

Aktif izlem düşük riskli lokalize prostat kanserinde yaşam kalitesini nasıl etkiledi?

How affected Active Surveillance the quality of life in low-risk localized prostate cancer?

Dr. İlker Çelen¹, Dr. Sinharib Çitgez², Dr. Talha Müezzinoğlu³

¹Denizli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Denizli

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Aktif izlem (Aİ) düşük riskli lokalize prostat kanseri olan hastalarda aşırı tedavinin risklerini ve yaşam kalitesinde bozulmaları önlemek için ortaya çıkan alternatif bir yaklaşımdır. Prostat kanseri olan hastalar tedavisiz kanser ile yaşama düşüncesiyle strese girebilirler. Ancak bu hastaların çoğu yüksek yaşam kalite skorları bildirmektedirler. Bu çalışmada lokalize prostat kanserinde Aİ uygulanan hastalardaki yaşam kalitelerini incelenmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Aktif izlem, yaşam kalitesi, lokalize prostat kanseri

İletişim (✉): drsinharib@yahoo.com

ABSTRACT

Active surveillance (AS) is emerging as an alternative approach to limit the risk of overtreatment and impairment of quality of life (QoL) in patients with low-risk localised prostate cancer. Patients with prostate cancer may be distressed by the idea of living with untreated cancer. However, most of them report high levels of QoL. We aimed to assess quality of life of the patients in AS with low-risk localised prostate cancer.

Keywords: Active surveillance, quality of life, localised prostate cancer

Prostat kanseri tanısında, Prostat spesifik antijenin (PSA) kullanıma girmesinden sonra artan oranda prostat kanserine rastlanmaktadır (1). Bu artış oranıyla birlikte artık daha erken evrede ve derecede kanser tespit oranı da artmaktadır (2). Düşük riskli prostat kanseri sıklıkla ağrısız bir klinik yörüngede seyretmektedir ve bununla birlikte küratif tedavinin sağkalım avantajı hala tartışmalıdır (3-7). Düşük riskli prostat kanseri tanısı alan hastalar genel olarak 3 temel tedavi modalitesi ile tedavi edilir; radikal prostatektomi, radyoterapi, aktif izlem (Aİ) (8). Aİ; PSA takibi, rektal tuşe ile muayene ve aralıklı olarak yapılan prostat biyopsileri ile yapılmasına rağmen bu değerlendirmelerin takipteki zamanlamaları hala net değildir (8-16). Aİ yapılan hastalardaki müdahale stratejileri takip protokollerinden anlamlı olarak daha farklılık göstermektedir ve küratif tedaviye geçme kriterlerindeki “ne zaman” ve “hangi kriterle” soruları hala net değildir (9-18). Bazı gruplar PSA takibine göre, bazı gruplar ise biyopsi ile saptanan kanser derecesinde artma ya da biyopsideki kanser oranında artışa göre küratif tedaviye geçme

“Aİ seçen hastalar incelendiğinde tedaviyi kabul etmelerindeki en önemli sebebin küratif tedavilerin yan etkilerini geciktirmek ve bunları olabildiğince yaşamamak olduğu görülmüş olup yine aynı şekilde Aİ’yi reddeden hastalarda ise en önemli gerekçenin hastalardaki küratif tedavisi olmayan hastalığa ilerleme kaygısı olduğu görülmüştür”

kararı vermektedirler (11). Bir diğer tedavi tetikleyici ise rektal tuşede saptanan değişiklik veya işeme semptomlarında kötüleşmedir (18). Ancak burada unutulmaması gereken temel unsur ise tedavi seçiminde hastanın tercihidir (15-18).

Düşük riskli prostat kanserli hastalarda küratif tedavi ile Aİ arasındaki yaşam kalitesini değerlendiren randomize kontrollü uzun dönem çalışma sayısı çok az olmasına rağmen toplum bazlı çalışmalarda takipte sadece 1/10 hastanın Aİ’yi seçtiği görülmektedir (19). Yapılan bir çalışmada yaklaşık 2000 lokalize prostat kanserli hastanın sadece %16’sının aktif izlem kriterlerine uyduğu ve bu hastaların da ancak %9’unun Aİ’yi seçtiği bildirilmiştir (20). Ancak Aİ’yi seçen hastalardaki bir diğer önemli konu da önceden belirlenmiş takip kriterlerine uyumdur. Toplum bazlı çalışmalarda aktif izlemdeki hastaların sadece %39’unun düzenli PSA takiplerini yaptırdığı görülmüştür (21).

“Düşük riskli prostat kanserli hastalarda küratif tedavi ile Aİ arasındaki yaşam kalitesini değerlendiren randomize kontrollü uzun dönem çalışma sayısı çok az olmasına rağmen toplum bazlı çalışmalarda takipte sadece 1/10 hastanın Aİ’yi seçtiği görülmektedir.”

Aİ seçen hastalar incelendiğinde tedaviyi kabul etmelerindeki en önemli sebebin küratif tedavilerin yan etkilerini geciktirmek ve bunları olabildiğince yaşamamak olduğu görülmüş olup yine aynı şekilde Aİ'yi reddeden hastalarda ise en önemli gerekçenin hastalardaki küratif tedavisi olmayan hastalığa ilerleme kaygısı olduğu görülmüştür (22-25). Aİ veya küratif tedavilerin seçimi hastaların yaşam kaliteleri üzerinde değişik ölçüde etki etmektedir. Cerrahi veya radyoterapi, hastalara hastalığın kontrol altında olduğu duygusu verebilir ancak seksüel, üriner ya da barsak fonksiyonlarıyla ilgili kötüleşmelere de neden olabilir. Buna karşın Aİ'deki hastalar bu yan etkileri geciktirerek veya radikal tedaviyi önleyerek fiziksel olarak olumlu etki yapmasına karşın hastalığa karşın etkin bir tedavi almayarak kaygı ve stres bozukluğu yaşayabilmektedirler. Van den Berg'in yapmış olduğu 129 hastalık seri olan PRIAS (Prostat Cancer Research International: Active Surveillance) çalışmasında yaşam kalitesi anketi kullanılmış olup bu çalışmada tanı sonrasında erken dönemde ve 9. ay sonunda daha düşük anksiyete ve stres düzeyleri bulunmuştur. Yüksek skora sahip olan hastalar incelendiğinde bu hastaların nevroitik kişisel özelliklere sahip olduğu ve bu nedenle de daha yüksek anksiyete ve stres bozukluğu gösterdiği düşünülmüştür. Bu hastalar prostat kanseri ile ilgili kötü beklentisi olan hastalar olmayıp; Aİ boyunca daha özel ilgi ve dikkat gösterilmesi gerektiği düşünülmektedir (26,27). Vasarainen ve arkadaşları yine aynı PRIAS çalışmasının Finlandiya kolunda hem başlangıç hem de takip süresince sağlığa ilişkin yaşam kalitesi anketini kullanmış olup genel sağlık yaşam kalitesi değerlendirmesi, erektil fonksiyon ve üriner yakınmalaları genel erkek Fin popülasyonu ile karşılaştırmıştır (28). Tanı sonrası erken dönemde yaşam kalitesinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Şaşırtıcı olarak da mental ve fiziksel kapasitelerinin genel

“Aktif izlem veya izleyerek bekleme protokolünde takip edilen hastalarda küratif tedavinin tüm zararlı etkilerinin daha az görülmesine rağmen bu hastalarda da seksüel disfonksiyon ve stres bozukluğu görülebilmektedir.”

yaşa oranla diğer erkeklerden daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç “sağlıklı görünme” etkisi ya da hasta seçimi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Milan'da 2007 ve 2012 yılları arasında 103 düşük riskli prostat kanseri tanısı olan erkek üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların ilk baştaki ve 10 ay sonrasındaki yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir (29). Ve sonuçlar incelendiğinde olumsuz psikosozyal sonuçların partner yokluğu, yeni kanser tanısı, tanıdan sonra geçen zaman ve düşük mental kapasiteyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar eşliğinde klinisyenlere aktif izleme alınan hastaların takibinde bu konuların yakından incelenip bu konular ışığında hastaların takibinde hastalara gerekli destek verilmesi konusunda tavsiyeler verilmiştir. Yine aynı şekilde bu gibi çalışmalarda hastaların yaşam kalitesini ölçmek için planlanan çalışmaların tasarlanırken bu gibi konuların da göz önünde bulundurulması gerektiği tavsiye edilmektedir (29).

Aktif izlem veya izleyerek bekleme protokolünde takip edilen hastalarda küratif tedavinin tüm zararlı etkilerinin daha az görülmesine rağmen bu hastalarda da seksüel disfonksiyon ve stres bozukluğu görülebilmektedir. Randomize prospektif kontrollü uzun dönem ve çok kapsamlı bir çalışmada küratif tedavi ve izleyerek bekleme grubundaki hastalar incelendiğinde prostatektomi grubunda 5 yıllık sonuçlarda daha fazla erektil disfonksiyon (%80'e karşı %45) ve idrar kaçırma (%49'e karşı %21), fakat daha az üriner obstrüksiyon (%28'e karşı %44) saptanmıştır (30). Barsak fonksiyonları, anksiyete, depresyon, iyilik hali ve tüm yaşam kalitesi değerlendirmeleri ise 5 yılın sonunda benzer oranlarda ölçülmüştür. Ancak 6-8. yıllarda izleyerek bekleme kolunda istatistiksel anlamı olarak anksiyete ve depresyon oranları kötüleşmiştir (31).

Toplum bazlı kontrollü yapılan ve ortalama 12 yıllık takip sürecinde değerlendirilen geniş kapsamlı bir İskandinav çalışmasında radikal prostatektomi yapılan, izleyerek bekleme yapılan hastaların yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir (32). Kendi değerlendirmeleri sonucunda radikal prostatektomi yapılan hastaların %35'inde yüksek yaşam kalitesi skorları, izleyerek bekleme yapılanlarda %34 ve kontrol popülasyonunda ise %45 olarak ortaya çıkmıştır. Anksiyete hem radikal prostatektomi hem de izleyerek bekleme grubunda, kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (%43, %43'e karşı %33). Eretil disfonksiyon oranı ise yine aynı şekilde kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%84, %80'e karşı %46). İdrar kaçırma oranı ise prostatektomi

“Aktif izleme alınan hastalar aynı zamanda yaşam tarzı değişiklikleri yaparak da kendi yaşam kalitelerini ve yaşam kalitesi skorlarını yükseltebilmektedirler.”

grubunda %41, izleyerek bekleme grubunda %11 ve kontrol grubunda ise %3 olarak saptanmıştır.

Aktif izlem yapılan hastalarda erken dönem mental sağlık durumu geç dönem mental sağlık durumundan anlamlı olarak farklılık göstermektedir (28). PRIAS çalışmasında (28) genel yaşam kalitesi, erektil disfonksiyon, üriner fonksiyon, mental sağlık durumları aktif izlem öncesi ve sonrası 1. yılda karşılaştırıldığında ise üriner ve erektil fonksiyonda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ve yine aynı şekilde ne mental ne de fiziksel yaşam kalitesi değerlerinde düşme tespit edilmemiştir. Aslında bu sonuçlardaki bir diğer önemli konu ise her iki mental ve fiziksel sağlık durumları bu hastalarda aynı yaş grubundaki genel Fin toplumundaki erkek popülasyonuna göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Uzun dönem takiplerinde mental sağlık durumu radikal prostatektomi, radyoterapi ve izleyerek bekleme gruplarında farklılık göstermektedir. CaPSURE çalışması yaşam kalitesinde gruplar arasında anlamlı değişiklikler saptandığını göstermiştir (33-36). Erken dönem sonuçları gruplar arası benzerlik göstermesine karşın uzun dönem değerlendirmeler sonucunda ise en iyi mental sağlık durumu radikal prostatektomi yapılan hastalarda tespit edilmiştir. Zaman geçtikçe de bu fark giderek artmaktadır.

Aktif izleme alınan hastalar aynı zamanda yaşam tarzı değişiklikleri yaparak da kendi yaşam kalitelerini ve yaşam kalitesi skorlarını yükseltebilmektedirler (37). Daubenmier ve arkadaşlarının 93 hastanın dahil edildiği çalışmasında 44 hastaya yaşam tarzı değişiklikleri önerilmiş ve geri kalan 49 hastaya ise her zamanki gibi yaşam tarzlarına devam etmiş, durumları incelenmiş ve karşılaştırılmıştır (37). Değişiklik yapılan hastalar düşük yağlı diet, bitkisel beslenme, egzersiz ve stres yönetimi önerilmiştir. Katılımcılar SF-36 ve stres skalası, prostat kanser indeksi, seksüel fonksiyon skalaları doldurarak tedavi başlangıcında ve 1. yılın sonunda tekrar

değerlendirilmişlerdir. İlk yılın sonucunda yaşam tarzı değişikliği yapılan grupta yaşam kalitesi skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Bununla birlikte her iki grupta da daha iyi yaşam tarzı belirlen hastalarda mental ve fiziksel yaşam kalite skorlarının ve seksüel fonksiyonların daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Son zamanlarda Acar ve arkadaşlarının yapmış olduğu 144 hastanın dahil edildiği ve minimum 1 yıl takip süreli olan çalışmada düşük riskli prostat kanseri tanısı ile braki-terapi, robotik radikal prostatektomi ve aktif izlem yapılan hastaların yaşam kaliteleri incelenmiştir. Bu çalışmaya 65 robotik radikal prostatektomi yapılan, 29 brakiterapi yapılan ve 50 aktif izleme alınan hasta dahil

edilmiştir (38). Her hastaya başlangıç zamanında ve 1. yılın sonunda EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-Prostat Modül (PR) 25, IIEF-15 ve ICIQ-SF formları doldurulmuştur. Takip sürelerinin sonucunda brakiterapi uygulanan grupta işeme parametrelerinde, idrar kaçırılmalarında, seksüel fonksiyonlarda ve erektil fonksiyon değerlendirmelerinde anlamlı olarak daha kötü yaşam kalite skorları elde edilmiştir. Robotik radikal prostatektomi yapılan grupta ise seksüel fonksiyon, idrar kaçırma ve erektil fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir etkilenme gözlenmiştir. Seksüel fonksiyondaki azalma robotik radikal prostatektomi grubunda %71, brakiterapi grubunda ise %59 olarak saptanmıştır. Aktif izlem grubundaki oran ise %30 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte genel yaşam

kalitesi değerlendirmesi sonucunda takip süresi boyunca ne robotik radikal prostatektomi, ne brakiterapi ne de aktif izlem grubunda anlamlı bir yaşam kalitesi skor düşüklüğü saptanmamıştır.

Sonuç olarak düşük riskli lokalize prostat kanserinde Aİ, aktif tedavi sonucunda gerçekleşebilecek komplikasyonları ertelemek için hastalar tarafından tercih edilebilir. Bu hastaların çoğu yüksek yaşam kalite skorlarına sahiptir. Hastanın eğitim durumu, mental sağlığı, partner yokluğu gibi faktörler Aİ süresince yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Aİ süresince yaşam kalitesinde oluşabilecek olumlu veya olumsuz değişiklikler için prediktif faktörleri araştıran yüksek kalitede çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61(6): 1079–92.
- Vickers AJ, Roobol MJ, Lilja H. Screening for prostate cancer: early detection or overdiagnosis? *Ann Rev Med* 2011;63:161–70.
- Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2141–2149.
- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):975–80.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293(17):2095–101.
- Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994;330(4):242–8.
- Schroder FH. Stratifying risk—the U.S. Preventive Services Task Force and prostate-cancer screening. *N Engl J Med*. 2011;365(21):1953–5.
- 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;59:61–71.
- Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*. 2007;178(6):2359–64; discussion 2364–2365.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8165–9.
- van As NJ, Norman AR, Thomas K, et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol*. 2008;54(6):1297–305.
- Dall’Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008;112(12):2664–70.
- Warlick C, Trock BJ, Landis P, et al. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):355–7.
- Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, et al. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. *J Urol*. 2004;171(4):1520–4.
- Soloway MS, Soloway CT, Williams S, et al. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int*. 2008;101(2):165–9.
- Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2005;95(7):956–60.
- Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. *Eur Urol*. 2007;51(5):1244–50; discussion 1251.
- Ercole B, Marietti SR, Fine J, et al. Outcomes following active surveillance of men with localized prostate cancer diagnosed in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2008;180(4):6–1339; discussion 1340–1341.
- Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2003;170(5):1804–7.
- Barocas DA, Cowan JE, Smith JA, Jr., et al. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *J Urol*. 2008;180(4):1330–1334; discussion 1334–5.
- Yeboa DN, Guzzo T, Mitra N, et al. Prostate-specific antigen surveillance among men with clinically localized prostate cancer who do not receive initial treatment. *Urology*. 2011;78(5):1107–13.
- Xu J, Dailey RK, Egly S, et al. Men’s perspectives on selecting their prostate cancer treatment. *J Natl Med Assoc* 2011; 103:468–78.
- Van den Bergh RC, van Vugt HA, Korfage IJ, et al. Disease insight and treatment perception of men on active surveillance for early prostate cancer. *BJU Int* 2010; 105:322–8.
- Van Vugt HA, Roobol MJ, van der Poel HG, et al. Selecting men diagnosed with prostate cancer for active surveillance using a risk calculator: a prospective impact study. *BJU Int* 2012;110(2):180–7.
- Steginga SK, Turner E, Donovan J. The decision-related psychosocial concerns of men with localised prostate cancer: targets for intervention and research. *World J Urol* 2008; 26:469–74.
- Van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009; 115:3868–78.
- Van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Do anxiety and distress increase during active surveillance for low risk prostate cancer? *J Urol* 2010; 183:86–1791.
- Vasarainen H, Lokman U, Ruutu M, et al. Prostate cancer active surveillance and health-related quality of life: results of the Finnish arm of the prospective trial. *BJU Int*. 2012;109(11):1614–9.
- Bellardita L, Rancati T, Alvisi MF, Villani D, Magnani T, Marengi C, Nicolai N, Procopio G, Villa S, Salvioni R, Valdagni R. Predictors of health-related quality of life and adjustment to prostate cancer during active surveillance. *Eur Urol*. 2013 Jul;64(1):30–6.
- Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002;347(11): 790–6.
- Johansson E, Bill–Axelson A, Holmberg L, et al. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the randomized Scandinavian Prostate Cancer Group study number 4 (SPCG-4) clinical trial. *Eur Urol*. 2009;55(2):422–30.

32. Johansson E, Steineck G, Holmberg L, et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):891–9.
33. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, et al. The CaPSURE database: a methodology for clinical practice and research in prostate cancer. CaPSURE Research Panel. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology.* 1996;48(5):773–7.
34. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, et al. Measurement of health-related quality of life in men with prostate cancer: the CaPSURE database. *Qual Life Res.* 1997;6(5):385–92.
35. 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(4):1393–401.
36. Litwin MS, Lubeck DP, Spitalny GM, et al. Mental health in men treated for early stage prostate carcinoma: a posttreatment, longitudinal quality of life analysis from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer.* 2002;95(1):54–60.
37. Daubenmier JJ, Weidner G, Marlin R, Crutchfield L, Dunn-Emke S, Chi C, Gao B, Carroll P, Ornish D. Lifestyle and health-related quality of life of men with prostate cancer managed with active surveillance. *Urology.* 2006 Jan;67(1):125-30.
38. Acar C, Schoffemeer CC, Tillier C, de Blok W, van Muilekom E, van der Poel HG. Quality of life in patients with low-risk prostate cancer. A comparative retrospective study: brachytherapy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus active surveillance. *J Endourol.* 2014 Jan;28(1):117-24.