Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserli Hastalarda Dosetaksel Tedavisi Öncesi ve Sonrası CRP ile PSA Değerlerinin Kıyaslanması

Comparison of Pre And Post Treatment CRP And PSA In Patients With Castration Resistant Prostate Cancer Under Docetaxel Treatment

Kürşad ZENGİN[1], Orhan YİĞİTBAŞI[2], Nevzat Can ŞENER[3], İsmail NALBANT[4], İ. Halil BOZKURT[5], İnanç İMAMOĞLU[6]

[1] Sağlık Bakanlığı , Bozok Üniversitesi, Üroloji Bölümü, Yozgat - TÜRKİYE

[2] Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Üroloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

[3] Sağlık Bakanlığı, Numune EAH, Üroloji Kliniği, Adana - TÜRKİYE

[4] Sağlık Bakanlığı, Yenimahalle Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

[5] Sağlık Bakanlığı ,Bozyaka EAH, Üroloji Kliniği, İzmir - TÜRKİYE

[6] Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıd EAH,Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi:04.01.2014 Kabul Tarihi: 08.01.2014

Özet

Amaç: Kanserin inflamasyonu indüklediği hipotezinden yola çıkılarak, bu süreçte rol alan belirteçlerin kanser ile ilişkisi uzun zamandır pek çok çalışmaya konu olmuştur. İnflamatuar belirteçlerden C-Reaktif proteinin (CRP) prostat kanserinin prognozunu öngörebileceğine dair pek çok yayın bulunmaktadır. Kliniğimizde 2010 yılından itibaren kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) tanısı almış ve dosetaksel tedavisi başlanan prostat kanserli hastaların tedaviye başlanmadan önceki ve 8 kür tedavi sonrası CRP düzeyleri ile prostat spesifik antijen (PSA) retrospektif olarak dosyaları araştırılarak kıyaslanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: KDPK tanısı ile dosetaksel tedavi protokolüne alınan ve 8 kür tedavi verilmesi planlanan 55 hasta dosyası araştırılmıştır. Hastaların 3 tanesinin tedavi protokolünü tamamlayamadan komorbid faktörlere bağlı ex olduğu görülmüştür. Tedavi protokolünü tamamlayan 52 hastanın verileri ile istatistiksel çalışma yürütülmüştür. Hastaların ortalama yaşam süreleri hesaplanmıştır. Hastaların tedavi öncesi CRP ve PSA değerleri tedavi sonrası değerleri ile kıyaslanmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 16.6 aydır (9-40 ay). Hastaların tedavi öncesi PSA ortalaması 82.9 ng/mL (12-150) olarak bulundu. Tedavi öncesi ortalama CRP değeri ise 10.6 mg/dL (3-75) olarak hesaplandı. Hastaların 22'sinin (%42.3) tedavi öncesi CRP değeri normal seviyede iken, 30'unun (%57.7) CRP değeri yüksekti.

Tedavi sonrası ortalama CRP değeri 8.09 mg/dL (3-65) iken ortalama PSA değeri ise 41.76 ng/mL (1.3-150) olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri kıyaslandığında anlamlı bir sonuç bulunmazken (p=0.24), PSA için istatiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0.047). Tedavi sonrası 17 hastanın (%32.7) CRP değeri normal düzeyde izlenmiş, 8 hastanın (%15.4) CRP düzeyi artmış, ve 27 hastanın (%51.9) CRP düzeyinin ise azalmış olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süresi 13.2 ay (8-40 ay) olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PSA değerleri KDPK'li hastaların kemoterapi esnasında ve sonrasında izlenmesi açısından CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: CRP, kastrasyon dirençli prostat kanseri, PSA

Abstract

Introduction: Having the hypothesis of cancer originating from inflammation, various authors searched whether inflammatory markers were involved in cancer process. C-reactive protein (CRP) has been researched many times to foresee prostate cancer outcome. In this study, we aimed to evaluate the data of CRP and prostate specific antigen (PSA) levels of Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) patients treated with 8 cycles of docetaxel before and after treatment in our clinic between 2010-2013 and compare whether they have an effect on performance status.

Material and Methods: Files of 55 patients in docetaxel protocol and aimed to manage by 8 cycles were analyzed. Three of these patients died by accompanying factors. The remaining 52 patients were included in the study. Mean CRP and PSA values before and after treatment were compared according to performance status.

Results: Mean follow-up duration was 16.6 months (9-40 months). Pre-treatment mean PSA and CRP were 82.9 ng/mL (12-150) and 10.6 mg/dL (3-75), respectively. 22 of these patients (42.3%) had normal CRP and 30 patients (57.7%) had elevated CRP. Post-treatment CRP and PSA were 8.09 mg/dL (3-65) and 41.76 ng/mL (1.3-150), respectively. Even though CRP levels before and after treatment did not differ (p=0.24), PSA rise was statistically significant (p=0.047). CRP of 17 patients (32.7%) was normal, 8 patients (15.4%) were elevated and 27 patients (51.9%) were diminished. Mean survival was 13.2 months (8-40).

Conclusion: Serum PSA was more worthy than CRP in the follow-up of CRPC patients.

Keywords: CRP, castration resistant prostate cancer, PSA

Giriş

Metastatik prostat kanserinde, sağ kalım diğer metastatik kanserlere oranla görece daha yüksektir. Bu durum, prostat kanserinin hormon tedavisine çok duyarlı olmasından ileri gelmektedir. Yeni tanı almış prostat kanserli hastaların %90'ı LHRH analoğu veya orşiektomi ile tedaviye yanıt vermektedir (1). Hastalar ortalama 3 yılda progrese olurken, ilk hormon tedavisi sonrasında ise ortalama sağ kalım süresi 18 aya düşmektedir (2).

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen, Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyelerinde yükselme veya radyolojik olarak gösterilebilen ilerleyici hastalık olarak tanımlanır (3). KDPK'de tedavide etkisi ortaya konulmuş ilk ajan Dosetaksel'dir ve etkisi hastadan hastaya farklılık göstermektedir (4).

Son yıllarda, akut faz reaktanları ile ölçülen sistemik enflamatuar cevabın, kanser hastalarındaki prognoz ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan yayımlar mevcuttur (5–7). Bu yayımlar özellikle böbrek ve mesane kanseri ile C-reaktif protein (CRP) ilişkisine odaklanmıştır (8,9). KDPK'de de, CRP'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu da gösterilmiştir (10).

Biz bu çalışmada, 8 kür Dosetaksel uyguladığımız KDPK hastalarında, performans skorlarını ve bu skorlar üzerinde PSA ve CRP'nin prognostik başarısını ölçmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler

Kliniğimizde KDPK tanısı ile dosetaksel tedavi protokolüne alınan ve 8 kür tedavi verilmesi planlanan 55 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların 3 tanesinin tedavi protokolünü tamamlayamadan komorbid faktörlere bağlı kaybedildiği görülmüştür. Tedavi protokolünü tamamlayan 52 hastanın verileri ile istatistiksel çalışma yürütülmüştür. Hastaların ortalama yaşam süreleri hesaplanmıştır.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PSA ve CRP değerleri elde edilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve 8. kür sonrası hastaların ECOG performans skorları değerlendirilmiştir (0 – Asemptomatik. Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yürütür; 1: Semptomatik, ama tamamen ayakta. Günlük tüm ev ve ofis işlerini yürütür; 2: Semptomatik, gününün % 50′den azını yatakta geçirir; 3: Semptomatik, gününün % 50′den fazlasını yatakta geçirir; 4: Yatağa bağımlı). Hastaların tedavi öncesi CRP ve PSA değerleri tedavi sonrası değerleri ile kıyaslanmıştır. CRP ve PSA değerleri performans skorlarına göre değerlendirilerek performans skorunu yükseltmede hangi belirtecin daha etkin olduğu araştırılmıştır.

Medikal Tedavi

Tüm hastalar, 21 günlük tedavi siklusunun ilk günü 75 mg/m2docetaksel (Taxotere®, Aventis, Essex, Birleşik Krallık) infuzyonu, ve siklusun devamında da günde iki kez 5 mg oral prednisone uygulaması ile tedavi edildi. Siklusun

birinci ve üçüncü günlerinde, günde iki kez 10 mg deksametazon uygulaması yapıldı.

Bulgular

Hastaların ortanca takip süresi 16,6 aydı (9–40 ay). Hastaların tedavi öncesi PSA ortalaması 82,9 ng/mL (12–150) olarak bulundu. Tedavi öncesi ortalama CRP değeri ise 10,6 mg/dL (3–75) olarak hesaplandı.

Hastaların 22'sinin (%42,3) tedavi öncesi CRP değeri normal seviyede iken, 30'unun (%57,7) CRP değeri yüksekti. Tedavi sonrası ortalama CRP değeri 8,09 mg/dL (3–65) iken ortalama PSA değeri ise 41.76 ng/mL (1,3–150) olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri kıyaslandığında anlamlı bir sonuç bulunmazken (p=0,24), PSA için istatiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görüldü (p=0,047). Tedavi sonrası 17 hastanın (%32,7) CRP değeri normal düzeyde izlendi, 8 hastanın (%15,4) CRP düzeyi artmış ve 27 hastanın (%51,9) CRP düzeyinin ise azalmış olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süresi 13,2 ay (8–40 ay) olarak hesaplandı.

Hastaların CRP ve PSA değerleri, prognostik öngörü için değerlendirildi. Sonuç ölçütü olarak, hastaların başlangıç ve 8. kür sonu ECOG performans değerleri değerlendirmeye alındı. Hastaların başlangıç ECOG performans skalası ortalama değeri 1,15 iken 8. kür sonu ortalama değeri 0,32 olarak hesaplanmıştır. Tedavi başlangıcı ve sonu ECOG değerleri kıyaslandığında istatiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görüldü (p=0,032). Hastaların tedavi başlangıcı ve sonunda ortalama CRP ve PSA değerleri, tedavi öncesi ve sonrası ECOG performans skalası sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, CRP değişiminin istatistiksel olarak anlamsız (p=0,21), PSA değişiminin ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (p=0,041).

Tartışma

Bu çalışmada, sınırlı sayıda hasta olmasına rağmen, dosetaksel tedavisi alan KDPK hastalarında prognostik faktör olarak CRP'nin etkisi olmadığını, ancak PSA'nın prognostik bir faktör olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), iki adet çalışma (11,12) ile KDPK'de sağkalımın arttığı gösterildikten sonra dosetaksel tedavisini birinci seçenek tedavi olarak onaylamıştır. Tedavinin sağkalımı uzattığı gerçeği ortadadır ancak pek çok hasta, 7 ay içinde progrese olmakta ve hastalar kaybedilmektedir (13). Bu sebepten dolayı, bu tedaviden fayda görecek veya görmeyecek hastaları ortaya koyacak, prognostik faktörler ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Örneğin Halabi ve arkadaşları (14), KDPK olan hastaları tedavi altında incelemişler ve prognostik faktörler olarak üçüncü ayda progresyon, yas, performans durumu, beden kitle endeksi, Gleason skoru, hemoglobin seviyesi, ırk, geçirilmiş radyoterapi, alkalen fosfataz seviyesi, PSA ve laktat dehidrogenaz seviyeleri olarak belirlemişlerdir. Armstrong ve arkadaşları (15) ise KDPK'li hastaları inceledikleri TAX327 çalışmalarında, pek çok post kemoterapi faktörünün progresyonu etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Bu faktörler arasında, ağrı, Karnofsky performans skoru, alkalen fosfataz, metastaz sayısı, karaciğer metastazı, hemoglobin ve tanıdan sonraki zaman olarak sayılmıştır. TAX327 çalışmasını değerlendiren Pond ve arkadaşları (16) ise taksan kemoterapisinin uzamasını prognozun kötüleşmesi lehine yorumlamışlardır.

Sistemik enflamatuar cevap, salınan sitokinler ile oluşturulur. Özellikle salınan interlokin–6 (IL–6), CRP oluşumunda en etkili ajandır (17). In vitro çalışmalarda (18–20), IL-6'nin prostat kanseri hücrelerinin büyümesinde etkin olduğu, aynı zamanda prostat kanser hücrelerinin de IL–6 ürettiği gösterilmiştir. Kemik metastazı sırasında da prostat kanseri hücrelerinin IL–6 ürettiği ortaya konulmuştur (21).

Prins ve arkadaşları (22), 119 hastalık çalışmalarında, KDPK olan hastalarda yüksek CRP ile daha düşük sağkalım oranları olduğunu belirtmişler ve CRP'nin bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır. Ancak CRP'nin prostat kanseri olan hastalarda uygun bir belirteç olmadığının öne sürüldüğü yayınlar da mevcuttur. Toriola ve arkadaşları (23), Finlandiya'da prostat kanseri riski ile CRP ilişkisini araştırmışlar, ve sonuç olarak prostat kanser riskinde CRP'nin etkili olmadığını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 34891 erkek hasta taranmış ve prostat kanseri riski ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ancak yazarlar (24), araştırdıkları belirteçler arasında CRP ile prostat kanseri arasında ilişki bulamamışlardır. Biz de çalışmamızda KDPK'nde CRP ile hastanın performans skoru arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik.

Bizim çalışmamızda ise hastaların dosetaksel tedavisi öncesi ve sonrası CRP değerleri kıyaslanmış ve istatiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası ECOG skorları ile de karşılaştırıldığında yine istatiksel açıdan anlamlı bir sonuç çıkmadığı görülmüştür.

Serum PSA, prostat kanserli hastaların tanı ve takibinde kullanılan en çok bilinen ve kullanılan belirteçtir. KDPK'li hastalarda da prognostik bir önemi olabileceği düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar ile desteklemeye çalışılmaktadır. Örneğin Saad ve arkadaşları (25), Zoledronik Asit tedavisi verdikleri Faz 3 çalışma sonuçlarını bildirmişler ve bu 434 hastalık grubu 202 hastalık placebo uygulanmış grupla karşılaştırmışlar. Her iki grupta da PSA artışının

ölüm riskini, kemik ilişkili olayları ve kemik hastalığının progresyon riskini ortaya koyan bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca literatürde (26,27) PSA ikilenme zamanının, KDPK'de önemli bir belirteç olduğunu ortaya koyan yayınlar da mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da, PSA'nın, hastaların performans skorunun kötüleşmesinde, öngörüsü yüksek bir belirteç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, geriye dönük olması, görece az hasta sayısı, ve multivariate analiz yapılmamış olması sayılabilir.

Sonuç olarak, dosetaksel tedavisi alan KDPK hastalarında, CRP'nin prognostik bir belirteç olmayabileceği, buna karşın PSA'nın daha kuvvetli bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu tezi doğrulamak için daha geniş hasta popülasyonları üzerinde randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

Kaynaklar

1. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006;175:27–34.
2. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2008 10;26:242–5.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2013; www.uroweb.org
4. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002 Dec 19;420:860–7.
5. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 1998 Oct;31:351–7.
6. Tartour E, Dorval T, Mosseri V, Deneux L, Mathiot C, Brailly H, et al. Serum interleukin 6 and C-reactive protein levels correlate with resistance to IL-2 therapy and poor survival in melanoma patients. Br J Cancer 1994;69:911–3.
7. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. Am J Surg 1998;176:335–8.
8. Eggers H, Seidel C, Schrader AJ, Lehmann R, Wegener G, Kuczyk MA, et al. Serum C-reactive protein: a prognostic factor in metastatic urothelial cancer of the bladder. Med Oncol Northwood Lond Engl 2013;30:705.
9. Steffens S, Köhler A, Rudolph R, Eggers H, Seidel C, Janssen M, et al. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. Bmc Cancer 2012;12:399.
10. Ito M, Saito K, Yasuda Y, Sukegawa G, Kubo Y, Numao N, et al. Prognostic impact of C-reactive protein for determining overall survival of patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel. Urology 2011;78:1131–5.
11. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004 7;351:1502–12.
12. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004 ;7;351:1513–20.
13. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010 ;376:1147–54.
14. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou S-S, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2009;27:2766–71.
15. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2007 1;13:6396–403.
16. Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, Brookes M, Leopold L, Berry WR, et al. Evaluating the value of number of cycles of docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2012;61:363–9.
17. Mori K, Fujimoto-Ouchi K, Onuma E, Noguchi M, Shimonaka Y, Yasuno H, et al. Novel models of cancer-related anemia in mice inoculated with IL-6-producing tumor cells. Biomed Res Tokyo Jpn 2009;30:47–51.
18. Chun JY, Nadiminty N, Dutt S, Lou W, Yang JC, Kung H-J, et al. Interleukin-6 regulates androgen synthesis in prostate cancer cells. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2009 1;15:4815–22.
19. Jacober MLV, Mamoni RL, Lima CSP, Dos Anjos BL, Grotto HZW. Anaemia in patients with cancer: role of inflammatory activity on iron metabolism and severity of anaemia. Med Oncol Northwood Lond Engl 2007;24:323–9.
20. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. J Cell Biochem 2005 1;95:497–505.
21. 21. Steiner H, Godoy-Tundidor S, Rogatsch H, Berger AP, Fuchs D, Comuzzi B, et al. Accelerated in vivo growth of prostate tumors

that up-regulate interleukin-6 is associated with reduced retinoblastoma protein expression and activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. Am J Pathol 2003;162 :655–63.

22. Prins RC, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Alumkal JJ, Graff JN, Eilers KM, et al. C-reactive protein as an adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): confirmatory results. Urol Oncol 2012;30 :33–7.
23. Toriola AT, Laukkanen JA, Kurl S, Nyyssönen K, Ronkainen K, Kauhanen J. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of prostate cancer. Int J Cancer J Int Cancer 2013: 10.
24. Van Hemelrijck M, Jungner I, Walldius G, Garmo H, Binda E, Hayday A, et al. Risk of prostate cancer is not associated with levels of C-reactive protein and other commonly used markers of inflammation. Int J Cancer J Int Cancer 2011: 15;129:1485–92.
25. Saad F, Segal S, Eastham J. Prostate-Specific Antigen Kinetics and Outcomes in Patients with Bone Metastases from Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with or Without Zoledronic Acid. Eur Urol 2012: 12.
26. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2013 :16.
27. Thomas BM, Smith C, Evans J, Button MR, Kumar S, Palaniappan N, et al. Time to prostate specific antigen (PSA) nadir may predict rapid relapse in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) receiving docetaxel chemotherapy. Med Oncol Northwood Lond Engl 2013;30:719.

Sorumlu Yazar: Dr. Nevzat Can ŞENER
Adana Numune E.A.H. Üroloji Kliniği Yüreğir, Adana
Gsm: 0 505 332 84 74
E-mail: cansener14@gmail.com