disease Progression in Men with Early Prostate Cancer. *Eur Urol* 2006.
- Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC: An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 2004, 171:23-26.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al.: Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005, 352:1977-1984.
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002, 167:528-534.
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994, 152:1850-1857.



20. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al.: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998, 279:1542-1547.
21. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al.: Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57:915-928.
22. Saranchuk JW, Kattan MW, Elkin E, et al: Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005, 23:4146-4151.
23. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, et al: The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004, 171:1393-1401.
24. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al: Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002, 346:1138-1144.
25. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA: Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1995, 45:1000-1006.
26. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al: Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996, 156:1707-1713.
27. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000, 283:354-360.
28. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000, 55:58-61.
29. Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al: Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995, 273:129-135.
30. Boxer RJ, Kaufman JJ, Goodwin WE: Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-1976. A review of 329 patients. *J Urol* 1977, 117:208-213.
31. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998, 280:975-980.
32. Iversen P, Madsen PO, Corle DK: Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995, 172:65-72.
33. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al: The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. *J Urol* 1996, 156:127-132.
34. Kaplan MH, Feinstein AR: The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974, 27:387-404.
35. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987, 40:373-383.
36. 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.
37. 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.
38. Klotz L: Active surveillance for genitourinary cancer: an overview. *Urol Oncol* 2006, 24:44-45.
39. Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, et al: Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol* 2004, 171:703-707; discussion 707-708.
40. Arredondo SA, Downs TM, Lubeck DP, et al: Watchful waiting and health related quality of life for patients with localized prostate cancer: data from CaPSURE. *J Urol* 2004, 172:1830-1834.
41. Hervouet S, Savard J, Simard S, et al: Psychological functioning associated with prostate cancer: cross-sectional comparison of patients treated with radiotherapy, brachytherapy, or surgery. *J Pain Symptom Manage* 2005, 30:474-484.
42. Crowe H, Costello AJ: Prostate cancer: perspectives on quality of life and impact of treatment on patients and their partners. *Urol Nurs* 2003, 23:279-285.
43. Schapira MM, Lawrence WF, Katz DA, et al: Effect of treatment on quality of life among men with clinically localized prostate cancer. *Med Care* 2001, 39:243-253.
44. Kaplan RM: Screening for cancer: are resources being used wisely? *Recent Results Cancer Res* 2005, 166:315-334.
45. Bianco FJ, Jr., Riedel ER, Begg CB, et al: Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters. *J Urol* 2005, 173:2099-2103.
46. Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, Kil PJ, et al: Greater influence of age than co-morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in-depth population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006.
47. Touijer K, Guillonneau B: Laparoscopic radical prostatectomy: a critical analysis of surgical quality. *Eur Urol* 2006, 49:625-632.
48. Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, Yao SL: Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy--a population-based study. *Urology* 1999, 54:301-307.

49. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, et al: Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003, 169:1689-1693.
50. Walsh PC: Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998, 160:2418-2424.
51. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al: Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005, 174:903-907.
52. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001, 58:843-848.
53. Han M, Piantadosi S, Zahurak ML, et al: Serum acid phosphatase level and biochemical recurrence following radical prostatectomy for men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2001, 57:707-711.
54. Whitmore WF, Jr.: Natural history of low-stage prostatic cancer and the impact of early detection. *Urol Clin North Am* 1990, 17:689-697.
55. Jani AB: Management strategies for locally advanced prostate cancer. *Drugs Aging* 2006, 23:119-129.
56. Demark-Wahnefried W, Price DT, Polascik TJ, et al: Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features. *Urology* 2001, 58:47-52.
57. Saxe GA, Hebert JR, Carmody JF, et al: Can diet in conjunction with stress reduction affect the rate of increase in prostate specific antigen after biochemical recurrence of prostate cancer? *J Urol* 2001, 166:2202-2207.
58. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al: A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:391-398.
59. Ornish D, Weidner G, Fair WR, et al.: Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005, 174:1065-1069; discussion 1069-1070.
60. Aronson KJ, Siemiatycki J, Dewar R, Gerin M: Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1996, 143:363-373.
61. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364:937-952.
62. Barnard RJ: Prevention of Cancer Through Lifestyle Changes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004, 1:233-239.
63. Bott SR, Arya M, Shergill IS, Williamson M: Molecular changes in prostatic cancer. *Surg Oncol* 2005, 14:91-104.
64. Klotz L: Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2006, 24:46-50.
65. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al: The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *Jama* 1983, 249:751-757.
66. Fallowfield LJ, Hall A, Maguire GP, Baum M: Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. *Bmj* 1990, 301:575-580.
67. Aus G, Hugosson J, Norlen L: Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995, 154:460-465.