

Yüksek dereceli prostat kanserli erkeklerde uzun süreli sağkalım: Konservatif tedavi, radyasyon tedavisi ve radikal prostatektomi arasında bir kıyaslama

Dr. Cemil Uygur

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy—a propensity scoring approach

Ashutosh Tewari, George Divine, Peter Chang, M. Mendel Shemtov, Matthew Milowsky, David Nanus and Mani Menon

From the Brady Urologic Health Center, New York Presbyterian Hospital and Robotic Prostatectomy and Urologic Oncology Outcomes, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York

J Urol 2007 Mart, 177(3):911-5

ABSTRACT

Purpose: We performed a retrospective cohort study using propensity score analysis to calculate long-term survival in patients with prostate cancer with Gleason score 8 or greater who were treated with conservative therapy, radiation therapy and radical prostatectomy.

Materials and Methods: Between January 1, 1980 and December 31, 1997, 3,159 patients in the Henry Ford Health System were diagnosed with clinically localized prostate cancer. Of these patients 453 had a Gleason score of 8 or greater in the biopsy specimen and they were the cohort. The end points were overall and prostate cancer specific survival. Propensity score analysis was used to more precisely compare the 3 treatments of observation, radiation and radical prostatectomy. Median patient followup was longer in the radical prostatectomy arm than in the conservative treatment and radiation therapy arms (68 months vs 52 and 54, respectively).

Results: Of the 453 patients 197 (44%) were treated conservatively, 137 (30%) received radiation therapy and 119 (26%) underwent radical prostatectomy. Using propensity scoring analysis median overall survival for conservative therapy, radiation and radical prostatectomy was 5.2, 6.7 and 9.7 years, respectively. Median cancer specific survival was 7.8 years for conservative therapy and more than 14 years for radiation therapy and radical prostatectomy. The risk of cancer specific death following radical prostatectomy was 68% lower than for conservative treatment and 49% lower than for radiation therapy (p < 0.001 and 0.053, respectively).

Conclusions: Survival of men with high grade prostate cancer can be improved by radical prostatectomy or radiation therapy.

ÖZET

Amaç: Gleason skoru 8 ve üzerinde olup radikal prostatektomi, radyasyon tedavisi ve konservatif tedavi seçenekleri ile tedavi edilen prostat kanserli hastaların uzun dönem sağkalımını hesaplamak için yoğunluk skoru analizini kullanarak retrospektif bir inceleme gerçekleştirdik.

Materyal ve Yöntem: Henry Ford Sağlık Sisteminde 1 Ocak 1980 ile 31 Aralık 1997 tarihleri arasında 3159 hastaya klinik lokalize prostat kanseri tanısı konuldu. Bu hastaların 453'ünde biyopsi spesmeninde Gleason skoru 8 ve üzeri tümör mevcuttu. Çalışma grubu bu olgulardan oluşturuldu. Son nokta total ve prostat kanserine özgü sağkalım olarak belirlendi. Gözlem, radyoterapi ve radikal prostatektomi olmak üzere 3 tedavi seçeneğinin kıyaslanmasında yoğunluk skoru analizi kullanıldı. Medyan hasta izlemi radikal prostatektomi kolunda izlem ve radyasyon koluna kıyasla daha uzundu (sırasıyla 68 ay, 52 ay ve 54 ay).

Bulgular: 453 hastanın 197 sine (% 44) konservatif tedavi, 137 sine (%30) radyasyon tedavisi ve 119 una da (%26) radikal prostatektomi uygulanmıştı. Medyan total sağkalım konservatif tedavi, radyasyon ve radikal prostatektomi grupları için sırasıyla 5.2, 6.7 ve 9.7 yıl olarak bulundu. Medyan kansere özgün sağkalım ise konservatif tedavi için 7.8 yıl, radyasyon ve radikal prostatektomi için ise 14 yıldan uzundu. Radikal prostatektomi sonrası kansere özgün ölüm riski konservatif tedaviden % 68, radyasyon tedavisinde ise % 49 daha düşüktü (sırası ile p<0.001 ve 0.053)

Sonuç: Yüksek gradeli prostat kanseri olan erkeklerin sağ kalımı radikal prostatektomi ve radyasyon tedavisi ile uzatılabilir.

Gleason 8-10 prostat kanseri oldukça agresiv bir tümördür. Sıklıkla erken metastatik aşamaya geçerek ciddi morbidite ve hatta umulandan daha erken mortaliteye neden olur. Eğer tedavi edilmez ise bu hastaların % 85'i tanıdan sonraki 10 yılda metastatik hastalıktan kaybedilirler. Yüksek gradeli prostat kanseri göreceli olarak erken yaşlarda görülmesi, daha az PSA üretmesi ve radyoterapiye dirençli olması nedeniyle kendine özgün bir tümör olarak tanımlanabilir. Bu hastalarda kanser kontrolü zordur ve en iyi tedavinin hangisi olduğuna da söylemek olası değildir.

Yukarda tanımlanan sorulara cevap bulabilmek amacıyla tek bir merkezde radikal prostatektomi, radyoterapi ve bekleyerek gözlem tedavisi uygulanan tüm prostat kanserli olgular retrospektif bir analiz ile irdelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

1 Ocak 1980 ile 31 Aralık 1997 tarihleri arasında Henry Ford Sağlık Sistemi bilgisayar sisteminde prostat kanseri tanısı konulmuş olan tüm hastaların verileri retrospektif elden geçiriliyor. Hastalar; 1. iyi diferansiye (Gleason 2-4) tümörler, 2. orta diferansiye (Gleason 5-7) tümörler ve 3. kötü diferansiye (Gleason 8-10) tümörler gruplandırılıyor. Tüm olgulara eşit davranmak için sadece biopsi gradeleri kullanılıyor. Patolojik grade doğal olarak sadece radikale prostatektomiye özgü bir seçenek olduğu için değerlendirilmeye alınmıyor. Çalışmaya sadece 3. gruptaki olgular yani Gleason 8-10 tümörlü olgular dahil ediliyor.

75 yaşın üzerindeki olgular, düşük ve orta derecede diferansiye tümörü olan olgular ve tanıdan sonraki 1 yıl içerisinde kemik metastazı gelişenler çalışmaya alınmıyorlar. Evreleme için 1992 TNM sınıflandırması kullanılıyor.

Çalışmada "endpoint" olarak tüm nedenlerle ölüm ve prostat kanserinden ölüm alınmıştır.

BULGULAR

Bulgular içinde dikkati çeken ilk bulgu radyoterapi alanların konservatif tedavi alanlardan ya da radikal prostatektomi olanlardan daha yaşlı bulunmalarıdır. Sırasıyla bu grupların ortalama yaşı \pm SD değerleri 68.0 ± 5.8 , 60.0 ± 5.7 ve 62.9 ± 6.2 olarak bulunmuş. Radyoterapi grubunda komorbidite oranı da diğer gruplardan daha yüksek bulunmuş. Zenciler çalışma grubunun % 57.6 sını oluşturmakta olup bu grupta RRP oranı beyazlara kıyasla daha az yapılmış (%20 ye karşı % 31). Median hasta izlemi RRP grubunda en uzun (68 ay, aralık 3.7 – 174 ay), konservatif ve radyoterapi gruplarında izlemi ise sırasıyla 52 (2-127) ve 54 (8.4-206) aydır.

Prostat kanseri tanısından sonraki ilk 6 ayda 285 hasta hormonal tedavi almış. Konservatif

tedavi grubunda hormonal tedavi oranı RT ve RRP gruplarına kıyasla daha düşük bulunmuş. Ancak her 3 tedavi grubun kendi içerisinde hormonal tedavi alanlar ile almayanlar arasında sağ kalım farkı saptanmamış.

Çok değişkenli analizde RRP yapılanlarda ölüm riski oranı daha düşük bulunmuş. Ayrıca yine analiz aşamalarının her döneminde de yine RRP grubunda risk %50 daha düşük bulunmuş. RRP grubunda total ölüm oranı konservatif tedavi grubundan %68, RT grubundan ise % 54 daha düşük bulunmuş ($p < 0.05$).

Total median sağkalım konservatif, RT ve RRP gruplarında sırası ile 5.2, 6.7 ve 9.7 yıl olarak bulunmuş.

Çok değişkenli analizde prostat kanserinden 15 yılda ölüm riski göreceli olarak RRP de konservatif tedaviden %68 ($p < 0.001$), RT den ise %49 daha düşük bulunmuş ($p < 0.053$). Kanser spesifik median sağkalım ise konservatif tedavide 7.8 yıl RT ve RRP de ise > 14 yıl olarak bulunmuş.

RT ve RRP uygulanan yüksek gradeli prostat kanserli olgularda bu iki tedavi seçeneğinin de ölüm riskini önemli oranda azalttığı açıkça görülmektedir. Verilen bilgiler arasındaki önemli iki noktadan birisi hem RRP hem RT grubunda prostat kanserine spesifik sağkalım oranları konservatif tedavi alanlardan anlamlı derecede daha uzun bulunmaktadır. İkincisi ise RRP ve RT grupları arasında yapılan tüm kıyaslamalarda RRP lehine ortaya çıkan üstünlük istatistiksel anlama ulaşamamaktadır.

TARTIŞMA

Prostat kanserinin biyolojik davranışının tümörün grade'ine göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Düşük ve orta gradeli tümörler yavaş büyürken, yüksek gradeli tümörler oldukça agresif seyrederek. Bu hastalarda LN metastazı % 60 civarındadır. Bu çalışmada irdelenen hastaların yaklaşık % 50'si tanıdan sonraki 15 yıl içerisinde yaşamlarını kaybetmişler.

Yeni tanı konulan yüksek gradeli lokalize prostat kanserinin ideal tedavisi tartışmalıdır. Bir çok klinisyen bu tümörlerin kür edilebilecekleri konusunda oldukça karamsar bir düşünceye sahiptirler. Bu nedenle bu hastalara bekleyerek gözlem ya da erken hormonal tedavi gibi konservatif seçenekleri sunmakta / önermektedirler. Radyasyon onkologları da çoğunlukla bu tümörlerin radyorezistan olduğu kanısını taşırlar. Bir çok ürolog ise bu hastalara sağkalım avantajı sunamayacakları önyargısı nedeni ile radikal prostatektomi yapmaktan kaçınırlar. Bu nedenle bu grup hastaların ideal tedavi seçeneğini belirleyebilmek için randomize-prospektif çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Bu çalışmaların

total ve kansere özgün sağkalıma odaklanması çok önem taşımaktadır.

Halen bu konuda devam etmekte olan 2 çalışma RRP ile WW yi kıyaslamayı amaçlamaktadır. Ancak, bu çalışmalar kurguları gereği tüm grade'leri içermektedir. Ayrıca RT kolu her iki çalışmada da mevcut değildir. Açıkçası yüksek gradeli lokalize tümörlerde her 3 kolu da kıyaslayabilecek randomize prospektif tercihan tek merkezli bir çalışmanın planlanması artık zorunlu görülmektedir.

Albertsen'in çalışmasında yüksek gradeli lokalize kanserli olgu oranı yaklaşık % 10 dur. Bu olguların 15 yıllık kansere spesifik sağkalım oranları ise % 13 ile 40 arasındadır. Bu çalışmada ise yüksek gradeli kanserlerin hastalığa spesifik sağkalım oranları % 30 dur. Ayrıca bu çalışma RRP ile RT arasında da retrospektif olmakla birlikte bir kıyaslama yapılmasına olanak sağlamaktadır. Her iki tedavi seçeneği konservatif tedaviye kıyasla sağkalımı olumlu etkilemektedirler.

Lokalize prostat kanserli olgularda RTOG tarafından planlanan ve yürütülen çalışmalarda da total ve kansere spesifik sağkalımı belirleyen en önemli faktör olarak Gleason skorunun bulunmuş olması şaşırtıcı değildir. RTOG çalışmalarında Gleason 8-10 kanserlerin 10 yıllık total ve kansere spesifik sağkalım oranları sırası ile % 25 ve % 44 olarak bulunmuştur. Bu bulgular mevcut çalışmadaki % 58 total sağkalımda daha kötüdür. Ancak RTOG çalışmalarında hasta grupları arasında önemli oranda T3 hastalarında olduğunu unutmamak gerekir.

Bu çalışmada RRP yapılanların kansere spesifik sağkalım oranı % 77 olup önceki prospektif serilerin bulgularına özdeşdir. Ancak bu çalışma ile bu serileri kıyaslamak doğru bir çok açıdan doğru bir yaklaşım olmaz. Örneğin bu çalışmada biyopsi grade'leri, prospektif RRP serileri ise prostatektomi grade'lerini kullanmışlardır. Bu çalışmanın en önemli özelliği veri tabanının büyüklüğü, tedavi temelli analiz yapılmış olması, istatistiksel modellemesi, zenci hastaları içermesi, tek merkezli oluşu ve komorbiditeyi de göz önünde bulundurmuş olmasıdır. Bu nedenle verileri literatüre hem katkı sağlayacak hem de bulguların doğrulanması için bu konuda randomize prospektif çalışmalara kapı açacak olmasıdır.

SONUÇ

Yüksek gradeli prostat kanserinin de tedavi edilebilir bir hastalık olduğu gözardı edilmemelidir. Bu çalışmada ortaya konulan retrospektif veriler konservatif tedavi ile radikal prostatektomi ya da RT alan hastaların uzun dönem sonuçları arasında çok ciddi fark olduğunu göstermektedir.