

Kastrasyon yapılmış non-metastatik prostat kanserli hastalarda yükselen serum PSA değerlerinin doğal seyri

Smith MR, Kabbinnavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilharz DL, Wymne C, Muttay R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessel C, Hei YJ, Small EJ, Cook R, Higano CS

Massachusetts General Hospital, Boston, ABD.*

J Clin Oncol 2005; 23(13):2918-25.

* Bu çalışma Novartis Onkoloji tarafından desteklenmiştir.

Dr. Emre Tüzel

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Afyon

Lokal ileri prostat kanserli hastalarda erken androjen deprivasyon tedavisi sağkalımı arttırmaktadır. Ayrıca lokal ileri prostat kanseri olup radyoterapi (RT) görmüş veya radikal prostatektomi sırasında lenf nodu pozitif çıkan olgularda adjuvan anti-androjen tedavinin sağkalım üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. GnRH tedavisi, RT veya cerrahi gibi definitif tedaviler sonrasında serum PSA değerleri yükselen olgularda sıklıkla uygulanmaktadır. Metastatik prostat kanseri olup androjen deprivasyonuna rağmen progresyonu olan hastaların prognozu kötü olmaktadır. Kastrasyon yapılmış, ancak progresyon gösteren metastatik prostat kanserli olgularda medyan sağkalım 16-18 ay civarındadır. Günümüzde non-metastatik prostat kanseri olup GnRH analogu kullanan birçok hasta bulunmaktadır. Bu hastaların birçoğunda serum testosteron seviyeleri kastre düzeylerde olmasına rağmen sonuçta PSA değerleri yükselmeye başlayacaktır. Ancak androjen bağımsız prostat kanseri olan ve radyolojik olarak ortaya konmuş metastazı olmayan bu hasta grubunun doğal seyri konusunda fazla bir bilgi bulunmamaktadır.

Araştırmacılar androjen deprivasyon tedavisine rağmen serum PSA değeri yüksek non-metastatik prostat kanserli olgularda zoledronik asidin olası etkilerini araştıran çift kör randomize prospektif plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışma başlatmışlardır. Her ne kadar başlangıçta çalışmaya 900 civarı hasta konulması planlanmışsa da, bir süre sonra ortaya çıkan etkinin beklenenden az olduğu gözlenince çalışma sona erdirilmiş ve hasta randomizasyonu durdurulmuştur. Araştırmacılar bu makalede adı geçen çalışmanın plasebo kolunu oluşturan 201 non-metastatik hormon bağımsız prostat kanseri olan olguların doğal seyriyle ilgili sonuçlarını yayınlamayı planlamışlardır.

Yöntem

Non-metastatik, kastrasyon yapılmış ancak serum PSA değerleri yükselen prostat kanserli hastalarda zoledronik asidin ilk kemik metastazi gelişinceye kadar olan zaman üzerine etkilerini araştırmak için 398 hasta plasebo ve zoledronik asit grubu olarak 2 ayrı tedavi koluna randomize edilmişlerdir. Yaşam beklentileri 6 aydan az olanlar çalışmaya alın-

mamışlardır. Sekonder hormonal tedaviler ve kemoterapi gibi tedaviler hastayı takip eden hekimin kararına bırakılmış ve çalışmadan çıkarılma kriteri olarak kabul edilmemiştir. Tüm hastalar 48 ay boyunca 4 ayda bir yapılan PSA ölçümü ve kemik sintigrafisi ile izlenmiştir. Çalışmanın öncelikli amaçları ilk kemik metastazi çıkıncaya kadar geçen zaman, metastazsız ve toplam sağkalım olarak belirlenmiştir. İlk PSA değeri, PSA değişim hızı, önceden geçirilmiş prostatektomi varlığı, Gleason skoru, bilateral orşiektomi, bölgesel lenf nodu metastazi, androjen deprivasyon tedavisi süresi ve PSA katlanma zamanı gibi parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analiz ile kemik metastazi gelişme ve sağkalım üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Bulgular

Tek değişkenli analizde ilk PSA düzeylerinin ≥ 10 ng/ml olması ve yüksek PSA değişim hızı ilk kemik metastazi ortaya çıkıncaya kadar geçen zamana etki eden önemli parametreler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde bu iki faktörün bağımsız değişkenler olduğu ortaya çıkmıştır. Aynı parametreler toplam sağkalım için de istatistiksel anlamlı faktörler olarak kalmıştır. Yine PSA ≥ 10 ng/ml ve PSA değişim hızı yüksek olan olgularda kemik metastazlarının ortaya çıkma süresinin anlamlı ölçüde kısa olduğu bulunmuştur.

YORUM

Bu çalışmada androjen bağımsız non-metastatik prostat kanserli olgularda serum PSA değerlerinin androjen deprivasyonuna rağmen yükselmesinin, nispeten kötü prognozla ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların üçte birinde 2 yıl içinde kemik metastazları gelişmiş ve metastazsız sağkalım 30 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışma, androjen bağımsız prostat kanseri olup PSA değerleri yükselen hastaların doğal seyriyi inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ancak çalışmada beklenileceği gibi, bu hasta grubunun prognozunun kötü olduğu ve çoğunda kısa zaman periyodları içinde progresyon görüldüğü ortaya çıkmıştır. Bu hasta grubunda manifest kemik

metastazları çıkmazdan çok önce serum PSA değerlerinin yükselmeye başladığının gözlenmiş olması da diğer beklenen bir bulgu olarak saptanmıştır.

Prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarının önlenmesinde bifosfonatların rolü belirsiz olmakla birlikte 400'e yakın hastanın dahil edildiği bu çalışmada beklenen etki ortaya çıkmadığından çalışma sona erdirilmiştir. Yakın dönemde, IUAC (International Union Against Cancer), Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı ve Uluslararası Üroloji Birliği tarafından gerçekleştirilen ve Paris'te düzenlenen 3. Uluslararası Prostat Kanseri Konsültasyon Paneli prostat kanserli hastalarda intravenöz bifosfonat kullanımı ile ilgili bir algoritma belirlemiştir. (1,2). Ürolog, genitouriner kanserler konusunda uzmanlaşmış medikal onkolog ve kemik endokrinologları gibi konusunda uzman kişilerin yer aldığı bu panelde bifosfonat tedavisi ile ilgili belirlenmiş olan güncel öneriler şu şekilde özetlenebilir;

i) Hormon duyarlı yeni tanı almış semptomatik veya asemptomatik prostat kanserli olgularda, hormonal tedaviyle birlikte zoledronik asit kullanımını önerilmemektedir.

ii) Hormon duyarlı non-metastatik prostat kanserli olguların ise (anti-androjen tedavinin kemik kaybına neden olabileceğinden dolayı) kemik mineral dansitesi yönünden monitorize edilmesi ve klinik olarak anlamlı kemik kaybı olanlarda zoledronik asit tedavisinin gündeme alınması salık verilmektedir.

iii) Birincil veya ikincil hormonal tedavinin başarısız olduğu kemik metastazları olan olgularda, iskelet sistemi komplikasyonlarının önlenmesi için rutin 3-4 hafta aralıklarla intravenöz zoledronik asit kullanımı önerilmektedir.

iv) Son olarak panel hormon bağımsız veya hormon dirençli ancak dokümanite edilmiş kemik metastazları olmayan olgularda bifosfonat tedavisine başlama kararını ilgili klinisyene bırakmaktadır. Ayrıca bu hastaların kemik sintigrafisi ile yakın takip edilmelerini önerilmektedir.

Sonuç olarak non-metastatik, hormon bağımsız, serum PSA değerleri yükselmekte olan prostat kanserli hastaların prognozu kötüdür. Bu hastalar olası metastatik hastalık ve özellikle de kemik metastazı gelişme riskinden dolayı yakın takip edilmelidirler. Zoledronik asitin bu hasta grubunda kemik metastazlarını önleyici etkisi bu çalışmada ortaya konulamamıştır. Bu nedenle hormon bağımsız non-metastatik olgularda zoledronik asit kullanımı kararı klinisyenin tercihine bırakılmaktadır.

Kaynaklar

1. Saad F, McKiernan J, Eastham J. Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis. *Urol Oncol* 2006; 24(1):4-12.
2. P.R. Carroll, D. Neal and H. Scher *et al.*, Management of disseminated prostate cancer. In: L. Denis, G. Bartsch and "S. Khoury *et al.*, Editors, *Prostate cancer 3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris*, Health Publications, Paris, France (2003), pp. 251-284.