

Orjinal Araştırma Makalesi/ Original Paper

Kastrasyon Duyarlı Metastatik Prostat Kanserinde İki Prognostik Belirteç: ALP ve Gleason Skoru

Two Prognostic Markers in Castration Sensitive Metastatic Prostate Cancer: ALP and Gleason Score

Serkan YILDIRIM^{1*}, Atike Pınar ERDOĞAN²

¹ Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Bitlis, TÜRKİYE.

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, TÜRKİYE.

* Sorumlu yazar: Serkan YILDIRIM;E-mail: serkan9128@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Prostat kanseri erkeklerde sık görülen bir kanserdir metastatik olgularda özellikle kastrasyon duyarlı dönemde doğru tedavi seçilmesi hastaların sağ kalımlarını uzatmaktadır. Bu sebeple hastaların sağ kalımına etki eden prognostik parametreler değerlidir. ALP ve Gleason skoru çalışmamızda değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metot: Çalışmamız retrospektif ve Türkiye'den 5 merkezin katıldığı çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya metastatik, kastrasyon sensitif prostat kanserli hastalar dahil edilmiştir. ALP ile Gleason skorunun genel sağ kalıma ve birbirine üzerine etkisi araştırılmıştır. ALP kestirim değeri belirlenerek bu değerin altındaki ve üstündeki hastalar olmak üzere, Gleason skoru 9-10 olan hastalar ile ≤ 8 olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

Bulgular: ALP parametresi kestirim değerinden düşük olan grubun genel sağ kalımı medyan 51.5 ay, ALP parametresi kestirim değerinden yüksek olan grubun genel sağ kalımı medyan 43.16 ay olarak hesaplandı ($p=0.111$). Gleason 9-10 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 40.93 ay, Gleason ≤ 8 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 58.5 ay olarak saptandı ($p=0.016$). ALP parametresi kestirim değerinden düşük olan olgular içinde Gleason skoru 9-10 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 41.8 ay, ≤ 8 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 76.2 ay olarak saptandı ($p=0.025$).

Sonuç: ALP ve Gleason skoru metastatik kastrasyon sensitif prostat kanserli hastalarda genel sağ kalım üzerine prognostik değere sahiptir. Gleason skoru prognoz açısından ALP parametresinden daha güçlü bir parametredir. Ancak iki parametrenin birlikte kullanılması hastaların sağ kalımlarını daha doğru şekilde değerlendirilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, ALP, Gleason skoru.

ABSTRACT

Objective: Prostate cancer is a common cancer in men. Choosing the right treatment in metastatic cases, especially in the castration-sensitive period, prolongs the survival of the patients. For this reason, prognostic parameters that affect the survival of patients are valuable. ALP and Gleason score were evaluated in our study.

Material and Method: Our study is a retrospective and multicenter study in which 5 centers from Turkey participated. Patients with metastatic, castration-sensitive prostate cancer were included in the study. The effects of ALP and Gleason score on overall survival and on each other were investigated. The ALP cut-off value was determined, and the patients below and above this value were divided into two groups as patients with a Gleason score of 9-10 and patients with a Gleason score of ≤ 8 .

Results: The median overall survival of the group with the ALP parameter lower than the cut-off value was 51.5 months, and the median overall survival of the group with a higher ALP parameter than the cut-off value was 43.16 months ($p=0.111$). The median overall survival of patients with Gleason 9-10 was 40.93 months, and the median overall survival of patients with Gleason ≤ 8 was 58.5 months ($p=0.016$). Among the patients whose ALP parameter was lower than the cut-off value, the median overall survival of patients with a Gleason score of 9-10 was 41.8 months, and the median overall survival of patients with ≤ 8 was 76.2 months ($p=0.025$).

Conclusion: ALP and Gleason score have prognostic value on overall survival in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. The Gleason score is a stronger prognostic parameter than the ALP parameter. However, using the two parameters together can provide a more accurate assessment of patients' survival.

Keywords: Prostate Cancer, ALP, Gleason score.

Atıf Yapmak İçin: Yıldırım S, Erdoğan AP. Kastrasyon duyarlı metastatik prostat kanserinde iki prognostik belirteç: ALP ve Gleason skoru. *Van Sag Bil Derg* 2022, 15,(1),13-19.

<https://doi.org/10.52976/van-saglik.850376>.

Geliş Zamanı: 30/12/2020

Kabul Zamanı: 19/11/2021

Basılama Zamanı: 30/04/2022

GİRİŞ

Prostat kanseri, erkeklerde sık görülen bir kanserdir. Dünyada, 2012 yılında 1100000 vaka görülmüştür (Humphrey, 2014). Prostat kanseri tanısı olan hasta sayısı sürekli artmaktadır. Bu Prostat Spesifik Antigen (PSA) taramasının artması yanında bazı çevresel ve genetik faktörlere de bağlı olduğu düşünülmektedir (Garnick, 1993; Kramer ve ark. 1993; Hankey ve ark., 1999). Hastalığın histolojik tanısı, tedavinin her aşmasında mutlak olarak gerekmektedir. Histolojik tanı ise yaygın olarak ultrasound eşliğinde yapılan iğne biyopsisi sonucu elde edilmektedir. Kanser tanısı konulduktan sonra dünyada yaygın olarak Gleason skoru bu hastalığı patolojik olarak sınıflamak için kullanılır. Bu sisteminde büyüme paterni ve diferansiasyona göre hastalara skorlama yapılır. Yüksek skorlarda organa sınırlı hastalık, daha az ve lokal tedavi sonrası prognoz daha kötüdür (Gleason ve Mellinger, 1974; Bostwick, 1994).

Alkaline phosphatase (ALP), primer olarak karaciğer ve kemikten kaynaklanmaktadır (Brown ve Sim, 2010). Sağlıklı insanlarda kemik kaynaklı ALP, bunun yaklaşık yarısını oluşturur. Kemik metastazı olan prostat kanserinde yaygın karaciğer tutulumu yoksa, ALP yüksekliğinin kaynağı bu kemik tutulumudur (Cook ve ark., 2006). ALP yüksekliği, kastrasyon rezistan metastatik prostat kanserinde düşük sağ kalım ve daha fazla iskelet komplikasyonu ile ilişkilidir (Brown ve ark., 2005; Coleman ve ark. 2005; Armstrong ve Febbo, 2009). Ayrıca birçok çalışmada aldığı tedaviden bağımsız olmak üzere ALP nin sağ kalım ile ilişkisi ve prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir (Halabi ve ark., 2013; Halabi ve ark., 2014; Fizazi ve ark., 2015; Guinney ve ark., 2017). Ancak bu çalışmalar, daha çok kastrasyon direnci geliştikten sonraki dönemi göstermektedir. Kastasyon sensitif dönemde bu ilişkiyi gösteren fazla çalışma yoktur.

Bu iki prognostik belirtecin; kastrasyon sensitif kemik metastazları bulunan hastalarda genel sağ kalım üzerinde ayrı ayrı ve birbiri ile olan ilişkilerinin araştırılması amacıyla bu retrospektif çalışma dizayn edildi.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışma, Türkiye'den 5 merkezin katıldığı çok merkezli retrospektif bir çalışmadır. Bu merkezlere başvuran hastaların dosyaları incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilme kriterleri: 18 yaşından büyük olmak, daha önce herhangi bir lokal tedavi (cerrahi yada radyoterapi) almamış olmak, prostat adenokarsinom patolojik tanısı olmak, kemik metastazı bulunmak ve herhangi bir sistemik tedavi almamış olmak.

Kastrasyon sensitif olan hastalar çalışmaya dahil edildiği için, daha önce medikal ya da cerrahi kastre ve tanı anında Gleason skoru ile ALP düzeyi belirlenmemiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışmada, ALP ve Gleason skorunun genel sağ kalıma ve bir birini üzerine etkisi araştırıldı. Genel sağ kalım; metastatik kastrasyon sensitif prostat kanseri tanısı konulmasından ölüme ya da son vizite kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalar Gleason skoruna göre iki gruba ayrıldı (Gleason 9-10 vs ≤ 8) ve genel sağ kalımları karşılaştırıldı. ALP için bir kestirim (cut-off) değeri belirlendi. Bu değer üstünde ve altında olmak üzere, hastaların iki gruba ayrıldı ve genel sağ kalımları karşılaştırıldı.

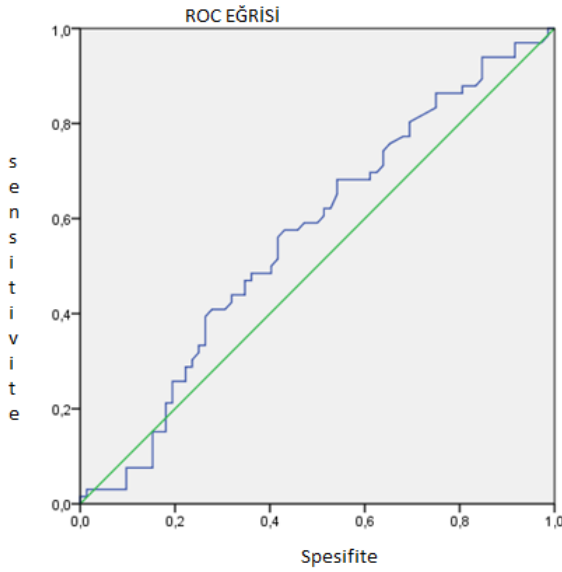
Sonrasında bu iki değişkenin birbiri ile ilişkisini incelemek amacıyla ALP kestirim değerinin altında kalan ve üstünde olan hastaların genel sağ kalımları Gleason skoruna göre ayrı ayrı karşılaştırıldı (Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 22.03.2021, 141)

Tüm analizler SPSS istatistiksel yazılım program paketi (Windows için SPSS, 20.0) kullanılarak gerçekleştirildi. Ki-kare testi ile iki grup arasındaki klinik özelliklerdeki farklılıkları analiz edildi. Receiver operating characteristic (ROC) eğri analizi ile ALP için eğri çizdirildi. Spesifite ve sensitivite değerleri Microsoft Excel programına aktararak sensitivite ve spesifitenin toplam en büyük skora ulaştığı değer cut-off (kestirim değeri) olarak belirlendi. OS, log-rank testi ile hesaplandı. Sağ kalım eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. P değeri 0.05'ten küçük olduğunda farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu varsayıldı.

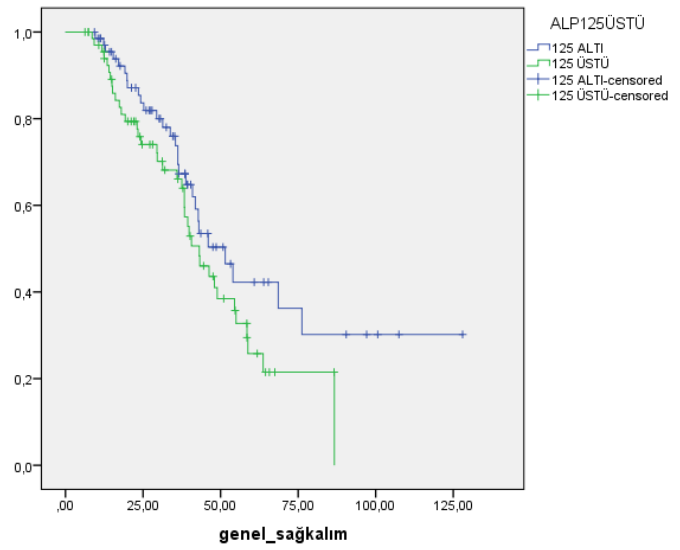
BULGULAR

Toplam 138 hasta çalışmaya alındı. ALP için ROC analizi sonucunda kestirim değeri 125 olarak belirlendi (Şekil 1). ALP parametresi kestirim değerinin altında olan grupta yaş ortalaması 69.49 (en genç 48, en yaşlı 85), ALP parametresi kestirim değerinin üzerinde olan grupta yaş ortalaması 67.5 (en genç 43, en yaşlı 89) saptandı (Tablo 1). ALP parametresi kestirim değerinden düşük olan grubun genel sağ kalımı

medyan 51.5 ay, ALP parametresi kestirim değerinden yüksek olan grubun genel sağ kalımı medyan 43.16 ay olarak hesaplandı. Bu iki grubun genel sağ kalım süreleri arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı ($p=0.111$) (Şekil 2).



Şekil 1. ALP için Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi.



Şekil 2. ALP kestirim (cut-off) değerinin üstündeki ve altındaki hastaların sağ kalım eğrileri.

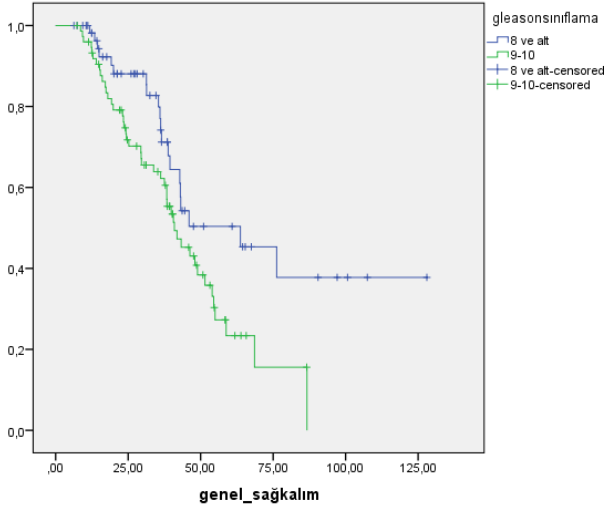
Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	ALP >125 (Kestirim değeri)	ALP <125	Toplam
Gleason Skoru 9-10	43	32	75
Gleason Skoru ≤8	26	37	63
Yaş (ortalama)	67.5	69.4	68.5
Sadece kemik metastazlı hasta sayısı	31	32	63
Kemik ve lenf nodu metastazlı hasta sayısı	27	30	57
Visseral metastazlı hasta sayısı	11	7	18

Gleason skoru 9-10 olan hasta sayısı 75, ≤8 hasta sayısı 63 idi. Gleason 9-10 olan grubun yaş ortalaması 67.1 iken Gleason ≤8 olan grubun yaş ortalaması 69.9 idi. Gleason 9-10 olan hastaların genel sağ kalımı

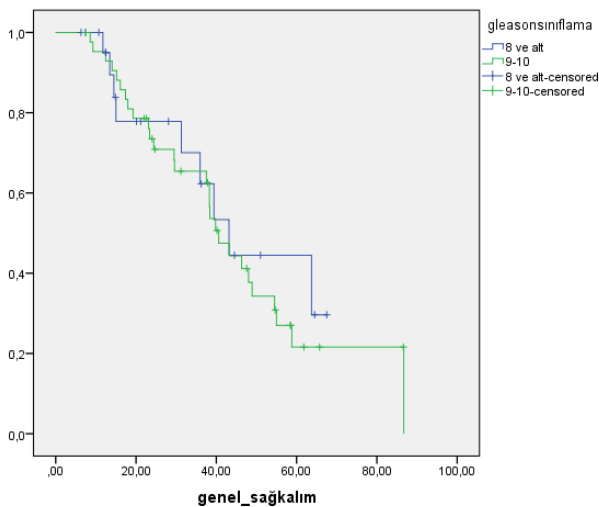
medyan 40.93 ay, Gleason ≤8 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 58.5 ay olarak saptandı. Gleason skoru ≤8 olan grubun genel sağ kalımı istatistiki

anlamlı şekilde daha uzun olarak saptandı. ($p=0.016$) (Şekil 3).



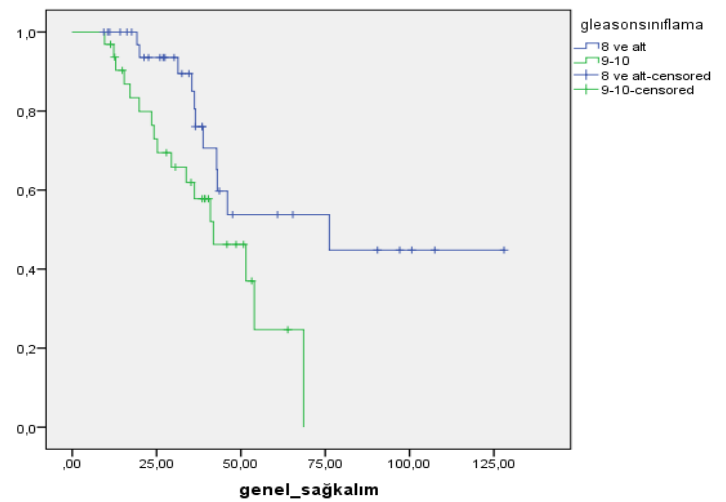
Şekil 3. Tüm popülasyonda Gleason skoru ≤ 8 olan hastalarla 9-10 olan hastaların sağ kalım eğrileri.

ALP parametresi kestirim değerinden yüksek olan olgular içinde Gleason skoru 9-10 hasta sayısı 43, ≤ 8 olan hasta sayısı 26 idi. Bu iki grubun genel sağ kalımları karşılaştırıldığında Gleason skoru 9-10 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 40.6 ay, ≤ 8 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 58.5 ay olarak saptandı. İki grup arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı ($p=0.5$) (Şekil 4).



Şekil 4. ALP kestirim değerinden yüksek olan olgularda Gleason skoru ≤ 8 olan hastalarla 9-10 olan hastaların sağ kalım eğrileri.

ALP parametresi kestirim değerinden düşük olan olgular içinde Gleason skoru 9-10 hasta sayısı 32, ≤ 8 olan hasta sayısı 37 idi. Bu iki grubun genel sağ kalımları karşılaştırıldığında Gleason skoru 9-10 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 41.8 ay, ≤ 8 olan hastaların genel sağ kalımı medyan 76.2 ay olarak saptandı. Gleason skoru ≤ 8 olan hastaların genel sağ kalımı istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun saptandı ($p=0.025$) (Şekil 5).



Şekil 5. ALP kestirim değerinin altındaki olgularda Gleason skoru ≤ 8 olan hastalarla 9-10 olan hastaların sağ kalım eğrileri.

TARTIŞMA

Kastrasyon sensitif metastatik prostat kanseri tedavisi son yıllarda birçok büyük çalışmanın yapıldığı bir alan olmuştur. CHARTED çalışması bunlardan biridir ve kemohormonal tedavinin (androgen deprivasyon tedavisi ile birlikte kemoterapi) sadece hormonal tedaviye (androgen deprivasyon tedavisi) olan üstünlüğünü göstermiştir (Sweeney ve ark., 2015). Bu çalışmada Gleason skoruna göre hastalar iki gruba ayrılmışlardır. Gleason ≤ 7 olan hastaların kemohormonal tedaviden Gleason >7 olan hastalara göre daha fazla fayda gördüğü görülmüştür. Aynı şekilde STAMPEDE (James ve ark., 2016), GETUG-15 (Gravis ve ark., 2016) çalışmalarında da benzer şekilde Gleason yüksek olan hastalar kemohormonal tedaviden daha az fayda görmüşlerdir. Bu dolaylı olarak bize Gleason skoru yüksek olan hastaların

prognozunun daha kötü olduğunu ve daha düşük sağ kalıma sahip olduklarını göstermektedir.

ALP'nin sağ kalım üzerine etkileri kastrasyon sensitif hastalarda bir metaanalizde gösterilmiştir. Bu metaanaliz sonuçlarına göre yüksek volümlü veya düşük volümlü hastalık olmasına bakılmaksızın ALP değeri yüksek olan hastaların daha kötü sağ kalıma sahip oldukları belirlenmiştir (Mori ve ark., 2020).

Bu iki parametrenin de (ALP ve Gleason skoru) prognostik olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir. Gleason skorunun genel sağ kalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı seviyede olmuştur ($p=0.016$). ALP parametresinin sağ kalıma etkisi istatistiki olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak arada 8 aylık bir sayısal farklılık vardır.

ALP ve Gleason skoru parametrelerinin ilişkisini incelemek amacıyla çalışmamızda ek analiz yapılmıştır. Bu analiz sonuçlarına göre ALP parametresi kestirim değeri üstünde olan grupta, Gleason skoru 9-10 olan hastalarla, ≤ 8 olan hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak arada 18 aylık bir genel sağ kalım farkı vardır. Hasta sayısı az olması nedeniyle istatistiki anlama ulaşmadığı düşünülmüştür.

ALP parametresi kestirim değeri altında olan hastalarda ise Gleason skoru ≤ 8 olan olguların genel sağ kalımı Gleason skoru 9-10 olan hastaların genel sağ kalımından istatistiki olarak anlamlı şekilde daha uzun saptanmıştır.

Bütün bu veriler incelendiğinde hem ALP hem de Gleason skorunun metastatik kastrasyon sensitif prostat kanserli olgularda genel sağ kalım üzerine prognostik değerinin olduğu görülmektedir. Yüksek ALP ve Gleason skorunun 9-10 olması genel sağ kalımı düşürmektedir. Ancak Gleason skoru sağ kalım üzerinde ALP parametresine nazaran daha güçlü bir parametre olduğu görülmektedir. Prognostik değeri arttırmak açısından iki parametrenin birlikte kullanılması daha uygun olacaktır. Özellikle ALP parametresi düşük olan hastalarda Gleason skorunun prognostik kıymeti daha büyüktür. Çalışma-

mıza göre en uzun sağ kalıma sahip alt grup ALP parametresinin kestirim değerinin altında ve Gleason skorunun ≤ 8 olduğu hastalardır. En kötü prognoza sahip alt grup ise ALP parametresi kestirim değerinin üstünde ve Gleason skoru 9-10 olan hastalardır.

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması kısıtlı yönleridir. Bu çalışmaya bakarak kesin sonuçlar elde edilemez. Daha büyük çapta randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ALP ve Gleason skoru metastatik kastrasyon sensitif prostat kanserli hastalarda genel sağ kalım üzerine prognostik değere sahiptir. Gleason skoru prognoz açısından ALP parametresinden daha güçlü bir parametredir. Ancak iki parametrenin birlikte kullanılması hastaların sağ kalımlarını daha doğru şekilde değerlendirmesini sağlayabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Armstrong AJ, Febbo PG. (2009). Using Surrogate biomarkers to predict clinical benefit in men with castration resistant prostate cancer: an update and review of the literature. *Oncologist*, 14(8),816-827.
- Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M et al. (2005). Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *Journal of National Cancer Institute*, 97(1), 59-69.
- Brown JE, Sim S. (2010). Evolving Role of bone biomarkers in castration-resistant prostate cancer. *Neoplasia*, 12(9), 685-696.
- Bostwick DG. (1994). Gleason Grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *The American Journal of Surgical Pathology*, 18(8), 796-803.
- Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee K, Smith M et al. (2005). Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer pa-

- tients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 4925-4935.
- Cook RJ, Coleman R, Brown J, Lipton A, Major P, Hei YJ et al. (2006). Markers of bone metabolism and survival in men with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 12(11), 3361-3367.
- Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P et al. (2015). Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *European Urology*, 68(1), 42-50.
- Garnick MB. (1993). Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Annals of Internal Medicine*, 118(10), 804-818.
- Gleason DF, Mellinger GT. (1974). Prediction of Prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *The Journal of Urology*, 111, 58-64.
- Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F et al. (2016). Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic noncastrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *European Urology*, 70, 256-262
- Guinney J, Wang T, Laajala TD, Winner KK, Bare JC, Neto EC et al. (2017). Prediction of overall survival for patients with metastatic castration resistant prostate cancer: development of a prognostic model through a crowd sourced challenge with open clinical trial data. *Lancet Oncology*, 18(1), 132-142.
- Halabi S, Lin CY, Small EJ, Armstrong AJ, Kaplan EB, Petrylak D et al. (2013). Prognostic model predicting metastatic castration-resistant prostate cancer survival in men treated with second-line chemotherapy. *Journal of National Cancer Institute*, 105(22), 1729-1737.
- Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB et al. (2014). Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(7), 671-677.
- Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC et al. (1999). Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *Journal of National Cancer Institute*, 91(12), 1017-1024.
- Humphrey PA, Stewart BW, Wild P (2014, 3-9 February). Cancers of the male reproductive organs. World Cancer Report 2014, Geneva, Switzerland.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR et al. (2016). Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet*, 387, 1163-1177.
- Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK (1993). Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Annals of Internal Medicine*, 119(9), 914-923.
- Mori K, Janisch F, Parizi MK, Mostafaei H, Lysenko I, Enikeev DV et al. (2020). Prognostic value of alkaline phosphatase in hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Oncology*, 25(2), 247-257.
- Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. (2015). Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(8), 737-746.