

# Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksüne kadar geçen süre ve prostat kanserine özgü mortalite riski

Dr. Mustafa Kaplan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

## Time to prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy and risk of prostate cancer specific mortality

Stephen J Freedland, Elizabeth B. Humphreys, Leslie A. Mangold, Mario Eisenberger, Alan W. Partin

*The Journal of Urology* 2006 Oct;176:1404-8.

### GİRİŞ

Radikal prostatektomi sonrası esas olarak PSA üreten tüm hücreler çıkarılmış olur. Bundan dolayı PSA düzeyindeki hafif yükselmeler (0.2 ng/ml veya 0.4 ng/ml'den fazla) kanser nüksünü göstermektedir. Son çalışmalar PSA nüksü sonrası hesaplanan PSA ikiye katlanma zamanının (PSA-DT) prostat kanserine özgü mortaliteyi gösterebileceği ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda da biyokimyasal nüksten sonra kısa PSA-DT'nin prostat kanserine özgü mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında acaba biyokimyasal nükse kadar geçen süre de önemli bir değişken midir? Eğer öyleyse kanser nüksünü göstermek için bunu çalışma son noktası (study end point) olarak kullanmak yeterli olabilir mi?

Daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmada radikal prostatektomi yapılmış ve biyokimyasal nüksü olan 379 hastada biyokimyasal nükse kadar geçen sürenin prostat kanserine özgü mortalite ile ilişkisini göstermiştik. Bu çalışmada daha uzun bir izlem süresi içinde aynı hasta grubunu kullanarak PSA nüksüne kadar geçen süre, postoperatif PSA-DT ve prostat kanserine özgü mortalite ilişkisini inceleyip PSA nüksüne kadar geçen sürenin makul bir çalışma son noktası olup olmayacağını araştırdık.

### MATERYAL VE METOD

Prostat adenokarsinomu nedeniyle radikal prostatektomi yapılan ve izlem verileri olan 5096 hasta değerlendirmeye alındı. Ortalama takip süresi 6.3±4.5 (ortanca 5 yıl) yıl olan bu hastalardan 997'sinde (%20) biyokimyasal nüks görüldü (PSA düzeyi 0.2 ng/ml ve üstünde). Bu hastalardan 411'i biyokimyasal nüks öncesi adjuvan radyoterapi veya hormon tedavisi almamış olup, biyokimyasal nüks sonrası 2 yıl içinde, 3 ay veya daha fazla ara ile 2 veya daha fazla PSA değerleri mevcut olan hastalardı. Bunlardan 32 hasta preoperatif radyoterapi, hormon tedavisi veya kurtarma radyoterapisi alması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya bu nedenle toplam 379 hasta alındı.

Prostat kanserine bağlı ölüm, metastazı olup hormonal tedaviye rağmen progresyon gösteren bir hastanın veya yaygın metastazı olup hormonal tedavi almayan ve başka bir neden gösterilemeyen hastanın ölümü olarak tanımlandı.

### PSA-DT'nin belirlenmesi

PSA-DT, 2'nin doğal logaritmasının (ln 2: 0.6931) biyokimyasal nüksten sonraki ilk iki yıl içinde elde edilen bütün PSA değerleri doğal logaritmasının lineer regresyon doğrusunun eğimine bölünmesiyle hesaplanmıştır. PSA-DT 3 aydan kısa, 3.0-8.9 ay, 9.0-14.9 ve 15 ay ve daha uzun süre olarak sınıflandırıldı. Negatif veya sıfır PSA-DT'ı olan (PSA artışı olmayan) 7 hasta 15 ay ve daha uzun süre PSA-DT olan gruba ilave edildi. Tüm PSA değerleri biyokimyasal nüks sonrası ve sonrasında uygulanan radyoterapi ve hormon tedavisi öncesi alındı. Bu nedenle sonraki tedaviler PSA-DT hesaplanmasına olumsuz bir etki yapmadı.

### BULGULAR

#### Hasta özellikleri ve toplam sağkalım

Hastaların çoğu ekstraprostatik evrede olup yüksek grade'li tümöre sahipti. 379 hastanın cerrahi sonrası ortalama takip süresi 10.8±4.9 yıldır (2-21 yıl, ortanca 10 yıl). Biyokimyasal nükse kadar geçen süre ortalama 3.5±3.0 yıl (ortanca 2 yıl) biyokimyasal nüks sonrası ortalama takip süresi 7.3±3.9 yıldır (ortanca 7 yıl). Bu süre içinde 379 hastanın 76'sı (%20) prostat kanserinden kaybedildi. Çalışmaya alınan 379 hastadan biyokimyasal nüksü olup PSA-DT verileri olan hastaların prostat kansere özgü sağkalım ortanca değeri 16 yıldır. Bu grupta biyokimyasal nüks sonrası 5, 10 ve 15 yıllık kansere özgü sağkalım sırasıyla %93, %75 ve %53 idi.

#### PSA nüksüne kadar geçen süre ve PSADT arasındaki ilişki

PSA nüksüne kadar geçen süre ve nüks sonrası PSA-DT arasında anlamlı ilişki vardı. Toplamda PSA-DT ortanca değeri 12.1 ay iken, bu değer cerrahi sonrası PSA nüksü 3 yıl ve daha az süre içinde olanlarda 9.2 ay, 3 yıldan sonra olanlarda 17.8 ay olarak bulunmuştur. Toplamda hastaların % 6'sında PSADT 3 aydan kısa süredeydi. Bununla birlikte 3 yıl ve daha kısa sürede PSA nüksü olan 244 hastanın 19'unda (%8) PSA-DT 3 ayın altındaydı. Cerrahiden 3 yıldan fazla süre geçtikten sonra nüks gösteren 135 hastanın 4'ünde (%3) PSA-DT 3 ayın altındaydı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü görülen 379 hastanın operasyondan sonra PSA nüksüne kadar geçen süreleri ve postoperatif PSA-DT

Operasyon-PSA nüksü (yıl)	PSA-DT (ay)			
	15.0 ve üstü	9.0–14.9	3.0–8.9	3.0 de az
1	35 (28)	16 (13)	57 (46)	15 (12)
2	23 (31)	19 (25)	30 (40)	3 (4)
3	18 (39)	15 (33)	12 (26)	1 (2)
4	20 (56)	6 (17)	8 (22)	2 (6)
5	14 (67)	3 (14)	3 (14)	1 (5)
6	17 (65)	5 (19)	4 (15)	0
7-8	13 (54)	8 (33)	2 (8)	1 (4)
9 ve sonrası	18 (64)	7 (25)	3 (11)	0

### PSA nüksüne kadar geçen süre ve prostat kanserine özgü mortalite riski

Yapılan tek değişkenli analize göre, PSA nüksüne kadar geçen sürede her 1 yıl gecikme prostat kanserine özgü mortalite riskini %24 azaltmaktadır. Prostat kanserine özgü mortalite riski PSA nüksü ilk 3 yıl içinde olanlarda stabil gözükmemekte, 4. yılda düşmekte, 5. yıldan 8. yıla kadar stabil seyretmektedir. Bundan sonra prostat kanserinden sadece 1 hasta kaybedilmiştir (Tablo 2). 3 yıl ve öncesinde biyokimyasal nüks olan hastalarda prostat kanserine özgü 15 yıllık sağ kalım %41 iken, biyokimyasal nüksün 3 yıldan sonra görüldüğü hastalarda bu oran % 87'dir. Çok değişkenli analizde sadece PSADT, Gleason skoru ve PSA nüksüne kadar geçen süre anlamlı olarak prostat kanserine özgü mortalite ile ilişkili idi.

### TARTIŞMA

Radikal prostatektomi sonrası kanser nüksünün araştırılmasında PSA'nın çok duyarlı olması nedeniyle PSA nüksü, olası bir metastazın erken habercisi olabilir. Ancak radikal prostatektomi sonrası, PSA nüksü olması halinde PSA-DT hesaplanması doğru yapılamayabilir. Dahası PSA-DT'ı hesaplamak için aylar içinde birkaç ölçüm yapmak gerekir. Bu nedenle acaba PSA nüksü olduğu anda hastaya bunun ne anlama geldiğini ne şekilde açıklayabiliriz? Ayrıca çalışma son noktası olarak PSA nüksüne kadar geçen sürenin alınması, PSADT hesaplanmasındaki karışıklıkları da önleyebilmektedir. Bu çalışmada erken PSA nüksünün, kötü prognostik gösterge olan nüks sonrası kısa PSA-DT ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ayrıca erken biyokimyasal nüksün, prostat kanserine özgü mortalite riskindeki artışla beraber

olduğunu gördük. Bu bulgular bize radikal prostatektomi yapılan hastalarda erken PSA nüksünün makul bir çalışma son noktası olabileceğini göstermektedir.

PSA nüksü olan çoğu hastanın metastaz gelişimine kadar uzun bir süre geçtiği bilinmektedir. Çoğu çalışmada nüks sonrası PSA-DT'in metastaz veya prostat kanserine özgü mortalite için iyi bir prognostik gösterge olabileceği gösterilmiştir. Gerçekten bu çalışmada da PSA-DT'in prostat kanserine özgü mortalite için güçlü göstergelerden biri olduğu gösterilmiştir. Ancak klinikte PSA-DT'in kullanımının birtakım zorlukları vardır. 1) Hesaplamak için birkaç PSA değerine ihtiyaç vardır. 2) Bazı araştırmacılar düşük PSA değerleri ile PSA-DT'in hesaplanmasının "nihai PSA-DT"i yansıtmadığını savunmaktadırlar. Gerçekten de yeni yaptığımız bir çalışmada, metastaz araştırmasında nüks sonrası iki yıl içindeki tüm PSA değerlerini kullanmanın, sadece ilk iki PSA değerini kullanmaktan daha iyi bir risk değerlendirmesi sağladığını saptadık. Bu sonuç bize PSA-DT'in doğru hesaplanması için daha uzun sürede, daha fazla sayıda PSA ölçümlerini gerektirdiğini göstermektedir. 3) Düşük PSA değerlerinde yapılan kurtarma radyoterapisinin daha faydalı olduğu bilinmektedir. Günümüzde de birçok hasta gerçek PSA-DT hesaplanmadan kurtarma tedavilerini almaktadır. Hesaplanmasında ve kullanılmasındaki bu sınırlamalar nedeniyle biz radikal prostatektomi sonrası risk değerlendirilmesinde "PSA nüksüne kadar geçen süre"yi alternatif çalışma son noktası olarak araştırdık.

Bu çalışmada PSA nüksüne kadar geçen süre arttıkça PSA-DT'in uzadığı ve prostat kanserine özgü mortalite riskinin düştüğünü bulduk. Biyokimyasal nükse kadar geçen süredeki her bir yıl gecikmenin prostat kanserine bağlı ölüm oranını da %24 azalttığını

saptadık. Her ne kadar bizim çalışmamızda eşik değer olarak 3 yıl ve daha az ile 3 yıldan daha fazlası olarak alınması en iyi prostat kanserine özgü mortalite değerlendirmesi sağlanmasına rağmen, PSA nüksüne kadar geçen süre riskin devamının göstergesi olarak kabul edilmelidir. Bu durum bizim ilk çalışmamızda sunulmayan önemli bir bulgudur.

Bu çalışmaya benzer bir çalışma Mayo Klinik tarafından yapılmış ve cerrahi sonrası erken PSA nüksünün kısa PSADT ile beraber olduğu gösterilmiştir. Ancak bununla birlikte kısa PSADT'in klinik progresyonu göstermesine rağmen, erken PSA nüksünün klinik progresyonla ilişkisi gösterilememiştir. Bu durum belki de erken PSA nüksü olanlarda erken kurtarma tedavisi yapılmasıyla ilişkili olabilir.

Başka çalışmalarla doğrulandıktan sonra, PSA nüksüne kadar geçen sürenin prostat kanserine özgü mortalite ile önemli ölçüde bağlantılı olduğu bulgusu önemli klinik bilgiler sağlayacaktır. Örneğin PSA nüksüne kadar geçen süre ve prostat kanserine özgü mortalite arasındaki ilişki kesin bir şekilde kurulursa bu, PSA nüksüne kadar geçen süreyi son nokta olarak kullanan yardımcı klinik çalışmaların dizaynlarını potansiyel olarak destekleyecektir. PSA nüksünün uzun doğal seyri göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmalarda kullanılmak üzere erken erişilebilir bir son nokta olması son derece faydalı olacaktır ve hayat kurtarıcı ilaçların ortaya çıkarılması sürecini de hızlandıracaktır. Fakat öncelikle bu çalışmanın sonuçlarının başka çalışmalarla, ideal olarak da prospektif klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

### YORUM

Radikal prostatektomi yapılan hastalarda biyokimyasal (PSA) nüks primer tedavinin

**Tablo 2.** Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü görülen 379 hastanın operasyondan sonra biyokimyasal nüke kadar geçen süreleri ve prostat kanserine özgü mortalite riski

Operasyon-PSA nüksü (Yıl)	Prostat kanserine bağlı ölüm sayısı			
	Hasta sayısı	Görülen	Beklenen	Görülen/Beklenen Prostat kanseri ölüm oranı
1	123	32	24.03	1.33
2	74	24	14.79	1.62
3	46	10	9.15	1.09
4	36	6	10.34	0.58
5	21	1	3.98	0.25
6	26	1	4.79	0.21
7-8	10	1	4.95	0.20
9 ve sonrası	15	1	3.97	0.25

başarısızlığı olarak gözükmekte ve nüksü prostat kanserinin bir işareti olmaktadır. Bu durum çoğunlukla da ikincil tedavileri gerektirmektedir. Postoperatif biyokimyasal nüks oranı ise yaklaşık % 30'dur (1,2). Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksün doğal seyri çok uzun olduğundan hastaların çoğu biyokimyasal nüks sonrası uzun süre klinik belirti göstermemektedirler.

Lokalize prostat kanserlerinin primer tedavisi sonrasında PSA nüks riski olan hastalar, tedavi öncesi ve tedavi sonrası bazı parametreler kullanılarak bir takım nomogramlarla zaten tanımlanmıştır. Aslında PSA nüksü açısından riskli bu hastaların çoğunluğunda PSA nüksü görülmekte, ancak çok az bir kısmında metastaza ait klinik bulgular saptanmakta ve bunların da sadece bir kısmı prostat kanserinden kaybedilmektedir. Bu nedenle hangi hastaların prostat kanserine özgü mortalite açısından yüksek riske sahip olduğu ve kimlerin kurtarma tedavilerinden fayda görebileceği, bunun yanında hangi hastaların mortalite riskini çok az taşıdığı ve belki de sadece gözlem ile takip edilebileceği mutlaka çok iyi ayırt edilmelidir. Prostat kanserine özgü mortalite riskini belirleyecek çalışmalarda, çalışma son noktası olarak belirlenen parametre bu mortalite riskini taşıyan hastaları ayırt etmeli ve erken agresif tedavi adayları ortaya çıkarmalıdır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda PSA-DT ve patolojik Gleason skorunun bu risk sınıflandırmasını çok iyi yaptığı gösterilmiştir (3,4). Bu konuda üstünde durulan en önemli parametre PSA-DT'dır. PSA-DT'ı kısa olan hastalarda, PSA nüksü sonrası uzak metastaz görülme süresinin de kısa olduğu tespit edilmiştir (1,3,5). PSA-DT süresi 3 aydan kısa olanlarda kemik metastaz riski ve sonrasında patolojik fraktür ve spinal kord kompresyonunu riskinin de yüksek olduğu ve bu has-

talının prostat kanserine özgü mortalite riskinin 20 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. İşte bu hastalar erken "kurtarma hormonal tedavisi"nden maksimum fayda görecektir. Ayrıca yeni sistemik ilaçların kullanılacağı klinik çalışmalara da aday hastalardır. Bu nedenle bu hastaları daha erken ortaya çıkarabilecek prognostik faktörlere ihtiyaç vardır.

İşte bu makalede araştırmacılar prostat kanserine özgü mortaliteyi belirleyecek başka bir prognostik parametre arayışına girmişler ve bunu çalışma son noktası olarak kullanmayı düşünmüşlerdir. Bu çalışmada kullanılan çalışma son noktası "radikal prostatektomiden biyokimyasal nüke kadar geçen süre"dir.

Çalışma bulgularına bakacak olursak; PSA-DT, radikal prostatektomiden sonraki ilk 3 yıl içinde PSA nüksü olan hastalarda 9.2 ay iken, PSA nüksü cerrahiden 3 yıl sonra olan hastalarda daha uzun (17.8 ay) bulunmuştur. Bu durum bize erken biyokimyasal nüksü olan hastaların PSA-DT sürelerinin kısa olduğunu, biyokimyasal nüke kadar geçen süre uzadıkça PSA-DT'ın da uzadığını göstermektedir. Ayrıca biyokimyasal nüke kadar geçen süre ve prostat kanserine özgü mortalite arasındaki ilişkiye ait sonuçlar da bu parametrenin PSA-DT kadar önemli olduğunu göstermektedir. Üç yıl ve öncesinde biyokimyasal nüks olan hastalarda prostat kanserine özgü 15 yıllık sağ kalım %41 iken, biyokimyasal nüksün 3 yıldan sonra görüldüğü hastalarda bu oranın % 87 olması bu yorumu desteklemektedir.

Araştırmacılar yazılarında PSA-DT'ın kullanımı ile ilgili dezavantajları saymış olsalar da PSA-DT ile ilgili çok önemli araştırmaların varlığı, bu araştırmalarda PSA-DT ile prostat kanserine özgü mortalite riski ilişkisinin de ayrıca gösterilmesi, birçok klinisyen tarafın-

dan biyokimyasal nüks izlem ve takibinde kullanılması ve halen çoğu klinik çalışmada "çalışma son noktası" olarak kullanılması PSA-DT etkinliğini göstermektedir.

Bu çalışmanın en önemli ve umut verici bulgusu ise kullanılan biyokimyasal nüke kadar geçen sürenin radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksü olan hastalardan, prostat kanserine özgü mortalite riski fazla olanları, PSA-DT'dan daha erken ortaya çıkarmasıdır. Bu şekilde bu hastaların erken kurtarma hormonal tedavisi almaları da gecikmemiş olacaktır. Ancak yine de PSA nüksüne kadar geçen sürenin prostat kanserine özgü mortaliteyi gösterecek çalışmalarda çalışma son noktası olabilmesi için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76(6):576-581.
2. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:517-523
3. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281:1591-1597.
4. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 27(4):433-439
5. Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol.* 1997;158(4):1441-5.