

METASTATİK PROSTAT KANSER'Lİ HASTALARDA HORMONAL TEDAVİNİN SONUÇLARIYLA YAŞ, PSA VE GLEASON SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ

RELATIONSHIP BETWEEN AGE, PSA, GLEASON SCORE AND THE RESULT OF HORMONAL THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC PROSTATE CANCER

ÇAKAN, M., TOKUÇOĞLU, H., KARAOĞLAN, Ü., BOZKIRLI, İ.

ÖZET

Bu çalışmada hormona rezistan metastatik prostat kanserli (Pca) hastalarda progresyon için geçen süre ile yaş, tedavi öncesi PSA değeri ve Gleason toplam skoru arasındaki ilişki incelenmiştir.

Evre D2 Pca tanısı nedeniyle bilateral orşiektomi + Flutamid tedavisi alan ve takip süresi içerisinde progresyon saptanan 21 yeni hasta çalışma grubu olarak seçilmiştir. Hastaların tümünden tedavi öncesi PSA ve tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri istenmiştir. Hastalardan elde edilen patolojiler aynı patalog tarafından değerlendirilerek Gleason sistemine göre gradelendirilmiştir.

70 yaşın altında olan 12 hastada hastalık progresyonsuz geçen süre 22.3 ± 2.1 ay, 70 yaş ve üzerindeki 9 hastada 20.8 ± 1.9 ay olarak tespit edilmiştir ($p > 0.05$). Ortalama hastalık progresyonsuz geçen süre, tedavi öncesi PSA değeri 4-10 ng/ml olan 1 hastada 30.4 ay; 10-20 ng/ml olan 1 hastada 29.1 ay; 20-30 ng/ml olan 5 hastada 27.1 ± 1.6 ay, ≥ 30 ng/ml olan 4 hastada 18.6 ± 1.4 ay bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu süre Gleason toplam skoru < 7 olan 3 hastada 24.1 ± 1.4 ay; skoru ≥ 7 olan 18 hastada ise 15.3 ± 1.8 ay bulunmuştur ($p < 0.05$).

Bu çalışmamızda, Evre D2 Pca'lı hastalarda hasta yaşının progresyon için bir risk faktörü oluşturmadığı; ancak, tedavi öncesi PSA değeri yüksek (özellikle ≥ 30 ng/ml) ve toplam Gleason skoru ≥ 7 hastalarda progresyon için geçen sürenin diğer hastalara göre anlamlı derecede daha kısa olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

ABSTRACT

In this study, the relationship between the time to treatment failure, age and PSA value before treatment and Gleason sum score is analyzed among the hormone resistant metastatic prostate cancer patients.

21 new patients who have received bilateral orchiectomy + Flutamide therapy due to stage D2 Pca and have shown progression during the treatment were chosen as the subjects. They have all wanted PSA and body bone scintigraphy before treatment. The specimens taken from these patients were evaluated by the same pathologist and graded according to Gleason grade system.

Mean time to treatment failure was 22.3 ± 2.1 months in 12 patients whose age was < 70 and 20.8 ± 1.9 months in 9 patients whose age ≥ 70 ($p > 0.05$). This time was 30.4 months in 1 patient whose pretreatment PSA value was 4-10 ng/ml; 29.1 months in 1 patient whose PSA was 10-20 ng/ml; 27.1 ± 1.6 months in 5 patients whose PSA were 20 - 30 ng/ml and 18.6 ± 1.4 months in 14 patients whose PSA were ≥ 30 ng/ml ($p < 0.001$). Mean time to treatment failure was 24.1 ± 1.4 months in 3 patients whose Gleason sum score was < 7 and 15.3 ± 1.8 months in 18 patients whose score was ≥ 7 ($p < 0.05$).

In this study we established that in stage D2 Pca patients, age is not a risk factor for progression; but, in patients whose pretreatment PSA value was high (especially ≥ 30 ng/ml) and whose Gleason sum score was ≥ 7 , time to treatment failure is statically significantly lower than the other group ($p < 0.05$).

ANAHTAR KELİMELER: Metastatik Prostat Kanseri, Hormonal Tedavi, Progresyon

KEY WORDS: Metastatic Prostate Cancer, Hormonal Therapy, Progression

Geriye geliş tarihi: 24.10.1998

Yayına kabul tarihi: 12.08.1999

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı/ANKARA

GİRİŞ

Metastatik Pca'lı hastalara uygulanan çeşitli tedavilerin ana prensibi androjen düzeyinin düşürülmesidir. Burada hastanın tedaviye vereceği cevabın önceden tespit edilmesi önemlidir. Zira hem hastanın prognozu hakkında bilgi sahibi olunacak; hem de gereken hastalara adjuvan kemoterapi uygulanabilecektir¹. Bu hastalarda yaş, tümör kitlesi, stage, histolojik differansiasyon, nükleer DNA analizi, PSA gibi çeşitli tümör belirleyicileri tedaviye verilen cevabı önceden belirleyebilmek açısından başlıca önemli faktörler arasında sayılmaktadır^{2,3,4,5}.

Bu çalışmamızda orşiektomi + Flutamid tedavisi uyguladığımız ve takip süresi içerisinde progresyon saptanan evre D2 Pca'lı hastalarda yaş, tedavi öncesi PSA değeri ve toplam Gleason skoru değerleri ile progresyon için geçen zaman arasındaki ilişki incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmamızda hasta grubu olarak Kasım 1988-Nisan 1993 tarihleri arasında kliniğimizde evre D2 Pca tanısı konulan ve takip süresi içerisinde progresyon saptanan 21 yeni hasta seçilmiştir. Hastaların rutin ürolojik muayene ve tetkikleri dışında her hastaya PSA ve Tc-99m ile tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri yapılmıştır. PSA ölçümü GÜTF Biokimya laboratuvarında Hybritech-Tandem Immunoassey yöntemi ile yapılmış ve 4 ng/ml değeri üst sınır olarak kabul edilmiştir. Tümörler TNM sistemine göre evrelendirilmişlerdir. Hastaların tümü infravezikal obstrüktif bulgular bulunması nedeniyle transüretal rezeksiyon (TUR) uygulanmış kişilerdir. Elde edilen doku örnekleri GÜTF Patoloji ABD' da aynı patolog tarafından değerlendirilmiş ve Gleason sistemine göre grade'lemesi yapılmıştır. Toplam Gleason skoru 2-4 olanlar düşük, 5-7 olanlar orta, 8-10 olanlar yüksek grade'li olarak kabul edilmiştir⁶.

Tedavi olarak hastaların tümüne bilateral orşiektomi ve daha sonra 300 mg/gün Flutamide tedavisi uygulanmıştır. Progresyon saptanmayan hastaların ilk yıl 3 ayda, ikinci yıl 6 ayda, sonraki yıllar yılda bir kez kontrolleri yapılmıştır.

Kontrollerde her hastanın rutin muayene ve tetkikleri dışında Tc-99m ile tüm vücut kemik sintigrafisi çekirilmiştir. Progresyon için EORTC kriterleri kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmede her parametre için etki ve önem düzeylerinin belirlenmesi amacıyla en küçük kareler analizi uygulanmıştır.

SONUÇLAR

Hastaların yaş ortalaması 68.72 (55-89) bulunmuştur. 21 hastadan 12'si 70 yaşın altında; 9'u 70 yaş ve üzerinde bulunmuştur. Hasta grubunun ortalama hastalık - progresyonsuz geçen süresi 21.7±1.9 ay olarak saptanmıştır. Bu süre 70 yaş altı hasta grubunda 22.3±2.1 ay; 70 yaş ve üzerindeki hasta grubunda ise 20.8±1.7 ay bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 1).

Yaş	n	Ort. Progresyonsuz Geçen Süre (ay)
<70	12	22.3 ± 2.1
≥70	9	20.8 ± 1.7
Toplam	21	p > 0.05

Tablo 1: Yaş ile Hastalık-Progresyonsuz Geçen Süre Arasındaki İlişki

21 hastanın 1'inde (%4.76) PSA değeri 4-10 ng/ml; 1'inde (%4.76) 10-20ng/ml, 5'inde (%23.81) 20-30ng/ml; 14'ünde (%66.67) 30 ng/ml'nin üzerinde bulunmuş olup ortalama hastalık-progresyonsuz geçen süre sırasıyla 30.4, 29.1, 27.1±1.6 ve 18.6 ±1.4 ay bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 2).

PSA (ng / ml)	n	Ort. Progresyonsuz Geçen Süre (ay).
4 -10	1*	30.4
10-20	1*	29.1
20 -30	5	27.1 ± 1.6
≥30	14	18.6 ± 1.4
Toplam	21	P < 0.001

Tablo 2: PSA ile Hastalık-Progresyonsuz Geçen Süre Arasındaki İlişki

* Grupdaki denek sayısı bir olduğu için analiz dışı tutulmuştur.

Çalışma grubuna aldığımız 21 hastanın 3'ünde (%14.28) Gleason toplam skoru 7'nin altında; 18'inde (%85.71) 7 ve üzerinde bulunmuştur. Ortalama hastalık-progresyonsuz geçen süre top-

lam skoru 7'nin altında olan hasta grubunda 24.1 ± 1.4 ; diğer grupta 15.3 ± 1.8 ay bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Gleason Skoru	n	Ort. Progresyonsuz Geçen Süre (ay)
<7	3	24.1 ± 1.4
≥ 7	18	15.3 ± 1.8
Toplam	21	$p < 0.05$

Tablo 3 : Toplam Gleason Skoru ile Ortalama Hastalık Progresyonsuz Geçen Süre Arasındaki İlişki

TARTIŞMA

Metastatik Pca'lı hastaların tedavisinde kullanılan 3 nonsteroidal antiandrojen mevcuttur: Nilutamid (Anandron), Bicalutamid (Casodex) ve Flutamid (Eulexin). Nilutamid monoterapide, Bicalutamid kombine veya monoterapide önerilmektedir. Bicalutamid lokal ilerlemiş (T3 T4 NX M0) hastalarda orşiektomi kadar etkili iken metastatik Pca'lı hastalarda yüksek dozlarda dahi orşiektomiden daha az etkilidir^{7,8,9,10}.

Flutamid uzun yıllardan beri metastatik Pca'lı hastaların mono veya kombine tedavisinde kullanılmaktadır^{7,8}. Yapılan çalışmalarda metastatik Pca'lı hastalarda sadece Flutamid tedavisi ile Flutamid'li kombinasyonlarla sağlanan maksimum androjen blokajı arasında 2 yıllık takipte progresyon için geçen zaman ve yaşam süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır¹¹. Ancak bu tedavilere rağmen yüksek oranda başarısızlık da sözkonusudur. Bu hastaları belirleyebilmek için bir kısmını yukarıda belirttiğimiz birçok prognostik faktör üzerinde durulmaktadır.

Yaşla ilgili yapılan bazı çalışmalarda aynı stage ve grade'de tümörü mevcut genç hastalarda progresyon için geçen zamanın daha uzun olduğunu belirtilirken^{12,13}, bazı çalışmalarda ise buna zıt görüşler bildirilmekte^{14,15} ve bu duruma ilerleyen yaşa bağlı olarak azalan immün direncin katkısının olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise 70 yaş altındaki hastalar ile 70 yaş ve üzerindeki hasta grubuna ait progresyon için geçen ortalama süre değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

PSA klinik kullanıma girdiği 1986'dan beri Pca'nın tanı ve takibi için bilinen en iyi tümör belirleyici olarak kabul edilmektedir¹⁶. Hudson ve ark. yaptıkları çalışmada hormonal tedavi uygulanan Pca'lı hastalarda tedavi öncesi PSA değeri yükseldikçe progresyon için geçen sürenin kısaldığı ve prognozun kötüleştiğini belirtmektedir¹⁶. Bizim çalışmamızda hastaların %98.07'sinde tedavi öncesi PSA değeri yüksek bulunmuş olup PSA değeri yükseldikçe (özellikle 30 ng/ml'nin üzerinde) progresyon için geçen sürenin diğer hastalardan daha kısa olduğu tespit edilmiştir. Matzkin ve ark. yaptıkları çalışmada evre D2 Pca'lı hastalarda tedavi öncesi PSA değerinden ziyade tedavi sonrası PSA değerindeki düşüş yüzdesinin daha önemli olduğunu belirtmiştir¹⁷. Miller ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçlarında bu görüşü doğrular niteliktedir¹⁸.

Evre D2 Pca'lı hastalarda üzerinde en çok durulan prognostik faktörlerden biriside tümörün differansiasyonudur. Yapılan çeşitli çalışmalar neticesinde iyi differansiye tümörlerde lenf nodu ve kemik metastazının daha geç geliştiği ve prognoz az veya orta differansiye tümörlerden daha iyi olduğu bildirilmektedir^{19,20,21,22}. Pca'lı hastalarda differansiasyonu göstermede en sık kullanılan yöntemlerden biride Gleason skorlama sistemidir⁵. Goodman ve ark. Gleason toplam skoru 5-6 olan hastalarda prognoz skoru 7 ve üzerinde olanlardan daha iyi olduğunu belirtmişlerdir². Beanson ve ark. Gleason toplam skoru 2-4 olan hastaların uniform olarak 5-10 yıl arası hiç hastalık belirtisi olmaksızın yaşarken skoru 8-10 olan hastaların yaklaşık 3 ay içerisinde eksitus olduğu bildirilmiştir²³. Ancak aynı yazıda düşük skorun her zaman iyi prognozu garanti etmediği; nitekim toplam skoru 2 olan 7 hastada 13 yıl içerisinde progresyon saptandığı ve bu hastaların tümünün sonraki 4 yıl içerisinde eksitus olduğu belirtilmektedir. Oesterling ve ark. Gleason toplam skoru 5 olan hastalardan sadece %4'ünde lenf metastazı saptanırken skoru yüksek hastalarda bu oranın %40 olduğu belirtilmektedir²⁴. Bizim çalışmamızda Gleason toplam skoru 7'nin altında olan hastalarda progresyon için geçen sürenin skoru 7 ve üzerinde olan hastalardan anlamlı derecede daha uzun olduğu tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Sonuç olarak metastatik Pca'lı hastalardan tedavi öncesi PSA değeri 30 ng/ml ve üzerinde; Gleason toplam skoru 7 ve üzerinde olanlar için yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerektiği; ayrıca, bu hastalarda tedaviye cevap açısından risk taşıyan subgrupları tespit etmeyi amaçlayan çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Eisenberger M.A. and Nelson W.G.: How much can we rely upon the level of PSA or an endpoint for evolution of clinical trials? A word of caution. *J. Natl. Cancer Inst.*; 88 :779, 1996.
- Goodman C.M., Bustil A. and Chisholm G.D.: Age and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br. J. Urol.*, 62 : 576, 1988.
- Umbas R., Schalken J.A., Aalders Twet al.: Expression of the cellular adhesion molecule. E-Cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res.*, 52 : 5104, 1992.
- Beynon L.L., Busstul A., Newsam J.E. et al.: Incidental carcinoma of prostate : Selection for deferred treatment. *Br. J. Urol.*, 55 ;733, 1983.
- Zetterberg A. and Aposti P.C.: Prognostic significance of nuclear DNA levels in prostatic carcinoma. *Scand J. Urol Nephrol (Sup)*, 55;53, 1980.
- Catalona W.J., Scott W.W.: Carcinoma of the prostate. In: MF Camp(Ed) *Urology*, 5th ed WBS Saunders Co; Philadelphia pp; 1463, 1986.
- Solway M.S., Matzkin H.: Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. *Cancer*, 71; 1083, 1993.
- Boccon-Gibod L.: Nonsteroidal antiandrogen monotherapy of metastatic cancer of the prostate. *Eur. Urol.*, 2; 77, 1993.
- Chodak G., Sharifi R., Kasimis B., Block N.C., Macramalla E., Kennealey G.T.: Single-agent therapy with bicalutamide: A comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology*, 46; 849, 1995.
- Soloway M.S., Schellhammer P.F., Smith J.A., Chodak G.W., Kennealey G.T.: Bicalutamide in the treatment of advanced prostatic carcinoma A phase 2 multicenter trial. *Urology*, 47; 33, 1996.
- Pavone Macaluso M.: Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. In therm report of an Italian multicenter randomized study. 23rd congress SIU, Sydney, p170 abstr. 354, 1994.
- Jhonson D.E., Lanieri J.P., Jr and Ayala A. G.: Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. *J.Surg. Oncol.*, 4; 207, 1972.
- Byar D.P. and Mostofi F.K.: Cancer of the prostate in men less than 50 years of age: an analysis of 51 cases. *J. Urol.*, 102; 726, 1969.
- Tjaden H.B., Culp D.A. and Flocks R.H.: Clinical adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age. *J. Urol.*, 93; 618, 1965.
- Byar D.P. and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group.: Survival of patients with incidentally found microscopic cancer of the prostate: results of a clinical trial of conservative treatment. *J.Urol.*, 108; 908, 1972.
- Hudson M.A., Bahson R.R., Catalona W.J.: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J.Urol.*, 142; 1011, 1989.
- Matzkin H., Eber P., Todd B., Van der Zwaag R. and Soloway M.S.: Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer*, 70; 956, 1992.
- Miller J.L., Ahmann P.R., Drach G.W., Emerson S.S. and Battacini M.R.: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J. Urol.*, 147; 956, 1992.
- Handley R., Carr T.W., Travis C.D., Powell P. H., Hall R.R.: Deferred treatment for prostate cancer. *Br. J. Urol.*, 62; 249, 1988.
- Jonathon I.E., Galina P., Patrick C.W.: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*, June 1, Vol 17; 11, 1993.
- Dejter S.W., Ahmed J.R. and Cunningham R.E.: Flowcystometric measurement of cellular DNA on paraffin embedded human prostatic cancer tissue relationship to Gleason grade, stage and survival. *J. Urol.*, part 2, 137; 192 A, abstract 353, 1987.
- William A. N., Mary N., Fovad K.H.: Nuclear DNA analysis of prostate tissues: correlation with stage and grade of tumour. *Urol. Int.*, 44; 41, 1989.
- Benson M.C., Kaplan S.A. and Olsson C.A.: Prostate cancer in man less than 45 years old Influence of stage, grade and therapy. *J.Urol.*, 137; 888, 1989.
- Oesterling J.E., Brendler C.B., Epstein J.I. et al.: Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 138; 92, 1987.