

The long-term oncological results of patients under 55-year-old who underwent radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer

Lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uyguladığımız 55 yaş altındaki hastalarımızda uzun dönem onkolojik sonuçlarımız

Süleyman Bulut, Samet Şenel, Yalçın Kızılkın, Cüneyt Özden, Binhan Kağan Aktaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 05.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.30316

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve özellikle ileri yaşlarda görülmektedir. Çalışmamızda 55 yaş altında PK tespit ettiğimiz ve Radikal retropubik prostatektomi (RRP) uyguladığımız hastaların uzun dönem onkolojik sonuçları sunuldu.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ocak 2000 ile Haziran 2017 tarihleri arasında PK tanısı almış ve RRP uygulanmış 346 hasta çalışmaya dahil edildi ve dataları retrospektif olarak incelendi. Hastalar 55 yaş altı (n: 64 (%18.5)) ve 55 yaş üstü (n: 282 (%81.5)) olmak üzere iki gruba ayrıldı. RRP yapılan hastaların gleason skor (GS), pozitif cerrahi sınır (PCS), seminal vezikül invazyonu (SVİ), lenf nodu invazyonu (LNİ), ekstrakapsüler yayılım (EKY) sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızda ortalama takip süresi 80.1±36.1 ay idi ve takip esnasında hastaların % 22.3'ünde (n: 77) BCR tespit edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de BCR ile ilişkili faktörler; serum PSA düzeyinin >20 ng/ml, EKY, SVİ, PCS ve RRP spesmeninde GS olarak tespit edildi (p<0.05). Yaş grupları arasında (55 yaş altı ve üstü) BCR'siz sağkalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.9).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda literatüre paralel olarak yüksek PSA düzeyi, EKY, SVİ, PCS varlığı ve GS yüksekliği ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur; ancak yaş grupları ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, prostat kanseri, biyokimyasal rekürrens

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer (PK) is the most common type of cancer in men and is seen especially in older ages. In this study we presented the long-term oncological results of patients who are under 55-year-old underwent radical retropubic prostatectomy (RRP).

METHODS: In this study we diagnosed with PK in 346 patients between January 2000 and June 2017 and underwent RRP in our clinic and their datas were analyzed retrospectively. Patients were divided into two groups (under (n: 64 (%18.5)) and over (n: 282 (%81.5)) 55-year-old). The results of gleason score (GS), positive surgical margin (PSM), seminal vesicle invasion (SVI), lymph node invasion (LNI, extracapsular invasion (ECI) were evaluated.

RESULTS: In our study, the mean follow-up was 80.1 ±36.1 months and BCR was detected in %22.3 (n: 77) of patients during follow-up. In multivariate logistic regression analysis, BCR-related factors were; serum PSA level was >20 ng/ml, ECI, SVI, PSM and GS in RRP spesimens (p<0.05). There was no statistically significant difference in BCR-free survival rates between age groups (under 55-year-old and older) (p: 0.9).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study statistically significant relationship was found between BCR and presence of high PSA level, ECI, SVI, PSM and GS in parallel with the literature; however there was no statistically significant between age groups and BCR.

Keywords: Cancer, prostate cancer, biochemical recurrence

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) erkeklerde akciğerden sonra en sık rastlanan ve sıklıkla yaşlı erkeklerde görülmen bir hastalıktır(1). Yapılan araştırmalarda Avrupa ve Amerika'da ölümlere yol açan kanser sıralamasında da ikinci sıradadır (2). Genel olarak etiyojide ırk, yaş,

aile öyküsü başlıca suçlanan faktörlerdir (1). Gelişen dünyada yaşam süresi uzadıkça daha çok prostat kanseri teşhisi konulacağı aşikar görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu 60 yaş ve üzeri nüfus 1990'larda %10 iken 2050 yılında %22 oranlarda olacağı beklenmektedir(3). Diğer yandan ise 1970'lerde

50 yaş altında prostat kanser yakalanma oranı %1 iken prostat spesifik antijenin (PSA) kullanıma girmesiyle bu oran %5'lere çıkmıştır(4). Bunun doğal sonucu olarak genç yaşlarda giderek PK tanısının artması ile birlikte tedavi modaliteleri ile ilgili de önemli sorular artmaktadır. Tedavi kararını vermede yaş önemli bir parametredir, ileri yaş düşük risk grubunda aktif izlem ön plandayken, gençlerde benzer senaryoda radikal tedavi daha ön plana çıkmaktadır. PK tedavisinde 70 yaş sınır kabul edilirken beklenen yaşam beklentisi 10 yıl ve üzeri ise küratif tedavi hastaya seçenek olarak sunulmalıdır. Avrupa Üroloji Kılavuzunda retropubik radikal prostatektomi (RRP) yapmak için üst yaş sınırı yoktur(5). Günümüzde gençlerde PK ile ilgili tedavi sonuçları tartışmalıdır. Önceki dönemlerde yapılan çalışmalarda gençlerde PK'nın daha agresif ve daha kötü prognozlu olduğu söyleniyorken son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu gençlerde RRP sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir(6). Biz de bu çalışmamızda 55 yaş ve altında RRP uyguladığımız hastalarımızdaki patolojik bulguları ve onkolojik sonuçlarını yaşlı grupla karşılaştırmak istedik.

HASTALAR ve METOD

Çalışmaya Ocak 2000 ile Haziran 2017 arasında klinik lokalize PK nedeniyle RRP uyguladığımız 346 hasta alındı. Yapılan taramada hastaların 64'ü 55 yaş ve altında idi (%18,5). Kanser tanısı genel olarak PSA yüksekliği nedeniyle alınan biyopsilerle az bir grup hastada da yapılan transüretal prostat rezeksiyonu sonrası insidental konulmuştu. Tanı konulan hastalara RRP dışında tedavi seçenekleri olan aktif izlem, radyoterapi anlatıldı ve tedavi seçimi komorbiditeler, tümör karakteristiği ve hasta tercihinine bırakıldı. Klinik özellikler olarak PSA, klinik evre (akciğer grafisi, şüphe varsa tomografi ve kemik taraması), rektal tuşe, biyopsi patoloji özellikleri incelendi. RRP yapılan hastalarda çıkarılan spesmen Gleason skor (GS) dışında pozitif cerrahi sınır (PCS), seminal vezikül invazyonu (SVİ), lenf nodu invazyonu (LNİ), ektrakapsüler yayılım (EKY) sonuçları değerlendirildi. Biyopsi ve cerrahi spesmen patolojik incelemede 2002 TNM sistemi kullanılmıştır. Tedavi sonrası takip ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 5 yıl altı ayda bir ve sonrasında yılda bir yapıldı. BCR olarak RRP sonrası en az 4

hafta geçtikten sonra arka arkaya iki kere bakılan PSA değerinin 0,2 ng/mL veya üzerinde olması kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve biyopsi parametreleri Tablo 1'de gösterildi. Hastaların %18.5'inin (n=64) yaşı ≤55 idi ve %81.5'inde (n=282) ise yaşı >55 idi. Yaş grupları arasında PCS, SVİ, LNİ, biyokimyasal relaps (BCR) oranları ve serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

| Parametreler | Ortalama±SD |
|--------------------|-------------|
| Yaş (yıl) | 62.4±6.5 |
| PSA (ng/ml) | 10.9±7.2 |
| Prostat volümü | 46.3±21.5 |
| Biopsi GS | 5.7±1.4 |
| RRP spesmeninde GS | 6.2±1.3 |

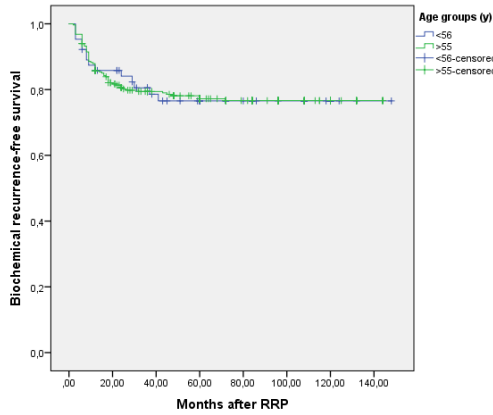
| Evre, PCS, LNİ | n (%) |
|----------------|------------|
| Klinik Evre | |
| kT1a | 12 (3.5) |
| kT1b | 28 (8.1) |
| kT1c | 145 (41.9) |
| kT2a | 87 (25.1) |
| kT2b | 53 (15.3) |
| kT2c | 21 (6.1) |
| Patolojik Evre | 2 (0.6) |
| pT0 | 92 (26.6) |
| pT2a | 88 (25.4) |
| pT2b | 49 (14.2) |
| pT2c | 71 (20.5) |
| pT3a | 44 (12.7) |
| pT3b+T4 | |
| PCS | 60 (17.3) |
| LNİ | 16 (4.6) |

PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi, GS: Gleason skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvazyonu

Tablo 2: Yaş gruplarında kötü patolojik özellik ve biyokimyasal relaps oranları

| | ≤ 55 Yıl (n=64) | >55 Yıl (n=282) | p |
|--------------------|--------------------|--------------------|-----|
| | n (%) | n (%) | |
| EKY | 15 (23.4) | 78 (27.7) | 0.5 |
| SVİ | 5 (7.8) | 35 (12.4) | 0.4 |
| PCS | 8 (12.5) | 52 (18.4) | 0.4 |
| LNİ | 3 (4.7) | 13 (4.6) | 0.5 |
| RRP Spesmeninde GS | | | |
| ≤3+4 | 51 (79.4) | 214 (76.2) | 0.6 |
| ≥4+3 | 13 (20.3) | 67 (23.8) | 0.6 |
| BCR | 14 (21.9) | 63 (22.3) | 0.5 |

*Ki-kare testi, PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi, EKY: Ekstra Kapsüler Yayılım, GS: Gleason skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvasyonu, BCR: Biyokimyasal Relaps



Şekil 1: Yaşa göre biyokimyasal rekürrensizsağkalım eğrileri

Çalışmamızda ortalama takip süresi 80.1 ± 36.1 ay idi ve takip esnasında hastaların % 22.3'ünde ($n=77$) BCR tespit edildi. Tüm hastalar için ortalama biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım süresi $117,3 \pm 3.1$ ay, 3 ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranı sırasıyla %91 ve %85.1 idi. Yaş grupları arasında biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.9$, Kaplan Meier metot, Şekil-1). Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde BCR ile ilişkili faktörler incelendiğinde serum PSA düzeyi, ekstra kapsüler yayılım (EKY), SVİ, PCS, LNİ ve RRP spesmeninde GS anlamlı olarak ilişkili bulundu. Hasta yaşı ise BCR ile ilişkili bulunmadı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de BCR ile ilişkili faktörler; serum PSA düzeyinin >20 ng/ml, EKY, SVİ, PCS ve RRP spesmeninde GS olarak tespit edildi. Hasta yaşı, serum PSA <20 olması ve LNİ içeren faktörler BCR ile ilişkili değildi (Tablo 3).

Tablo 3: BCR ile ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

| | Tekdeğişkenli | | Çok değişkenli | |
|--------------------|----------------|--------|----------------|--------|
| | RR (CI 95%) | p | RR (CI 95%) | p |
| Hasta yaşı (yıl) | | | | |
| ≤55 | 1 | | 1 | |
| >55 | 1.0 (0.6-1.8) | 0.9 | 0.7 (0.4-1.4) | 0.4 |
| PSA (ng/ml) | | | | |
| <10 | 1 | 0.0001 | 1 | |
| 10-20 | 2.2 (1.3-3.6) | 0.003 | 1.7 (1.0-2.9) | 0.05 |
| >20 | 3.7 (2.1-6.7) | 0.0001 | 2.2 (1.1-4.1) | 0.01 |
| EKY | 4.2 (2.7-6.6) | 0.0001 | 2.5 (1.5-4.0) | 0.0001 |
| SVİ | 7.2 (4.6-11.5) | 0.0001 | 2.2 (1.2-4.1) | 0.01 |
| PCS | 7.9 (5.1-12.5) | 0.0001 | 2.5 (1.4-4.6) | 0.003 |
| LNİ | 6.8 (3.6-12.9) | 0.0001 | 1.7 (0.8-3.6) | 0.1 |
| RRP Spesmeninde GS | | | | |
| ≤3+4 | 1 | | 1 | |
| ≥4+3 | 4.4 (2.8-6.8) | 0.0001 | 1.9 (1.2-3.2) | 0.009 |

PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi, GS: Gleason

skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvasyonu, BCR: Biyokimyasal Relaps

TARTIŞMA

Kanser hastalarında prognostik faktörlere bakıldığında yaş önemli bir parametredir ayrıca ürolojik açıdan da yaş ile birlikte PK insidansı da artmaktadır (7). Bu sebeple daha da önemli hale gelmektedir. Aynı zamanda giderek toplumlarda yaş ortalamasının artmasından dolayı doğal olarak her geçen yıllarda görülme sıklığı da artmaktadır. Buna ek olarak geçmiş yıllarda daha çok ileri evre veya metastatik PK tanısı konuluyorken, PSA'nın da yaygın kullanılması sonucu özellikle T1c prostat kanser sıklığı artmıştır (8). Buna karşılık 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde PK tespit edilenlerde hastalığın daha az invaziv ve erken evrede olması sebebiyle gereksiz aşırı tanıya sebep veriliyor endişesi içeren çalışmalarda vardır (9,10). Fakat şu da unutulmamalıdır ki sağlıklı yaşlı erkekler bu hastalıkta kür şansını kaybetmemelidirler bu yüzden şüphelenilen

durumlarda mutlaka inceleme yapılması gerekmektedir. Burada önemli olan hastanın kronolojik yaşı değil sağlık durumu ve komorbiditeleridir. Bir hastadaki kanser tespit edildiğinde yaş malignitenin ana lokalizasyonuna göre en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Önceki çalışmalarda genç yaşlarda prostat kanseri olan hastalarda tümörün daha agresif ve kötü prognozlu olduğu belirtiliyorken günümüzdeki çalışmalarda bunun tam tersi tespitlere rastlanmaktadır. Huang ve ark.nın karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada 50 yaş ve altındakilerle 50 yaş üstü grup arasında tümör derecesi, evresi, PSA değerleri, genel sağkalım ve BCR arasında benzer sonuçlar bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda da RRP yapılan ≤55 ve >55 üstü hastalar arasında PCS, SVİ, LNİ, biyokimyasal relaps (BCR) oranları ve serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Fakat bu bulgulara zıt olarak Çin'de yapılmış bir çalışmada Xu ve ark.ları 55 yaş altı PK'lı hastalarda daha ileri evre ve daha kötü patoloji bulgular raporlamışlardır (12). Mun Su Chung ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada da prostat biyopsi patolojisinde GS genç yaş grubunda daha düşükken RR spesmeninde her iki yaş grubunda da benzer çıkmıştır (13). BCR süresi bakımından Becker ve ark.ları < 50 yaş, 5 ve 10 yıllık süreleri sırasıyla %80.7 ve %63.0 bulmuşlar ve bu değerler yaşlı gruba göre anlamlı çıkmış (14). Aynı şekilde Freedland ve ark.ları da 6 yıllık BCR süresini <50 yaş grubunda daha anlamlı bulmuşlardır (15). Bizim ise tüm hastalarımız için ortalama biyokimyasal rekürrensizsağkalım süresi 117,3±3.1 ay, 3 ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranı sırasıyla %91 ve %85.1 idi ama yaş grupları arasında biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Milanos ve ark.larının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla aynı sonucu bulmuşlardır (16). Çalışmamızda BCR ile ilişkili faktörler incelendiğinde ise serum PSA düzeyi (>20 ng/ml), ekstra kapsüler yayılım (EKY), SVİ, PCS, LNİ ve RRP spesmeninde GS istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızın kısıtlılığı eleştirebileceğimiz bir konu total hasta sayımız 346 iken düşük yaş

grubumuzun 64 kişi (%18,5) olmasıdır fakat diğer çalışmaları da taradığımızda örneğin Avustralya çalışmasında bu oran %2,6 idi ayrıca %3,3 ve %10,8 olan çalışmalar da vardır (14,17,18). Tabii bunda etkenlerden en büyüğü PK'nın daha çok ileri yaşta görülmesidir. Günümüzde Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) sırasıyla 54 ve 50 yaş üstünde rutin PSA bakılmasını önermektedirler (19,20). Daha düşük yaşlar için PSA bakılması önerilmemektedir fakat ailede PK öyküsü olanlarda veya Afrika-Amerikalılarda bu yaş altında da PSA bakılabileceği söylenmektedir.

SONUÇ

Genç erkeklerde PSA rutin olarak bakılması önerilmese de özellikle aile hikayesi olan kişilerde bakılmalıdır. Çalışmamızda literatüre paralel olarak yüksek PSA düzeyi, EKY, SVİ, PCS ve GS ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Yaş grupları arasında fark çıkmamasının sebebi hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Bu sebeple genç yaş grubunda olup PK tanısı almış hastalarda yapılan daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

REFERANSLAR

1. Knudsen BS, Vasioukhin V. Mechanisms of prostate cancer initiation and progression. *AdvCancerRes*. 2010; 109: 1-50
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancerstatistics*. CA Cancer J Clin 2009;59(4):225-49
3. Cheung FM. Ageingpopulationandgenderissues. In: Yeung YM, ed. *New challengesfordevelopmentandmodernization: Hong Kong andtheAsia-Pacific region in thenewmillennium*. Hong Kong: ChineseUniversityPress; 2002; 207-23
4. Li J, German R, King J et al. Recenttrends in prostatecancertestingandincidenceamong men underage of 50. *CancerEpidemiol*.2012; 36: 122-7
5. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. *EuropeanAssociation of Urology EAU guidelines on prostatecancer*. *EurUrol*. 2005;48(4):546-51.
6. Khan MA, Han M, Partin AW, et al. Long-termcancercontrol of radicalprostatectomy in men youngerthan 50 years of age: update 2003. *Urology*.2003; 62: 86-92
7. Pienta KJ, Esper PS. Risk factorsforprostatecancer. *AnnInternMed*. 1993; 118:793-803
8. Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, et al. *Classification of localizeduntreatedprostatecancerbased on 791 men treatedonlywithradicalprostatectomy: Commongroundfortherapeutictrialsand TNM subgroups*. *JUrol*. 1998; 159: 2009-12
9. Ciatto S, Zappa M, Villers A, et al. *Contaminationbyopportunisticscreening in theEuropeanrandomizedstudy of prostatecancerscreening*. *BJU international*. 2003; 92: 97-100.
10. deKoning HJ, Auvinen A, BerenguerSanchez A, et al. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in theEuropeanRandomizedScreeningforProstateCancertrialandtheProstate, Lung, ColorectalandOvarycancertrial. *Int J Cancer*. 2002; 97: 237-44
11. Huang TH, Kuo JY, Huang YH, et al. Prostatecancer in youngadults-seventeen-yearclinicalexperience of a singlecenter. *J ChinMedAssoc*. 2017;80(1):39-43
12. Xu Y, Yang X, Si T, et al. Clinicopathologicalandprognosticfactors in 106 prostatecancerpatientsaged ≤55 years: a single-centerstudy in China. *MedSciMonit*. 2016;22:3935-42
13. Chung MS, ShimM, Cho JS, et al. *PathologicalCharacteristics of ProstateCancer in Men Aged< 50 YearsTreatedwithRadicalProstatectomy: a Multi-*



- Centre Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2019;18:34(10):e78
14. Becker A, Tennstedt P, Hansen J et al. Functional and oncological outcomes of patients aged <50 year treated with radical prostatectomy for localised prostate cancer in a European population. *BJU International.* 2014;114(1):38–45
 15. Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology.* 2004;63(3):518–522
 16. Milonas D, Venclovas Z, Gudinašvičienė I, et al. Long-Term Oncological Outcomes for Young Men Undergoing Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *BioMed Research International.* 2017
 17. Kinnear NJ, Kichenadasse G, Plagakis S, et al. Prostate cancer in men aged less than 50 years at diagnosis. *World J Urol.* 2016;34(11):1533-9
 18. Samadi DB, Sebro D, Hobbs AR, et al. Clinicopathological, functional, and immediate oncologic outcome assessment in men aged ≤50 years with prostate cancer after robotic prostatectomy. *Urol Oncol.* 2017;35(1):30.e17-24
 19. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190(2):419-26
 20. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618-29