

HORMONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNİN SİTOSTATİK TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİN ROLÜ

THE ROLE OF PSA IN THE ASSESSMENT OF CYTOSTATIC TREATMENT IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

YİĞİTBAŞI, O., YALÇINKAYA, F., İMAMOĞLU, A., SAĞNAK, L., ÖZOK, U., SOYER, Ö.

ÖZET:

Hormona dirençli prostat kanserinin palyatif amaçla yapılan sitostatik kemoterapisinin değerlendirilmesinde subjektif cevap kriterlerinin yanısıra objektif kriter olarak Prostat Spesifik Antijen kullanılabilir. Ancak Prostat Spesifik Antijen değışikliklerinin yorumu standart hale gelmemiştir.

Hormona dirençli prostat kanserli 25 hastaya sistemik epirubicin tedavisi 8 hafta süre ile haftada 1 defa 30 mg/m² dozunda uygulandı. İlk 3 ayda hastaların % 88'inde subjektif yanıt elde edildi. Klinikte uyumlu olarak hastaların % 68'inde PSA'da azalma saptandı. Tedavi sonrası PSA'sı yükselen hastalarda ortalama yaşam süresi 4,5 ay idi. PSA değeri % 0-50 arasında azalanlarda ortalama yaşam süresi 10,4 ay, % 50'den fazla azalanlarda ise 13,6 ay olarak belirlendi. (0,2<p<0,01) Kemoterapi ile PSA'sı düşen hastalarda ortalama yaşam süresi, PSA seviyesi yükselenlere göre 2,7 kat daha fazla bulundu. (p<0,001) Buna karşı literatürden farklı olarak PSA'da % 50'den fazla azalmanın yaşam süresi üzerine etkisi çalışmamızda tespit edilmedi.

SUMMARY:

In the assessment of palliative aimed cytostatic chemotherapy of hormone-refractory prostate cancer, we shall be use Prostate specific antigen (PSA) as an objective criteria beside to subjective response criteria's. But there haven't any standardization in the interpretation of alteration in PSA.

We applied systemic epirubicin treatment to 25 patients who have hormone-refractory prostate cancer in doses of 30 mg/m² once a week for a period of 8 weeks. We gained subjective response in 88 % of patients at the first 3 month. In the 68 % of patients we detected decreasing PSA levels within the correlation of clinic observations.

The mean survival all the patients whose PSA levels had become increased after treatment was 4,5 months. We determined the mean survival; in the group of patients who have decreasing PSA levels between 0-50 %; as 10,4 months when this was 13,6 months in the group of patients whose decreasing PSA levels were more than 50 % (0,2<p<0,01). We found the mean survival as 2,7 times higher in the patients whose PSA levels decreased after chemotherapy according to the ones who have increasing PSA levels decreased after chemotherapy according to the ones who have increasing PSA levels at the same period (p<0,001). On the other hand; as opposite to the literature; we determined in our study that the decrease in PSA levels more than 50 % has no positive effect on life time.

ANAHTAR KELİMELER: Hormona dirençli prostat kanseri, Prostat Spesifik Antijen

KEY WORDS: Hormone-refractory prostate cancer, Prostate specific antigen

GİRİŞ:

Hormona dirençli prostat kanseri tedavisinde çeşitli hormonal ve sitostatik ilaçlar denenmesine rağmen yaşam süresi oldukça kısadır. Tedavinin değerlendirilmesinde bazı objektif ve subjektif kriterler kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütünün (WHO) belirlediği objektif cevap kriterlerinin gösterilmesi oldukça güçtür.

Prostat kanserli hastaların tanı ve tedavisinde kullanılan Prostat Spesifik Antijen (PSA)'in hormona dirençli prostat kanseri olgularında da objektif bir cevap kriteri olarak kullanılması uygun olabilir. Ancak PSA seviyesindeki değişikliklerin yorumu standart haline getirilmemiştir.

Bu çalışmada hormona dirençli prostat kanseri olgularında sistemik Epirubicin tedavisi uygulanarak PSA seviyesindeki değişiklikler ve prognoz üzerindeki etkileri retrospektif olarak incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD:

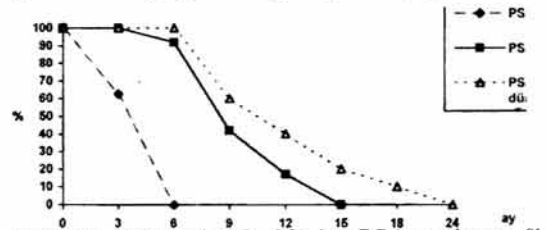
1992-1995 yılları arasında endokrin tedaviye (orşiektomi + anti androjen) rağmen progresyon gösteren hastalardan, performans skoru 2'nin altında olan, D2 evresinde prostat kanserli 25 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 75 6 idi (52-81). Antiandrojen PSA'nın tedavi sonu ilk 3 aylık değerlendirilmesinde 25 hastadan 8 tanesinde (% 32) PSA değerinin yükseldiği gözlemlendi. 17 hastada ise (% 68) PSA değeri azaldı. Tedavi sonrası kaybedilen 3 hastanın da PSA'sı yükselmişti. Bu hastaların ortalama yaşam süresi 2 aydı. 5 hastanın PSA'sı yükseldiği halde subjektif yakınmalarında düzelme vardı. Bu hastalardaki ortalama yaşam süresi ise 6 ay bulundu. Dolayısı ile PSA değeri yükselen hastaların ortalama yaşam süresi 4,5 aydı.

12 hastanın (% 48) PSA değeri % 0-50 arasında düştü. Bunlarda ortalama yaşam süresi 10,4 ay

Tablo I: Tedavi sonrası PSA değişiklikleri ve yaşam süreleri.

PSA değişikliği	Hasta Sayısı	Ortalama yaşam süresi
PSA'da artma	8	4,5 ay
PSA'da % 0-50 azalma	12	10,4 ay
PSA'da % 50 ↑azalma	5	13,6 ay

Şekil I. Hasta gruplarının aylar içindeki yaşam süreleri



bulundu. 5 hastada (% 20) ise PSA azalması % 50'nin üzerinde idi. Bu olgulardaki ortalama yaşam süresi ise 13,6 ay olarak belirlendi. (Tablo 1) Son iki grup arasında ortalama yaşam süreleri açısından istatistiksel olarak fark saptanamadı. ($p>0,1$) Ancak ortalama yaşam süreleri PSA değeri yükselen gruba göre 2,7 kat daha fazla bulundu. ($p<0,001$) (Şekil 1)

Hastaların 3-6 aylık kontrollerinde ağrı ve performans skorlarının tedricen arttığı gözlemlendi. Ağrı skoru 1,04, performans skoru ise 0,63'e yükseldi. Bu dönemde tedavi sonrası PSA değeri yükselen tüm hastalar kaybedildi. Tedavi sonu PSA değeri düşen 17 hastanın 2'sinde (% 11) PSA'nın düşmeye devam ettiği gözlemlendi. Buna karşılık 6 hastanın (% 35) PSA değeri değişmedi, 9 hastanın ise (% 53) PSA değeri belirgin olarak yükseldi.

Hastaların 6-9 aylık izlemlerinde ise ağrı skorunun 1,2'ye, performans skorunun 1'e yükseldiği belirlendi. Bu dönemde tüm hastaların PSA değerlerinin tedavi öncesi değerlerinin üzerine çıktığı tespit edildi. 3-24 arasında izlenen hastaların ortalama yaşam süresinin 9,5 ay olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA:

Hormona rezistans prostat kanserli hastalarda tedavi sonrası PSA değişiklikleri bir çok çalışmada, klinik yanıt ve yaşam süresi arasındaki ilişki açısından değerlendirilmiştir.

Gerber ve arkadaşları³ ketokonazol ve prednizon tedavisine aldıkları hastaların % 80'inde PSA'da düşme saptamışlardır. Seidman⁴ estramustin fosfat + vinblastin uygulanan 24 hastanın 13 tanesinde subjektif yanıt ile uyumlu PSA'da % 50'den fazla düşme belirlemiştir. Fossa¹ sitostatik ve hormonal tedavi gruplarında hastaların üçte birinde % 50'den fazla düşüş olduğunu rapor etmiştir. Kelly² ise PSA'da % 50'den fazla azalmanın yaşam süresi üzerinde önemli derecede etkili olduğunu göstermiştir.

Scher ve ark.⁵ yaptıkları çalışmalarda, kemoterapi sonrası normale dönüş olmaksızın başlangıç değerlerine göre PSA'daki % 80'lik azalmayı parsiyel cevap kriteri olarak almıştır. Bu değerini % 50 azalmaya göre daha güveli olduğunu ileri sürmüştür. Suramin ile tedavi edilen hastalarda PSA değerindeki % 80'lik azalmanın yaşam süresi üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir.⁶

Görülüyor ki; çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan analizlerde PSA seviyesindeki % 50'den fazla olan azalma, yaşam süresi üzerine etkili olmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda PSA'da % 50'den fazla azalmanın istatistiksel olarak yaşam süresi üzerine etkili olduğu gösterilememiştir. Hasta sayısının azlığının sonuçları etkilediği düşünülebilir. Buna karşılık PSA değeri düşen hastalarda, PSA değeri yükselene göre ortalama yaşam süresinin 2,7 kat fazla olması, PSA'nın önemli bir prognostik etken olduğunu göstermektedir.

Hormona rezistans prostat kanserinin hormonal ve sitostatik tedavisinde PSA'daki azalmanın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Sekonder hormonal tedavi yapılanlarda da PSA'nın düşmesi ve subjektif cevabın gözlenmesi bir kısım tümör hücrelerinin hala hormona duyarlı olduğunu göstermektedir.¹ Hormona rezistans prostat kanserinin tam olarak hormona dirençli olmadığı Manni⁷ tarafından gösterilmiştir. Buna göre hastalardaki androjen seviyesi hala tümör hücrelerini stimüle etmektedir.

Başka bir görüşte Kelly² tarafından açıklanmıştır. Sekonder hormon tedavisinin prostat kanser hücrelerinin çoğaltma kabiliyetini azaltmaksızın PSA salınım ve inhibisyonunu değiştirebileceği belirtilmiştir. Flutamid ile yapılan çalışmada bu etkinin hormonal tedaviden mi yoksa, flutamidin sitostatik etkisine bağlı mı olduğu tartışılmaktadır.^{1,8}

Aynı şekilde sistemik kemoterapinin hücre ölümlü olmaksızın PSA sentez ve salınımını inhibe et-

tiği ileri sürülmüştür.⁹ Yine, kemoterapinin selektif olarak PSA salan hücreler üzerine etki ettiği belirtilmiştir.¹⁰

Sonuç olarak hormona rezistans prostat kanserinde sitostatik ve hormonal tedaviler birlikte kullanıldığında tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde PSA'nın önemli bir kriter olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR:

- 1) Sophie, D., Fossa, S.D., Paus, E.: Reduction of PSA during endocrine or cytotoxic treatment of hormone resistant cancer of the prostate, *Eur Urol*, 26:29-34, 1984.
- 2) Kelly, W.M., Scher, I.H., Mazumdar, M et al.: Prostate specific antigen as a measure disease outcome in metastatic hormone refractory prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 11(4): 607-15, 1993.
- 3) Glenn, G.B, Gerald, W., Chodak, C.W.: Prostate specific antigen for assessing response to ketoconazole and prednisone in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *J.Urol* 144:1177, 1990.
- 4) Seldman, A.D; Scher, H.I, Petrylak, D. et al.: Estramustine and vinblastine: Use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory metastatic prostate cancer. *J.Urol* 147:931, 1992.
- 5) Schultz, P.K., Kelly, W.K., Begg, C., Cohen, L., Scher, H.I.: Posttherapy change in prostate specific antigen levels as a clinical trial endpoint in hormone refractory prostatic cancer a trial with 10-Ethyl-deaze-Aminopterin. *Urology* 4(2): 237, 1994.
- 6) Myers, C., Cooper, M., Stein, C. et al.: Suramin: A novel growth factor antagonist with activity in hormone refractory metastatic prostate cancer. *J.Clin Oncol.* 10:881-9, 1992.
- 7) Manni, A. Santen, R.J., Boucher, A.E, et al.: Androjen priming and response to chemotherapy in advanced prostatic cancer. *J.Urol* 136:1242, 1986.
- 8) Di Silverio, F., Sciarra, F., Derome, G. et al.: Advanced prostatic cancer. *Eur Urol.* 18:10-5, 1991.
- 9) LaRocca, R.V., Danesi, R., Cooper, MR et al.: Effect of suramin on human prostate cancer cell in vitro. *J.Urol* 145:393, 1991.
- 10) Stein, B.S., Vangore, S., Peterson, R.D. et al.: Comparison of primary and metastatic sites. *Urology* 24:146, 1984.