

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ NEDENİYLE, MAKSİMAL ANDROJEN BLOKAJİ UYGULANAN HASTALARDA TRANSÜRETRAL PROSTAT REZEKSİYONUNUN (TURP) PROGRESYON ZAMANINA ETKİSİ
EFFECT OF TRANSURETHRAL RESECTION OF PROSTATE (TURP) ON PROGRESSION TIME IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER RECEIVING MAXIMUM ANDROGEN BLOCKADE

Murat KOŞAN, Sertaç YAZICI, Öztuğ ADSAN, Onur KAYGISIZ, Gürdal İNAL, Mesut ÇETİNKAYA
 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Thirty-thirty five percent of prostate cancer (PCA) patients present with advanced or metastatic stage at the time of diagnosis. One of the frequent surgical procedures applied to patients with prostate cancer, who present with serious lower urinary system findings, is transurethral prostate resection (TURP) with the purpose of removing the obstruction. Finding tumoral cells in venous system after this surgery had caused questioning of the possible effects of TURP on the invasion and progression of PCA. Herein, we investigated the effect of TURP on progression in patients with advanced prostate cancer.

Materials and Methods: Between July 1997 and June 2003, 59 patients with advanced prostate cancer who showed progression were included in this study. 41 of them had undergone TURP and received maximum androgen blockade (MAB) while 18 of them had only received MAB. Progression criteria were accepted as increase in serum prostate specific antigen (PSA) levels on 3 subsequent measurements, increase in number of metastases on bone sintigraphy, growth in visceral masses and worsening of symptoms. Two groups were compared in accordance to mean age, PSA levels, Gleason scores and progression times. For statistical analysis, Student's t test was used and p values <0.05 were considered statistically significant.

Results: In 41 patients who had undergone TURP and received MAB mean age was 71.4±6.1 years, mean PSA level was 58.2±44.9 ng/ml, mean Gleason score was 7.5±1.8 and the meantime to progression was found as 19.43±10.9 months while in patients who only received MAB, mean age, mean PSA level mean Gleason score and meantime to progression were found as 72.55±8.4 years, 78.9±44.8 ng/ml, 6.4±2.1 and 14.7±10.5 months, respectively. Statistically no significant difference was found in mean age, PSA levels, Gleason scores between the two groups (p=0.549, p=0.112 and p=0.08 respectively). The average follow-up period in TURP+MAB group was 52.15±29.8 months, and 49.32±25.7 months in only MAB group; and no statistically significant differences were found between these periods. Periods till progression were found to be 19.43±10.9 and 14.7±10.5 months, respectively for first and second groups. We found that there was not a statistically significant difference in terms of progression time between patients that only MAB was applied, and patients that MAB+TURP was applied (p=0.127). All the patients were regularly followed monthly with androgen withdrawal after progression, and they were included in either antiandrogene change (27 patients; 45.76%) and/or chemotherapy (5 patients; 8.47%) protocols.

Conclusion: In our retrospective study, TURP had no effect on cancer progression in patients with advanced prostate cancer. So, in patients with severe lower urinary tract symptoms, TURP can be considered to relieve these symptoms rapidly.

Key words: Transurethral resection, prostate cancer, progression

ÖZET

Prostat kanserli hastaların %30-35'i ileri evre veya metastatik evrede ve bunların bir kısmı da ciddi alt üriner sistem şikayetleri ile başvurmaktadır. Bu çalışmada, semptomatik ileri evre prostat kanserli hastalara uygulanabilecek transüretal prostat rezeksiyonunun (TURP), kanser seyrine etkisinin olup olmadığını retrospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Temmuz 1997- Haziran 2003 tarihleri arasında, ilerleme gözlenmiş 59 ileri evre prostat kanserli hasta çalışmaya alındı. Hastaların 41'i TURP operasyonu geçirmiş, 18'i yalnızca maksimal androjen blokajı (MAB) almıştır. Progresyon kriterleri; PSA'da 3 kez %50'den fazla artma, kemik sintigrafisinde metastazlarda artma, kitlerde büyüme, semptomlarda artma olarak kabul edildi. Her iki grup, PSA düzeyleri, yaş ortalamaları, Gleason skorları ve progresyon süreleri yönünden karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz olarak Student's t testi kullanıldı ve p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Dergiye Geliş Tarihi: 28.06.2005

Yayına Kabul Tarihi: 11.10.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ VE TURP SONRASI PROGRESYON (Advanced Prostate Cancer and Progression after TURP)

MAB+TURP uygulanmış olan 41 hastanın yaş ortalaması 71.4 ± 6.1 yıl, PSA düzeyleri ortalaması 58.2 ± 44.9 ng/ml, Gleason skor ortalaması 7.5 ± 1.8 ve progresyon sürelerinin ortalaması 19.43 ± 10.9 ay bulundu. Yalnız MAB uygulanan grubun yaş ortalaması 72.5 ± 8.4 yıl, serum PSA düzeyleri 78.9 ± 44.8 ng/ml, Gleason skorlarının ortalaması 6.4 ± 2.1 , progresyona kadar geçen sürelerin ortalaması ise 14.7 ± 10.5 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş, PSA düzeyleri, Gleason skorları ve progresyona kadar geçen süreler açısından istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0.549$, $p=0.112$, $p=0.08$ ve $p=0.127$).

Retrospektif çalışmamıza göre, ileri evre prostat kanseri bulunan hastalarda, TURP'nun kanser progresyon zamanına etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ciddi alt üriner sistem semptomları ile başvuran hastalara, semptomların hızla düzeltilmesi nedeniyle TURP önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Transüretral rezeksiyon, prostat kanseri, progresyon

GİRİŞ

Gelişmiş ülkelerdeki erkek popülasyonunda ikinci sıklıkta görülmekte olan prostat kanserinin yeni tanı konulduğunda %30-35'i lokal ileri veya metastatik evrede olmaktadır^{1,2}. İleri evre prostat kanserinde (PCA) primer tedavi, hormonal temellere dayanır. Palyatif bir tedavi yöntemi olan hormonal tedavi yöntemlerinden hangisi kullanılırsa kullanılsın, ortalama progresyon zamanı 18-24 ay, ortalama sağkalım 30-36 ay olarak bildirilmiştir³.

Zaman zaman ciddi alt üriner sistem semptomlarıyla başvuran prostat kanserli hastalara, sık uygulanan cerrahi prosedürlerden biri, obstrüksiyonu gidermek amacıyla uygulanan transüretral prostat rezeksiyonudur (TURP).

Cerrahi sonrası, periferik venöz sistemde tümör hücrelerinin tespiti, TURP'nin PCA yayılımı ve progresyonu üzerine olası etkilerini gündeme getirmiştir^{4,5}. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış olup, bir kısmı prognoz üzerine TURP'nin olumsuz etkisi olduğunu ortaya koymuştur⁶⁻⁸. Fakat yapılan başka çalışmalarda, bunun tersi sonuçlar elde edilmiştir⁹⁻¹¹.

Biz de kliniğimizde takip altında bulunan PCA'lı hastalardan, ileri evrede olup, progresyon gözlenmiş olanlar arasında, maksimum androjen blokajı (MAB) ve TURP uygulananlarla, yalnız maksimum androjen blokajı uygulananları progresyon zamanı yönünden retrospektif olarak karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, kliniğimizde Temmuz 1997-Haziran 2003 tarihleri arasında izlenmekte olan, ileri evre PCA'lı hastalardan, progresyon gözlenmiş olan 59 hasta alındı.

Bu hastalardan 41 tanesi uygulanan MAB'nın yanısıra TURP ameliyatı geçirdi. 18 hastaya yalnızca MAB (LHRH analogu veya iki taraflı orşiektomi ve antiandrojenlerden oluşan) uygulandı.

Tüm hastalar, tedavi öncesi veya ameliyat öncesi rutin hematolojik, biyokimyasal testlerin yanısıra akciğer grafisi, parmakla rektal muayene (DRE), total PSA (Prostat Spesifik Antijen) ve serbest PSA, transrektal ultrasonografi (TRUS), semptom skoru (IPSS), üroflowmetri ve iğne biyopsileri ile değerlendirildi. Gereğinde yapılan tüm vücut kemik sintigrafileri ile evrelendirilmesi tamamlanan ileri evre PCA'lı hastalar ya direkt MAB yada ciddi alt üriner sistem obstrüksiyonu semptomları veya zorunlu üretral kateterizasyonu nedeniyle TURP+MAB uygulanarak takibe alındı.

Ciddi alt üriner sistem obstrüksiyonu olanlarda TURP endikasyonu, glob vezikale varlığı nedeniyle daimi kateterizasyon zorunluluğunun doğması, IPSS>20, üroflowmetride maksimum akım hızının <10 ml/sn olması ve obstrüktif üropatinin tespit edilmesiyle kondu.

Alınan iğne biyopsileri ile PCA teşhis edilen hastalar Gleason grade sistemine göre derecelendirilip¹², TNM sistemine göre evrelendirildi (UICC; International Union Against Cancer, 1997).

Hastaların takibinde üçer aylık aralarla yapılan DRE, PSA, rutin biyokimyasal ve hematolojik testler ve akciğer grafisi kullanıldı. Tüm vücut kemik sintigrafisi altı aylık aralarla yapıldı.

Hastalarda progresyon kriterleri; PSA'da 3 kez %50'den fazla artış, kemik sintigrafisinde bululma, kitlede büyüme ve semptomlarda artma olarak kabul edildi.

Takibimiz altındaki ileri evre PCA'lı, progresyon göstermiş 59 hasta, 41 adet MAB+TURP ve 18 adet MAB uygulanan hastadan oluşan iki gruba ayrılarak, yaş ortalamaları, PSA düzeyleri, Gleason skorları ve progresyon süreleri yönünden karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz olarak Student's *t*

testi kullanıldı ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İleri evre PCA tespit edilerek tedavi altına alınan 59 hastadan MAB+TURP uygulanan 41 (% 69.49) hasta ve yalnızca MAB uygulanan 18 (% 30.51) hastadan oluşan iki gruba ait yaş, total PSA düzeyleri ve Gleason skorları tablo 1'de gösterilmektedir. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

	GRUP I MAB+TURP	GRUP II Yalnız MAB	p değeri
Yaş ortalaması	71.4±6.1	72.5±8.4	p=0.549
Serum tPSA oranı (ng/ml)	58.2±44.9	78.9±44.8	p=0.112
Gleason skoru	7.5±1.8	6.4±2.1	p=0.08

Tablo 1. MAB+TURP uygulanan ve yalnız MAB uygulanan ileri evre PCA'lı iki grup hastaya ait veriler. Tablodaki veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. (Student's t testi, $p < 0.05$)

Takip altındaki hastalarımızdan, progresyon gösterip TURP+MAB uygulanan 41 hastanın ortalama takip süresi 52.15 ± 29.8 ay, yalnızca MAB uygulanan 18 hastanın 49.32 ± 25.7 ay bulundu ve bu süreler arasında istatistiksel fark tespit edilmedi. Progresyona kadar geçen süreler birinci ve ikinci gruplar için sırasıyla, 19.43 ± 10.9 ve 14.7 ± 10.5 ay olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.127$). Progresyon gözlenen hastalardan 4 tanesi (%6.7) PCA dışı nedenlerle olmak üzere, 23 tanesi (%38.9) çeşitli zamanlarda kaybedilmiştir.

Progresyon sonrası tüm hastalar androjen çekilmesi yapılarak aylık takiplere alınmış ve takip sürelerine göre de antiandrojen değişimi (27 hasta; %45.76) ve/veya kemoterapi (5 hasta; %8.47) protokollerinden birine alınmıştır. Metastatik hastalığın seyrine göre, kalsiyum metabolizmasına yönelik çeşitli medikal tedavilerin yanı sıra, palyatif radyoterapi protokolleri (18 hasta; %30.5) tedaviye eklenmiştir.

TARTIŞMA

Prostat kanserinin yaygın bir tümör oluşu ve geliştirilmekte olan tanı yöntemlerine rağmen, ileri evrede başvuran hastaların hala önemli bir sayıyı

oluşturması, bu grup hastalara uygulanan tedavi yöntemlerini gündemde tutmaktadır. Özellikle progresyon geliştikten sonra uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısı sınırlı kalmakta, yaşam sürelerinde yeterli uzama sağlanamamaktadır. Teşhis öncesinde ve sonrasında, PCA'lı hastalara, tedaviye yönelik uygulamaların (başta TURP ve iğne biyopsileri olmak üzere) progresyon ve yaşam süresine olan etkisi çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır.

Transüretral rezeksiyonun, vasküler ve lenfatik sistemde oluşturduğu defektin, tümör hücrelerinin mekanik intravazasyonuna neden olduğu ve bu hücrelerin dolaşımında gözlemlendiği 1961 yılında Jonasson ve ark. tarafından bildirilmiştir⁴. Tümör manipülasyonu sonucu periferik kan dolaşımında kanser hücrelerinin tespitinin yapıldığı başka çalışmalar bunu desteklemiştir^{13,14}.

İlk kez McGovan tarafından TURP ile tanı konulan evre B ve C PCA'lı hastalarda yaşam sürelerinde azalma ortaya konmuştur⁵. Hanks ve arkadaşları, TURP uygulanan yüksek evre ve kötü diferansiye tümörlerde, biyopsi ile tanı konulanlara nazaran, TURP grubunda, metastaz sıklığında üç kat artış ve ortalama yaşam sürelerinde 5 yıllık azalma olduğunu göstermişlerdir. Erken evre ve iyi diferansiye tümörlerde bu durum gözlenmemektedir¹⁵. Forman ve arkadaşları eksternal beam radyoterapi uygulanan 240 lokalize evreli PCA'lı hastanın TURP uygulananlarında yüksek progresyon riskini göstermişlerdir⁶.

B ve C evresinde 263 hastalık gruplarında, Perez ve ark. TURP'nun düşük yaşam sürelerine neden olduğunu bildirmiştir¹⁶. T3 ve T4 evrede 524 hastalık grubunda Elder ve ark, uzak metastaz riskini ve yüksek ölüm oranlarını TURP grubunda, yalnızca iğne biyopsisi ile tanı konulardan yüksek bulmuştur¹⁷.

Benzer şekilde, prostat kanserinde prognostik faktörler konulu, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) study 75-06 protokolü sonucunda yapılan analizler, T3- T4 evrede, Gleason skor 6-10 ve normal asit fosfotaz düzeyleri olan PCA'lı hastalarda TURP uygulanan grupta, uygulanmayanlara göre yüksek metastaz ve ölüm oranlarının bulunduğunu ortaya koymuştur¹⁸.

Fowler ve ark., I 125 implantasyonu ve pelvik lenfadenektomi uygulanan lokalize evrede (Evre B ve C) tümörleri bulunan 189 hastalık gruplarında,

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ VE TURP SONRASI PROGRESYON
(*Advanced Prostate Cancer and Progression after TURP*)

TURP uygulanan ve uygulanmayan hastalarda, pelvik lenf nodu metastazı yönünden fark bulunmadığını bildirmişlerdir⁹. Kuban ve ark.'nın serisinde de lokalize evrede PCA'lı hastalar ele alınmış, radyoterapi öncesi TURP uygulanan hastalarla, yalnızca iğne biyopsisi uygulananlar karşılaştırılmıştır. Evre artışı ve diferansiyasyon kötüleşmesiyle metastaz artışının gösterilmesine karşın, TURP'nin bu risk artışı üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır^{19,20}. Yine, Hoffman ve ark., intersitisyel ve eksternal beam radyoterapi uygulanan lokalize evredeki hastalardan oluşan serilerinde, tedavi öncesi TURP uygulamasının, yaşam süresi üzerinde olumsuz etkisinin olmadığını göstermişlerdir²¹.

Uzun yıllardır, dolaşımda tespit edilen tümör hücrelerinin metastaza yol açmadığı ve kötü prognozlu etkilerinin olmadığı bilinmektedir^{15,22}. Bununla birlikte yayınlar gözden geçirildiğinde konunun tartışmalı olduğu gözlenmekte ve çalışmaların genellikle lokalize veya lokal ileri evre PCA'lı hastaları kapsadığı gözlenmektedir. Bu hastalardaki yaşam beklentisi göz önüne alındığında, araştırmacıları yoğun olarak meşgul etmesi anlaşılır görülmektedir. Ancak, ileri evre PCA nedeniyle tedaviye alınan hastalardaki beklenen yaşam süresine ve progresyon zamanı olan ortalama 18 aylık süreye etki eden faktörler de dikkate değer görülmektedir. Özellikle ciddi mesane çıkım obstrüksiyonuna ait bulgu ve semptomlarla başvuran, ileri evre PCA'lı hastalarda kullanılan MAB sonucu, beklenen volüm azalması ve buna bağlı semptom azalmasına rağmen, komorbiditesi bulunmayan hastalara, hızlı semptomatolojik düzelme sağlayan erken TURP uygulamasının, olabilecek olumlu yada olumsuz etkileri bu yöndeki tedavi seçimini etkileyebilecektir.

Lokal evredeki PCA'lı hastalarda tartışmalı olan bu konuyu, biz de takip altındaki, progresyon gözlenen ileri evre PCA'lı 59 hastada ele aldık. İleri evredeki hastalarda TURP'nin progresyon ve hastalısız sağ kalım oranına etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Biz yalnızca MAB uygulanan ve MAB+TURP uygulanan hastalar arasında progresyon zamanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik.

Alt grupları da içeren geniş serilere ihtiyaç olmakla beraber, verilerimiz, TURP'nin, ciddi obstrüktif semptomlarla başvuran ileri evre PCA'lı

hastaların konforunda sağlayabileceği hızlı düzelme göz önüne alınırsa, güvenle önerilebilecek bir tedavi yaklaşımı olduğunu düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- **Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J:** Diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer. *Br J Urol*, 80: 969-970, 1997.
- 2- **Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, et al:** National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973-1994: evidence for the effectiveness of PSA screening. *Urology*, 52: 444-449, 1998.
- 3- **Schröder FH:** Endocrine treatment of prostate cancer. *Campbell's Urology*. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. Seventh edition W.B. Saunders Company, Vol. 3, 2627-2644; Philadelphia, 1998.
- 4- **Jonasson O, Long L, Roberts S, et al:** Cancer cells in the circulating blood during operative management of genitourinary tumor. *J Urol.*, 85: 1-12, 1961.
- 5- **McGowan DG:** The adverse influence of prior transurethral resection on prognosis in carcinoma of prostate treated by radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 6: 1121-1126, 1980.
- 6- **Forman JD, Order SE, Zinreich ES, et al:** The correlation of pretreatment transurethral resection of prostatic cancer with tumor dissemination and disease free survival. *Cancer* 58: 1770-1778, 1986.
- 7- **Leibel SA, Hanks GE, Kramer S:** Patterns of care outcome studies: Results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 10: 401-409, 1984.
- 8- **Perez CA, Pilepich MV, Zivnuska F:** Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12: 523-537, 1986.
- 9- **Fowler JE Jr, Fisher HAG, Kaiser DL, et al:** Relationship of pretreatment transurethral resection of the prostate to survival without distant metastases in patients treated with I-Implantation for localized prostatic cancer. *Cancer* 53: 1857-1863, 1984.
- 10- **Sack H, Nobsuesch H, Stuetzer H:** Radiotherapy of prostate carcinoma. Results of treatment and complications. *Radiother Oncol*, 10: 7-15, 1987.
- 11- **Schwemmer B, Ulm, Potter M, et al:** Does transurethral resection of prostatic carcinoma promote tumor spread? *Urol Int*, 41: 284-288, 1986.
- 12- **Gleason DF, Mellinger RT:** Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*, 111: 58-64, 1974.
- 13- **Roberts S, Jonasson O, Long L, et al:** Relationship of cancer cells in the circulating blood to operation. *Cancer*, 15: 232-240, 1962.
- 14- **Sugarbaker EV, Ketcham AS:** Mechanisms and prevention of cancer dissemination: an overview. *Sem Oncol*, 4: 19-32, 1977.
- 15- **Hanks GE, Leibel S, Kramer S:** The dissemination of cancer by transurethral resection of locally advanced prostate cancer. *J Urol*, 129: 309-311, 1983.
- 16- **Perez CA:** Carcinoma of the prostate, a vexing biological and clinical enigma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 11: 2073-2080, 1985.

- 17- **Elder JS, Hafermann MD:** Does transurethral resection disseminate prostatic cancer (Abstr)? Radiology 153-156, 1984.
- 18- **Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, et al:** Prognostic factors in carcinoma of the prostate- analysis of RTOG study 75-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 13: 339-349, 1987.
- 19- **Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF, et al:** The effect of transurethral prostatic resection on the incidence of osseous prostatic metastasis. Cancer, 56: 961-964, 1985.
- 20- **Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF, et al:** The effect of TURP on prognosis in prostatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 12: 105-106, 1986.
- 21- **Hoffmann GS, Scardino PT, Carlton CE:** The effect of TURP on survival and dissemination of disease in prostatic cancer (Abstr). J Urol, 129: 195, 1983.
- 22- **Salsbury AJ:** The significance of the circulating cancer cell. Cancer Treat. Rep. 2: 55-72, 1975.