Özgün araştırma / Original research

Modern tedavi yöntemleriyle metastatik prostat kanserli hastaların seyri değişti mi?

Did the course of the metastatic prostate cancer patients change with modern treatment methods?

Alper Bitkin, Ali İhsan Taşçı, Erkan Sönmezay, Doğukan Sökmen, Abdülmuttalip Şimşek, Volkan Tuğcu

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş tarihi (Submitted): 19.04.2013
Kabul tarihi (Accepted): 10.06.2013

Yazışma / Correspondence
Alper Bitkin
Tevfik Sağlam Cad. No:11 Bakırköy
Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi E Blok 2. Kat Üroloji
Kliniği, Bakırköy-İstanbul
Tel: 0532 557 44 01
E-mail: alperbitkin@gmail.com

Özet

Amaç: Metastatik prostat kanserinde androjen deprivasyon tedavisi standart tedavi yöntemidir. Mevcut tedavi yöntemlerine rağmen hastalık kısa sürede hormona dirençli hale gelmektedir. Biz bu çalışmamızda metastatik prostat kanser tanısı konulan hastalarda modern tedavi yöntemlerinin klinik seyir ve sağkalım üzerine etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Polikliniğimize 2005-2012 yılları arasında metastatik prostat kanseri tanısıyla başvuran ve tarafımızca takip edilen 118 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızdaki hastaların klinik özellikleri, aldıkları hormonal tedavi yöntemleri, hastalığı ve tedaviye bağlı komplikasyonlar, hastalığın progresyonu ve sağkalım süresi kaydedildi.

Bulgular: Hastaların tanı esnasındaki ortalama yaşları 69,4(53-87), biyopsi öncesi PSA değeri ortalama 255,1(20-2000) ng/ml ve ortalama Gleason skorları 8,1 (7-10) idi. Hormonal tedavi alan hastalarda hormona direnç gelişim zamanı ortalama 22,8 ±10,9 ay olarak hesaplandı. Hormona Dirençli Prostat Kanseri (HDPK) grubundaki hastalarının ortalama sağkalımı 13,7 (3-19) ay olarak hesaplandı. Metastatik prostat kanseri tanısı konulan hastaların ölümüne kadar geçen süre ortalama 36,6±14,8 ay olarak saptandı. Hormonal tedavi olarak monoterapi (LHRH analoğu veya orşiektomi) alan grup ile maksimal androjen blokajı(orşiektomi veya LHRH analoğu + antiandrojen) alan grup karşılaştırıldığında ortalama sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı (35.7±12 ay – 37.2±16.4 ay, P=0.59). Aralıklı hormonal tedavi alan grupla devamlı hormonal tedavi alan grubun karşılaştırılmasında sağ kalım açısından is-

Abstract

Objectives: Androgen deprivation therapy is the standard treatment for metastatic prostate cancer. Although the current treatment methods the disease becomes hormone resistant after a while. In our study, patients diagnosed with metastatic prostate cancer, we investigated the effects of modern treatment methods in terms of the clinical course and survival.

Materials and Methods: Between 2005-2012, 118 patients followed at our outpatient clinic with diagnosis of metastatic prostate cancer were retrospectively analyzed. Clinical characteristics, hormonal treatment modalities of patients, disease and treatment-related complications, disease progression and survival time were recorded.

Results: The mean age of the patients at diagnosis was 69.4 (53-87) years, mean PSA level before biopsy was 255.1 (20-2000) ng / ml and the mean Gleason score was 8.1 (7-10) . The mean hormone resistance development time in patients receiving hormonal therapy was 22.8 ± 10.9 months. The mean survival of patients with hormone resistant prostate cancer (HRPC) was 13.7 (3-19) months. The mean time between the diagnose and death in metastatic prostate cancer patients was 36.6 ± 14.8 months. There was no statistical difference between neither monotherapy group (LHRH therapy or orchidectomy) and maximal androgen deprivation therapy group (orchidectomy or LHRH therapy with antiandrogen drugs) (35.7±12 months – 37.2±16.4 months, P=0.59) nor the intermittent hormonal therapy patients and continuous hormonal therapy given group (38±12.1 months - 35.5±16.7 months, P=0.35) in terms of mean

tatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (38±12.1 ay – 35.5±16.7 ay, P=0.35). Kemoterapi alan hastalarda ise ortalama sağkalım 7,4 ay olarak saptandı.

Sonuç: Metastatik prostat kanseri, hem hastalığın kendisi hem de verilen tedavinin yan etkileri düşünüldüğü zaman dikkatli bir şekilde destek tedavisi gerektiren bir hastalıktır. Metastatik prostat kanseri hormona duyarlı bir tümör olmasına rağmen, aralıklı veya devamlı hormonal tedavi, monoterapi veya maksimal androjen blokajı tiplerinden hangisi verilirse verilsin sağkalım üzerinde ciddi bir fark yaratan etki görülmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik prostat kanseri, hormonal tedavi, sağkalım

survival rates. In patients receiving chemotherapy, the median survival was 7.4 months.

Conclusion: Metastatic prostate cancer, when considering the disease itself as well as the side effects of treatment is a disease that requires careful treatment with the supportive therapy. Although metastatic prostate cancer is a hormone-sensitive tumor, intermittent or continuous hormonal therapy, MAB or monotherapy any of them are given, there are no differences in terms of survival.

Key Words: Metastatic prostate cancer, hormonal therapy, survival

Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erkekler arasında en sık, Avrupa'da ise akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık tanı konulan kanserdir.(1) Bununla birlikte erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır.(2,3) Prostat kanseri sıklığı artmakla birlikte gelişmiş ülkelerde erkek kanserlerinin %15'ini, gelişmekte olan ülkelerde ise %4'ünü oluşturmaktadır.(4) 1999-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada 126.978 prostat kanserli hastaların %7.7'sinde kemik metastazı saptanmıştır.(5) Tanı anında hastaların %30-35'i lokal ileri veya metastatik evrede olmaktadır.(6)

Huggins ve Hodges tarafından 1941'de, prostat kanserli hastalarda hormonal manipulasyonun tedavi edici etkisinin gösterilmesinden sonra androjen deprivasyon tedavisi (ADT), ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastalarda standart tedavi olmuştur.(7) Prostat kanserinde hormonal tedavi olarak, medikal kastrasyon [LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) agonistleri, LHRH antagonistleri, östrojenler, antiandrojenler] ve cerrahi kastrasyon uygulanmaktadır.(8) Hormonal tedavi; aralıklı veya devamlı, maksimal veya monoterapi olarak erken veya geç şekilde yapılabilir. Hormonal tedavi sonrası hastaların %80-90'ında semptomatik yanıt alınsa da elde edilen yanıt kalıcı değildir.(9) Palyatif bir tedavi yöntemi olan hormonal tedavinin hangisi kullanılırsa kullanılsın hastalar 18-24 ay içinde androjen bağımsız hale geçmekte, klinik progresyon gelişmekte ve hormona dirençli prostat kanseri (HDPK) olarak adlandırılmaktadır.(10,11) Kastrasyon sonrası progresyonsuz sağkalım 12-33 ay, ortalama sağkalım 30-36 ay olarak bulunmuştur.(11,12)

Çalışmamızda kliniğimizde metastatik prostat kanser tanısı konulan hastaların klinik özelliklerini, bu hastaların takibini ve prognozunu araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde metastatik prostat kanseri tanısı konulup, takibi yapılabilmiş hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

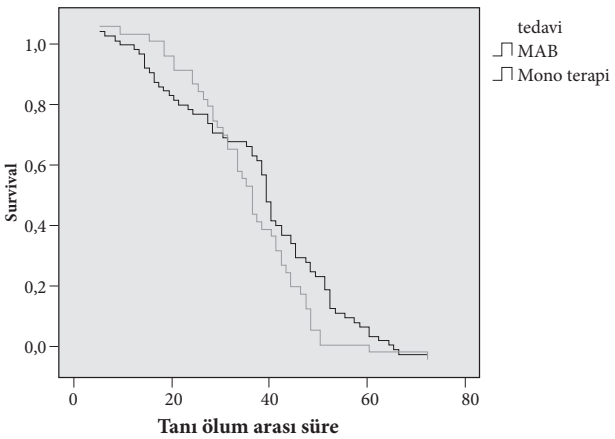
1) Metastaz (kemik,organ) yapmış prostat kanserli hastalar,
2) Tanı sonrası takibine devam edilen hastalar

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

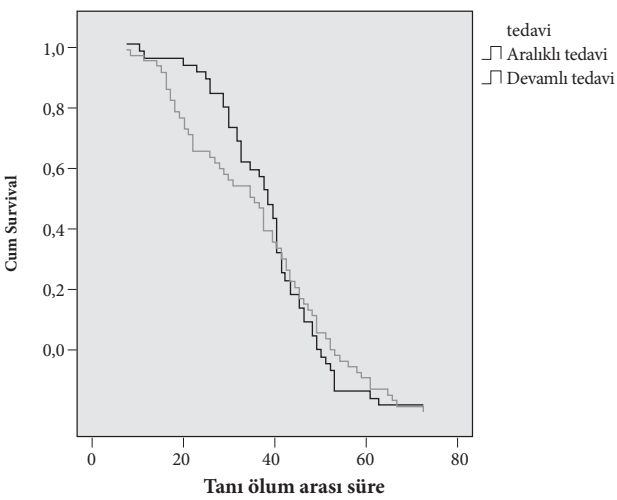
1) Prostat kanseri dışında ek malignitesi olan hastalar
2) Prostat kanseri ile beraber yaşam kalitesini bozan, komplikasyonlara yol açmış sistemik hastalığı (dekompanse kalp yetmezliği, prostat kanseri dışında obstrüksiyon veya renal parankim hastalığı nedeniyle böbrek yetmezliği, kemik ağrılarına sebep olan lokal veya sistemik hastalıklar, ilerlemiş ve tedaviye dirençli koroner yetmezlik, astım ve benzeri akciğer hastalıkları) olanlar

Çalışmamızdaki hastaların yaşı, tanı öncesi PSA seviyesi, Gleason skoru, metastazların yeri ve sayısı, metastazlara bağlı komplikasyonlar, hormonal tedavi için kullanılan yöntem (cerrahi veya medikal kastrasyon, monoterapi, MAB, aralıklı tedavi, sürekli tedavi), kemik metastazlarına yönelik hormonal müdahale dışındaki tedaviler, uygulanan hormonal tedaviye bağlı yan etki ve komplikasyonlar, tanı ile kemik komplikasyonları arasındaki süre, tanı ile hormona direnç gelişme evresi arasında geçen süre, hormona direnç gelişme evresinden sonra uygulanan tedaviler, hormona direnç gelişme ile ölüm olmuşsa arada geçen süre kaydedildi.

Hormonal tedavi cerrahi kastrasyon veya LHRH analogları ve/veya antiandrojen (monoterapi veya maksimal androjen blokajı) ile yapıldı. Hormonal tedavi sonrası takip 3 aylık aralıklarla fizik muayene, tuşe rektal, kan PSA, hemogram, ALP (alkalen fosfataz), kalsiyum, AST ve ALT, testosteron seviyesi ölçülerek yapıldı. Testosteron kastre seviyesi 50 ng/dL olarak baz alındı. 9 -12 ay MAB tedavisi alan ve PSA değeri 4 ng/mL altında olan hastalarda aralıklı hormonal tedaviye geçildi. 3 ay arayla ölçülen PSA takibinde PSA değeri 10 ng/mL üstüne çıkan hastalara tekrar MAB tedavisine başlandı. Hormona direnç gelişen ve serum testosteron düzeyi kastre olan hastalarımızın antiandrojen tedavisi kesildi. Monoterapi verilen hastalara progresyon geliştiğinde antiandrojen tedavi eklendi. İkincil hormonal tedaviye yanıt vermeyen hastalar kemoterapiye yönlendirildi.



Şekil 1



Şekil 2

İstatistiksel Analizler

Tüm analizler SPSS 13.0 (SPSS Inc, Chicago, II, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Aralıklı ve devamlı tedavi alan hastalarda hormona direnç gelişim zamanını karşılaştırırken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Monoterapi ile kombine tedavi arasında ve devamlı tedavi alan grupla aralıklı tedavi alan grubun tanı-ölüm arası sürelerinin karşılaştırılmasında da Mann Whitney U Testi ve Kaplan Meier Survival Testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Polikliniğimize 2005-2012 yılları arasında metastatik prostat kanseri tanısıyla başvuran ve tarafımızca takip edilen 118 hasta retrospektif olarak incelendi. Metastatik prostat kanseri tanısı konulan hastaların tanı esnasındaki ortalama yaşları 69.4(±17.4) olarak saptandı. Hastalarımızın 10'unda (%8.47) pozitif aile öyküsü saptandı. Hastaların TRUS biyopsi öncesi PSA değeri ortalama 255.1(±48.6) ng/mL olarak ölçüldü. TRUS biyopsi sonrası ortalama Gleason skorları 8.1 (±2.1) idi. Metastatik prostat kanseri tanısı kemik sintigrafi ile konuldu. Sintigrafide metastatik odak sayısı ortalama 7.2 (±1.3) olarak saptandı (Tablo 1). 2 hastada ilave olarak karaciğer metastazı, 1 hastada ise akciğer metastazı saptandı.

Hormonal tedavi tüm hastalara erken dönemde başlandı. 14 hastaya orşiektomi, 32 hastaya LHRH analoğu, 72 hastaya maksimal androjen blokajı başlandı. Bu hastaların 23'ü orşiektomi + antiandrojen (bikalutamid 50 mg 1x1), 49'u ise LHRH analoğu + antiandrojen verildi (Tablo 2).

Hastalar hormonal tedavi aldıktan 1 ay sonra serum PSA ve testosteron seviyesi bakıldı. 9 -12 ay MAB tedavisi alan ve PSA değeri 4 ng/mL altında olan 53 hastaya aralıklı hormonal tedavi verildi. 3 ay arayla ölçülen PSA takibinde PSA değeri 10 ng/mL üstüne çıkan hastalara tekrar MAB başlandı. Tedavisiz olarak hastalar ortalama 8.7 ay takip edildi.

Hastaların %85.5(101)'inde ağrı mevcut idi. Hastaların ağrı semptomu VAS (Visual Ağrı Skoru) ile değerlendirildi. Ağrısı olan hastaların ortalama VAS 7.1 (2-10) olarak ölçüldü. Ağrı için 64 hasta antienflamatuar alırken, 15 hasta ilave RT, 22 hasta ise algoloji polikliniğine başvurarak ilave olarak opiod aldı. Ağrı nedeniyle RT alan hastaların %68'inde ağrıda azalma olmakla birlikte

VAS ortalama düşüş puanı 3.4 oldu.

42 hastaya kemik metastazı nedeniyle zoledronik asit başlandı. Kemik metastazı nedeniyle zolendronik asit alan 42 hastanın VAS 6.9 (2-10) olarak ölçüldü. Zolendronik asit alan hastalarımız ve almayan hastalarımızın hiçbirinde patolojik kemik fraktürü izlenmedi.

Hastalarımızın 10'unda hormonal tedavi verilmesine rağmen mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı retansiyon gelişti. Bu nedenle bu hastalara TUR-foraj uygulandı. 5 hastada ise üreterlerin invazyonuna bağlı bilateral hidronefroz ve azotemi gelişti. Bu hastalara perkütan nefrostomi kateteri takılarak postrenal azotemi sorunları giderildi.

Hormonal tedavi sırasında yan etki olarak libido azalması 108 (%91.5), sıcak basmaları 51(43.2), osteoporoz 10 (%8.4) hastada görüldü. Hastalarımızda ortalama hematokrit düşüşü ise 1.2 (0.5-1.8) mg/dL kadardı.

Hormonal tedavi alan hastalarda hormona direnç gelişim zamanı ortalama 22.8 ±10.9 ay olarak hesaplandı. Aralıklı hormanal tedavi alan hasta grubuyla devamlı tedavi alan hasta grubu karşılaştırıldığında hormona direnç gelişim zamanını aralıklı hormonal tedavi alan hastalarda 23±9 ay, devamlı tedavi alanlarda ise 22.6±22.3 ay kadar olup, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (P=0.56) (Tablo 3).

Hormona direnç gelişen hastalarımızdan MAB verilenlerin %40'nın antiandrojen tedavisi kesildi. Bu hastaların %12'sinde PSA seviyesinin %35 azaldığı ve bu azalmanın ortalama 3.5 ay sürdüğü sonrasında tekrar progresyon gösterdiği izlendi. Monoterapi verilen hastalara progresyon geliştiğinde antiandrojen tedavi eklendi. HDPK hastalarının ortalama sağkalımı 13.7 (3-19) ay olarak hesaplandı. İkincil hormonal tedavi sonrası PSA progresyonu devam eden 12 hasta ve PSADT 6 ay altında olan 8 hasta kemoterapiye yönlendirildi. Metastatik prostat kanseri tanısı konulan hastaların ölümüne kadar geçen süre ortalama 36.6±14.8 ay olarak saptandı. Hormonal tedavi olarak monoterapi (LHRH analoğu veya orşiektomi) alan grup ile maksimal androjen blokajı(orşiektomi veya LHRH analoğu + antiandrojen) grup karşılaştırıldığında ortalama sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmadı (35.7±12 ay – 37.2±16.4 ay, P=0.59) (Şekil 1).

Aralıklı hormonal tedavi alan grupla devamlı hormonal tedavi alan grubun karşılaştırılmasında, aralıklı hormonal tedavi alan grupta ortalama sağkalım 38±12.1 ay, devamlı hormonal tedavi alan grupta ise 35.5±16.7 ay olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P=0.35) (Şekil 2). Ancak aralıklı hormonal tedavi alan grupta hormonal tedavinin kesildiği dönemde yan etki bakımından anlamlı düzelme izlendi (Tablo 4). Kemoterapi alan hastalarda ise ortalama sağkalım 7.4 ay olarak saptandı.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta Sayısı	118
Ortalama Tanı Yaşı	69,4±17.4
Ortalama PSA Seviyesi (ng/ml)	255,1±48.6
Ortalama Gleason Skoru	8,1 ±2.1
Ortalama Metastatik Odak Sayısı	7,2 ±1.3

Tartışma

Metastatik prostat kanseri, tüm prostat kanseri tanısı almış erkeklerin yaklaşık %2.6 -7.7'sini oluşturmaktadır. (4,5) Prostat kanseri olan erkeklerin tanı anındaki ortalama yaşı 67'dir.(13) Bizim çalışmamızda metastatik prostat kanserli hastaların tanı yaşı 69.4(±17.4) olarak saptandı. Prostat kanseri için en önemli risk faktörü ailede prostat kanseri öyküsüdür. Prostat kanseri tanısı almış tüm erkeklerin %10.5-18'inde pozitif aile öyküsü mevcuttur. (14,15) Bizim çalışmamızda hastaların 10'unda (%8.47) aile öyküsü pozitifti.

Tablo 2. Hormonal Tedavi Dağılımı

n	118
Orşiektomi (%)	14 (11,9)
LHRH Analoğu (%)	32 (27,1)
Orşiektomi + Antiandrojen (%)	23(19,5)
LHRH Analoğu + Antiandrojen (%)	49 (41,5)

Hormonal tedavi monoterapi veya maksimal androjen blokajı şeklinde uygulanabilir. Yapılan meta-analizlerde 5 yıllık bir takip döneminde, kastrasyona nonsteroidal antiandrojen eklenmesi ile yapılan maksimal androjen blokajı küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı (<%5) sağkalım kazancı sağlar.(16,17) Biz 14 hastaya orşiektomi, 32 hastaya LHRH analoğu, 72 hastaya maksimal androjen blokajı başladık. Bu hastaların 23'ü orşiektomi + antiandrojen (bikalutamid 50 mg 1x1), 49'u ise LHRH analoğu + antiandrojen aldı. Hormonal tedavi olarak monoterapi (LHRH analoğu veya orşiektomi) alan grup ile maksimal androjen blokajı(orşiektomi veya LHRH analoğu + antiandrojen) grup karşılaştırıldığında ortalama sağkalım

Tablo 3. Direnç Gelişim Süreleri

	Aralıklı Hormonal Tedavi	Devamlı Hormonal Tedavi	p
n (%)	53 (45)	65(55)	
Direnç gelişme süresi, ay (ortalama± SD)	23±9	22,6±22,3	0,65

Mann Whitney U Testi (p<0,05)

Tablo 4. Tedavi tipleriyle sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

	Monoterapi	Maksimal Androjen Blokajı	p
Ortalama sağkalım, ay (ortalama± SD)	35,7 ±12	37,2±16,4	0,59

	Aralıklı Hormonal Tedavi	Devamlı Hormonal Tedavi	p
Ortalama sağkalım, ay (ortalama± SD)	38 ±12,1	35,5 ±16,7	0,35

Mann Whitney U Testi (p<0,05)

açısından anlamlı bir fark saptanmadı (35.7±12 ay – 37.2 ±16.4 ay). Bu sonuç monoterapi verilen gruba daha sonra ilave antiandrojen eklendiğinden çıkmış olabilir.

478 hastanın AAD veya devamlı hormonal tedavi alacak şekilde randomize edildiği bir çalışmada, ortalama 50.5 aylık bir takip süreci sonunda, ortalama progresyonsuz sağkalımda farklılık olmadığı saptanmıştır (AAD grubunda 16.6 ay, devamlı hormonal tedavi grubunda 11.5 ay).(18) Güney Avrupa Üroonkoloji grubunun ortalama 55 ay takipli, 766 hastalık çalışmasında sağkalım farkı olmadığı ancak AAD grubunun hayat kalitesi parametrelerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.(19)

Bizim çalışmamızda aralıklı hormonal tedavi alan grupla devamlı hormonal tedavi alan grubun karşılaştırılmasında aralıklı hormonal tedavi alan grupta ortalama sağkalım 38 ±12.1 ay, devamlı hormonal tedavi alan grupta ise 35.5 ±16.7 ay olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak aralıklı hormanal tedavi alan grupta hormonal tedavinin kesildiği dönemde yan etki bakımından anlamlı düzelme izlendi.

Hormonal tedaviye bağlı çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastaların 2/3'ünde sıcak basmaları görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu oran %24 olarak saptandı. Anemi diğer bir komplikasyon olup, MAB yapılan 142 hastalık çalışmada 3. ayın sonunda hemoglobin seviyesinde 1.8 mg/dL'lik bir azalma meydana gelmiştir.(20) Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda ortalama hemoglobin düşüşü 1.2 (0.5-1.8) mg/dL olup, herhangi bir semptoma yol açmamıştır. Osteoporoz kemik kırığı risk olan önemli bir komplikasyondur. 50.000 prostat kanserli hormonal tedavi alan bir grupta yapılan değerlendirmede hormonal tedavi verilen hastalarda kırık riskinin teşhisten sonrası 1 yıl içerisinde başladığı saptanmış.(21) Bizim takibimizdeki hastalarda patolojik kırık izlenmedi.

Hormonal tedavi başlandıktan ortalama 18-24 ay sonra hormona direnç gelişmektedir.(10,11) Bizim yaptığımız değerlendirmede hastalarımızda hormonal tedavi başlandıktan ortalama 22.8±10.9 ay sonra hormona direnç gelişti. Bu süre aralıklı hormonal tedavi alan hastalarda 23±9 ay, devamlı tedavi alanlarda ise 22.6±22.3 ay kadar olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hormona direnç gelişen hastalarımızdan MAB verilenlerin %40'nın antiandrojen tedavisi kesildi. Bu hastaların %12'sinde PSA seviyesinin %35 azaldığı ve bu azalmanın ortalama 3.5 ay sürdüğü sonrasında tekrar progresyon gösterdiği izlendi. Monoterapi verilen hastalara progresyon geliştiğinde antiandrojen tedavi eklendi. HDPK hastalarının ortalama sağkalımı 13.7 (3-19) ay olarak hesaplandı. İkincil hormonal tedavi sonrası PSA progresyonu devam eden 12 hasta ve PSADT 6 ay altında olan 8 hasta kemoterapiye yönlendirildi. Antiandrojen tedavi kesilmeyen hastaların bir kısmında testosteron kastre seviyede olmadığından, bir kısmında hızlı progresyon gelişip kemoterapiye yönlendirildiğinden ve bazı hastalar ise antiandrojen tedavi kesilmeden ex olduklarından oran bu şekilde çıkmıştır.

Hormona direnç geliştikten sonra yapılan ikincil hormonal tedaviden fayda görülemediği durumlarda veya yaygın metastazı olan ve PSA progresyonu hızlı bir şekilde artan hastalarda uygulanacak tedavi şekli kemoterapidir. Southwestern Oncology Group (SWOG)'un yaptığı bir çalışmada 770 hasta randomize edilmiştir ve dosetaksel ile estramustin kombinasyonu, mitoksantron ve prednizon kombinasyonuyla karşılaştırılmıştır. Sağkalım süreleri 17.5 ay ve 15.6 ay olarak tespit edilmiştir. Fakat dosetaksel kolunda yan etkiler ve tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek oran tedaviye pred-

nizon eklenmemesine bağlanmıştır.(22)

Metastatik prostat kanserli hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli sorun kemik metastazlarına ait komplikasyonlardır. Berrutti ve ark. yaptığı çalışmada metastaza bağlı ağrı, vertebral çökme ya da deformasyon, patolojik kırık ve spinal kord basısı sırasıyla %80, %18, %9, %6 oranlarında görüşmüş.(23) Ağrılı kemik metastazları olan hastalarda ortanca yaşam süresi 32 haftadır. (24) Bizim takip ettiğimiz hastaların %82'sinde ağrı mevcut idi. Bu ağrı VAS ile değerlendirildi ve ortalama değer 7.1 olarak çıktı. Bizim çalışmamızda ağrılı kemik metastazı olan hastalarda ortalama yaşam süresi 6.2 (1-12) ay olarak saptandı.

Zoledronik asit, günümüzde hormona dirençli prostat kanserinin standart tedavisi olarak kabul edilmektedir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada metastatik ve hormona dirençli prostat kanserli 643 hastada zoledronik asit hastaların yaşadığı kemik ile ilgili komplikasyon insidansını 15. ve 24. aylarda plaseboya göre anlamlı ölçüde düşürmüş, ilk komplikasyon gelişme zamanı 5 aydan fazla geciktirilmiştir.(25) Ağrı için kemiğe RT yapma insidansında %33, kemik komplikasyonları riskinde %35 azalma olmaktadır.(26) Bizim çalışmamızda metastatik prostat kanseri nedeniyle 42 hastada zoledronik asit kullanılmıştır. Zolendronik asit alan hastalarımız ve almayan hastalarımızın hiçbirinde patolojik kemik fraktürü izlenmedi.

Sonuç olarak; metastatik prostat kanseri, hem hastalığın kendisi hem de verilen tedavinin yan etkileri düşünüldüğü zaman dikkatli bir şekilde destek tedavisi gerektiren bir hastalıktır. Metastatik prostat kanseri hormona duyarlı bir tümör olmasına rağmen, aralıklı veya devamlı hormonal tedavi, monoterapi veya maksimal androjen blokajı tiplerinden hangisi verilirse verilsin sağkalım üzerinde ciddi bir fark yaratan etki görülmemektedir. Yapılacak en uygun yaklaşım tanı konulur konulmaz hastalığın semptomatik hale gelmeden hormonal tedaviye başlamak, kemik ile ilgili komplikasyonların oluşumunu engellemek ve ağrı ile başaçıkabilmeyi sağlamak olmalıdır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics,2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (1): 10–30.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. Ann Oncol Mar 2005;16(3): 481-8.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin Mar 2008;58:71-96.
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global Picture. Eur J Cancer Oct 2001;37(Suppl 8):S4-66.
5. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. Prostate Cancer Prostatic Dis 2011 Jun;14:177-83.
6. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, Wards WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973-1994: evidence for the effectiveness of PSA screening. Urology 1998; 52: 444-449.
7. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293–7.
8. Gotkas S, Crawford ED. Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. Semin Oncol 1999; 26:162-73.
9. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. J Urol 2006; 175: 27-34.
10. O'Reilly KJ, Crawford ED, Trasher JB: Combined androjen blockade: Current controversies. Intermittent/early versus late; in Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Joffey DS (eds.) Gentito Urinary Oncology, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000; pp:842-854.
11. Gleave ME, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie P: Intermittent androgen suppression: Rationale and clinical experience; in Schröder F (ed). Recent advances in prostate cancer and BPH, London, Parthenon,pp.1997; 109-121.
12. Schröder FH: Endocrine treatment of prostate cancer. Campell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. Seventh edition W.B. Saunders Company 1998; Vol. 3, 2627-2644; Philadelphia.
13. Presti JC Jr, Hovey R, Bhargava V, Carroll PR, Shinohara K. Prospective evaluation of prostat especific antigen and prostate specific antigen density in the detection of carcinoma of the prostate: etnic variations. J Urol 1997; 157:907.
14. Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Prevelence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. J Urol 2006;175:1332-1336.
15. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. J Urol 1995; 154:404-406.
16. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. Urology 2001;57:727–32.
17. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. Can-

cer 2009;115: 3376–8.

18. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. Clin Prostate Cancer 2002;1:163–71.
19. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. Eur Urol 2009;55:1269–77.
20. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, et al. Anemia associate with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockage. Br J Urol 1997; 79:933-941.
21. Shainian VB, Kuo Y-F, Freeman Jl, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N eng J med 2005; 352:154-164.
22. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351;1513-20.
23. Berrutti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. J Urol 2000;164: 1248.
24. Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. Urology 1999; 54: 8.
25. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:879-82.
26. Major PP, Cook RJ, Chen BL, Zheng M. Survival adjusted multiple-event analysis for the evaluation of treatment effects of zoledronic acid in patients with bone metastases from solid tumors. Support Cancer Ther 2005; 2:234-40.