

Lokalize tedavi sonrası takipte düşük prostat spesifik antijen seviyelerine sahip erkeklerde kemik sintigrafileri gerekli mi?

Are Bone Scans Necessary in Men With Low Prostate Specific Antigen Levels Following Localized Therapy?

K. S. Warren, G. W. Chodak, W. A. See, P. Iverson, D. McLeod, M. Wirth, C. Morris and J. Armstrong
Journal of Urology, 176, 70-74, Temmuz 2006

Dr. Saadettin Yılmaz Eskiçorapçı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

Amaç

Prostat kanserli hastalar için kemik sintigrafisinin (KS) ne zaman ve hangi PSA aralığında yapılması gerektiği uzun zamandır tartışma konusudur. Yeni tanı almış prostat kanserli hastalarda kimi yazarlar 20 ng/ml kimileri ise 10 ng/ml nin altında KS nin gerekli olmadığına inanırlar.(1-3) Bunun gerekçesi ise bahsedilen hasta gruplarında yapılan çalışmalarda KS pozitifliğinin %1 civarı veya altında oluşudur. Bununla beraber bazı araştırmacılar hala her hastada KS yapmaya devam etmektedirler.(4) Bunun altında evreleme ve tedavi sonrası takipte karşılaştırma amacı ile kullanma niyeti vardır. Tedavi sonrası takiple ilgili ise çok fazla ciddi çalışma yoktur. Bu çalışma şimdiye kadar yapılmış en geniş seriye sahip çalışmadır.

Gereç ve yöntem

Kuzey Amerika (23), Avrupa (24) ve İskandinavya'da (25) yapılmış 3 randomize, çift kör ve plasebo kontrollü prospektif çalışmanın hastaları kombine edilerek değerlendirilmiştir. (Early Prostate Cancer clinical trial) Evreleri T1-4, M0 ve N+, Nx, N- olan 8113 hasta çalışmaya alınmıştır. 4061 hasta plasebo, 4052 hasta standart tedaviler(bekleyerek gözleme (BG), radikal prostatektomi (RP) veya radyoterapi (RT)) almışlar. Her grup kendi içinde plasebo ve 150 mg bicalutamid alanlar olarak ikiye ayrılmış.

Tüm hastalarda ilk KS negatifmiş. Takipte KS 2 yılda bir(23 ve 24 nolu çalışmalar) veya 2 ve 4üncü yıllar ve sonraki her yıl(25 nolu çalışma) yapılmış. PSA düzeyleri ise <5, 5-10, 10-20, 20-50 ve >50 ng/ml olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Toplam 10839 KS nin %2 si (232) metastatik progresyon göstermiş. BG, RP ve RT yapılan hastalarda kemik metastazı insidansları Tablo 1, 2 ve 3 de gösterilmiştir.

- BG yapılan hastalarda, hem plasebo hem de bicalutamid grubunda kemik metastazı oranı, artan PSA ile %1 seviyelerinden %23-32 ye yükselmiş (Tablo 1). PSA 20 ng/ml üstünde bu artış çok daha anlamlıdır.

- Yazarlar BG hasta grubunda PSA için bir alt sınırı net olarak koyamamakla beraber 5 ng/ml altında yapılmaması gerektiğini ve bu sınırın 20 ng/ml seviyesine kadar dikkatli bir şekilde yükseltilebileceğini belirtmişler.

- RP yapılan hastalarda, hem plasebo hem de bicalutamid grubunda kemik metastazı oranı, artan PSA ile %0,2-0,6 seviyelerinden %23,5-100 e yükselmiş (Tablo 2).

- RT yapılan hastalarda, hem plasebo hem de bicalutamid grubunda kemik metastazı oranı, artan PSA ile %0,9-1,4 seviyelerinden %37,5-100 e yükselmiş (Tablo 2).

Tablo 1. BG yapılan hastalarda kemik metastazı insidansı

PSA (ng/ml)	Plasebo grubu	Bwicalutamide grubu
	KS+/ Toplam hasta sayısı (%)	KS+/ Toplam hasta sayısı (%)
<5	6/460 (1.3)	9/1.316 (0.7)
5-10	6/267 (2.2)	5/216 (2.3)
10-20	5/359 (1.4)	5/154 (3.2)
20-50	22/389 (5.7)	8/119 (6.7)
>50	56/242 (23.1)	21/65 (32.3)

Tablo 2. RP yapılan hastalarda kemik metastazı insidansı

PSA (ng/ml)	Plasebo grubu		Bicalutamide grubu	
	KS+/ Toplam hasta sayısı(%)		KS+/ Toplam hasta sayısı(%)	
<5	15/2465 (0.6)		5/2594 (0.2)	
5-10	1/48 (2.1)		1/19 (5.3)	
10-20	5/32 (15.6)		0/4(0)	
20-50	2/16 (12.5)		7/11 (63.6)	
>50	4/17 (23.5)		2/2(100)	

• Yazarlar hem RP hem de RT grubunda PSA 5 ng/ml altında KSnin takip protokolünden çıkarılmasının uygun olacağı sonucuna varmışlar

Tartışma Yorum

Bir çok üroonkolog prostat kanserli hastaların takibinde kemik sinigrafisine sık sık başvurmaktadır. KSnin ucuz olması, üroonkologların metastazları kaçırma korkusu ve hastaların talepleri KSnin sık kullanılmasının nedenleri olabilir. Ayrıca tedavi sonrası takipte karşılaştırma amacı ile kullanılmak üzere "baseline KS" yapmak ise bazılarının tercihi olabilir. Ancak bunların çoğu bilimsel gerçeklere dayanmamaktadır. Bu çalışma özellikle tedavi sonrası PSA seviyeleri ile ilintili olarak KS gerekliliğini ortaya koymasından önemlidir. Hasta sayısı yeterlidir ancak RP ve RT grubunda artan PSA değerleri ile hasta sayısı ciddi oranda azalmaktadır (Tablo 2-3). Bu nedenle bu hastalarda (PSA>5 ng/ml) bu çalışma ile takipte KS gerekliliğini saptamak çok zordur. Fakat RP ve RT sonrası takipte PSA 5 ng/ml nin üstüne çıkmadan KS yapmamak uygun gibi görünmektedir. Aslında PSA aralıkları özellikle düşük seviyelerde daha dar tutulsa idi (0-2 ve 2-5 gibi) belki daha net bulgular elde edilebilirdi. Bu düşük PSA seviyelerindeki KS pozitifliği özellikle PSA 0-5 ng/ml aralığında daha yüksek KS pozitifliği gösteren BG grubunda yararlı olabilirdi. Böylece RP ve RT grubunda kullanılan 5 ng/ml seviyesi yerine belki 2 veya 3 ng/ml gibi bir kestirim değeri saptanabilirdi. Bu çalışmanın bir diğer eksik tarafı ise takip protokollerinin standart olmayışı olarak göze çarpmaktadır. Ayrıca KS pozitif çıkan hastaların gerçekten metastaz olup olmadığı ve bu hastalarda sonuçta hangi tetkiklerin yapıldığı ise bu yazıda bulunmayan ama merak edilen diğer noktalar.

Bu geniş seri ile eski çalışmalarla ortaya konan lokalize hastalıkta düşük PSA seviyesine sahip asemptomatik hastalarda KS katkısının çok az olduğu tekrar vurgulanıyor ve bir kestirim değeri saptanmaya çalışılıyor (5-7). Araştırmacılar lokalize hastalıkta yapılan BG sonrası takipte 20 ng/ml altında PSA seviyelerinin altında % 2 den az bir KS pozitifliği bildirmişlerdir. Aynı oran RP grubunda 10 ng/ml altında, RT grubunda 5 ng/ml altında görülmektedir. Bu çalışma, prostat kanseri tedavisi sonrası (BG, RP, RT) PSA 5 ng/ml sınırını geçmeden KS yapılmasının gerekli olmadığını net olarak ortaya koyan en büyük hasta sayısına sahip ciddi bir çalışma olarak göze batmaktadır. Hastaların plasebo veya bicalutamid almaları bu sonucu etkilememektedir. PSA 5 ng/ml sınırını BG yapılan hastalarda dikkatlice 20 ng/ml seviyesi-

ne çıkarmak uygun olabilir fakat KS pozitifliği bu grupta %3,2 seviyesine yükselmektedir. Özellikle bu grup için Gleason skor, klinik evre veya patolojik evre gibi ek parametrelerin kullanılmasını uygun olabileceğini düşünmekteyim. KS sayısını dikkatlice azaltmak, maliyeti azaltmakla beraber hastanın endişesini de bir miktar düşürmeye yardımcı olabilir. Daha ileri dönemlerde özellikle Gleason skor, klinik evre veya patolojik evre gibi parametrelerin KS gerekliliğine katkısını araştıran çalışmaların bu konuya katkısı olacağı kanısındayım.

Referanslar

Referanslar

1. Rhoden E L, Torres O, Ramos G Z, Lemos RR, Souto CA: Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy. *Int Braz J Urol*, 29: 121, 2003.
2. Rudoni M, Antonini G, Favro M, Baroli A, Brambilla M, Cardani G ve ark: The clinical value of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. *Eur J Nucl Med*, 22: 207, 1995.
3. Kosuda S, Yoshimura I, Aizawa T, Koizuma K, Akakura K, Kuyama J ve ark: Can initial prostate specific antigen determinations eliminate the need for bone scans in patients with newly diagnosed prostate carcinoma? A multicenter retrospective study in Japan. *Cancer*, 94: 964, 2002.
4. Bruwer G, Heyns CF ve Allen FJ: Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol*, 35: 223, 1999.
5. Yap BK, Choo R, Deboer G, Klotz L, Danjoux C ve Morton G: Are serial bone scans useful for the follow up of clinically localized, low to intermediate grade prostate cancer managed with watchful observation alone? *BJU Int*, 91: 613, 2003.
6. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR ve Stamey TA: Utilization of bone scans in conjunction with prostatespecific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med*, 32: 1713, 1991.
7. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB ve ark: Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*, 61: 607, 2003.

Tablo 3. RT yapılan hastalarda kemik metastazı insidansı

PSA (ng/ml)	Plasebo grubu		Bicalutamide grubu	
	KS+/ Toplam hasta sayısı(%)		KS+/ Toplam hasta sayısı(%)	
<5	9/643 (1.4)		7/794 (0.9)	
5-10	3/35 (8.6)		5/22 (22.7)	
10-20	5/35 (14.3)		6/15 (40)	
20-50	3/24 (12.5)		1/8(12.5)	
>50	6/16 (37.5)		2/2(100)	