

Clujul Medical

Revistă de Medicină și Farmacie

Editată de
Universitatea de Medicină și Farmacie
"Iuliu Hațieganu"
Cluj Napoca

4

Volumul LXXVIII
2005
ISSN 1222-2119

Redacția revistei Clujul Medical
Str. Moșilor nr. 33
Cluj Napoca

ja"
acie

cații,

Beijing
Bialystock
Nancy
Roma
Milano
Beijing
Tel-Aviv
Poznan
Tokyo
Padova
Boston
London
Cambridge
Istanbul

Clujul Medical

Nr. 4/2005

CUPRINS

Articole de orientare

DOINA ȚODEA, NICOLETA ARIEȘANU: Abordarea diagnostică și terapeutică a hemoptiziei 685

MONICA POP, RUXANDRA RĂJNOVEANU, MILENA MAN: Actualități în epidemiologia bronhopneumopatiei cronice obstructive 691

RUXANDRA BOGDAN, F. FLACHSKAMPF, J-U. VOIGT: Velocitățile și deformările miocardice în bolile cardiovasculare 696

Cercetare clinică

ILEANA DUNCEA, CARMEN GEORGESCU: Diagnostic features of hyperthyroidism in the elderly 704

IRINA BRUMBOIU, I. S. BOCȘAN, GEORGETA GOCAN, IOANA ȘOȘA, LIGIA URSU, OCTAVIA OLARIU, IONELA PĂȘTINĂ, LAURA SIMIONCA, ANCUȚA SAVA: Măsurarea eficacității trivaccinului diftero- tetano-pertussis în populația vaccinată a zonei de NV a României 711

I. MARIAN, ANCUȚA MARIAN: Relația dintre parametrii ecografici ai aterosclerozei carotidiene și obezitate la femeile cu sindrom metabolic 720

BOGDANA NĂSUI, CARMEN IONUȚ: Grăsimile alimentare și cancerogeneza mamară 729

ROXANA LUCACIU, CORINA IONESCU, C. CĂINAP, RAMONA GĂLĂTUȘ, M. BOJIȚĂ: Studiu de supraviețuire efectuat asupra unor pacienți diagnosticați cu cancer de prostată metastazat 734

M. TANȚĂU: Tratamentul endoscopic al litiazei coledociene – experiența a 7 ani 741

LILIANA DINA, O. PASCU, M. GRIGORESCU : Relația dintre indicele de șunt determinat prin metoda rectoportoscintigrafică și varicele esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică 750

RAMONA MOLDOVAN JURCĂU, IOANA JURCĂU, O. ANDERCOU: Evaluarea comparativă a stresului perioperator din două intervenții chirurgicale de amplexare 757

STUDIUL DE SUPRAVIEȚUIRE EFECTUAT ASUPRA UNOR PACIENȚI DIAGNOSTICAȚI CU CANCER DE PROSTATĂ METASTAZAT

ROXANA L. LUCACIU¹, CORINA M.L. IONESCU¹, C. CĂINAP²,
RAMONA GĂLĂTUȘ³, M. BOJIȚĂ⁴

1 Catedra de Biochimie farmaceutică și laborator clinic, Facultatea de Farmacie, U. M. F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,

2 Catedra de Chimioterapie-Oncologie, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca,

3 Catedra de Bazele electronicii, Facultatea de Electronică și Telecomunicații, U. T. Cluj-Napoca,

4 Catedra de Analiza Medicamentului, Facultatea de Farmacie, U. M. F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

Rezumat

Lucrarea prezintă un studiu de supraviețuire asupra unor pacienți cu cancer de prostată metastazat la nivel osos. Studiul de supraviețuire a fost realizat prin intermediul metodei Kaplan Meier. S-a studiat modul în care diferitele scheme terapeutice influențează durata de supraviețuire.

Cuvinte cheie: supraviețuire, Kaplan Meier, orhiectomie bilaterală, antigen specific de prostată

Introducere

Statisticile efectuate demonstrează faptul că neoplasmul de prostată ocupă în prezent aproximativ 20% din patologia malignă a sexului masculin, frecvența afecțiunii crescând odată cu înaintarea în vârstă [1].

Cancerul de prostată fiind hormono-dependent, blocada androgenică s-a dovedit a fi cel mai activ tratament [2,3,4].

În urma diagnosticării metastazei, boala este incurabilă, tratamentul acesteia fiind strict paliativ. Datorită acestui fapt o importanță deosebită trebuie acordată calității vieții pacienților, fapt pentru care evaluarea riguroasă a raportului beneficiu-risc este prioritară. De latura beneficiului se situează durata de supraviețuire și calitatea vieții, iar de latura risc, efectele adverse ale terapiei și prezența simptomatologiei algice și urinare [5,6].

Cu toate că se depun eforturi în scopul realizării unui screening în rândul populației, având ca și scop diagnosticarea cancerului în stadii incipiente, din păcate, în prezent, cancerul de prostată este depistat totuși cel mai frecvent în stadiu avansat.

Astfel, acest studiu își propune să compare șansa de supraviețuire a subiecților diagnosticați cu cancer de prostată metastazat la nivel osos în urma administrării unor scheme terapeutice diferite, pentru a concluziona care din alternativele terapeutice existente vor fi de elecție având ca scop creșterea duratei de supraviețuire.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat în cadrul Institutului Oncologic Național "Prof.Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, pe o perioadă de 4 ani. S-au luat în studiu 8 loturi a câte 35 pacienți, diagnosticați cu cancer de prostată metastazat osos $M_{1b}(os)$, cu un scor Gleason 7-10, având vârsta cuprinsă între 60-70 ani. Astfel:

- Lot I - terapie combinată: orhiectomie bilaterală (OB) urmată de Flutamidă (=Fluta): 3x1 comprimat/zi (250mg/comprimat), la un interval de 8 ore.
- Lot II - terapie combinată: orhiectomie bilaterală urmată de Bicalutamid (=Bica): 1comprimat/zi (50mg/comprimat).
- Lot III - terapie combinată: orhiectomie bilaterală urmată de Cyproteronă (=Cypro): 2x2 comprimate/zi (50mg/comprimat), la un interval de 12 ore.
- Lot IV - terapie combinată: Flutamidă + Goserelină (=Gose), administrare simultană. Flutamida se administrează: 3x1comprimat/zi (250mg/comprimat), la un interval de 8 ore, iar Goserelina: 3.6 mg/28 zile, administrat subcutanat în peretele abdominal.
- Lot V - monoterapie: Leuprorelină (=Leupro): 3,75 mg/28 zile, administrat subcutanat în peretele abdominal.
- Lot VI - monoterapie: Flutamidă: 3x1comprimat/zi (250mg/comprimat), la un interval de 8 ore.
- Lot VII - monoterapie: Bicalutamid: 1 comprimat / zi (50mg/comprimat)
- Lot VIII - monoterapie: Cyproteronă: 3x2 comprimate/zi (50mg/comprimat), la un interval de 8 ore.

În practica medicală, în scopul realizării blocadei androgenice se poate institui:

- Monoterapie, când se administrează un Antiandrogen (Fluta, Bica, Cypro) sau un Analog de Gonadorelină (Leupro), caz în care nu se realizează o blocadă androgenică completă.
- Terapie combinată, când se efectuează OB și postoperator se administrează un Antiandrogen (Fluta, Bica, Cypro) sau se administrează un Analog de Gonadorelină (Gose) simultan cu un Antiandrogen (Fluta), având ca și scop realizarea unei blocade androgenice complete.

Pacienții sunt monitorizați din momentul diagnosticării și până în momentul decesului. Se instituie o hormonoterapie intermitentă, ciclurile ON-OFF fiind dictate de valoarea antigenului specific de prostată (PSA), marker tumoral utilizat în monitorizarea terapiei. În cazul loturilor I-III, hormonoterapia debutează după două săptămâni post-orhiectomie bilaterală.

Analiza de supraviețuire în timp este realizată prin intermediul curbei de supraviețuire Kaplan-Meier, utilizând programul computerizat SPSS.

Rezultate și discuții

Metoda Kaplan Meier estimează supraviețuirea de fiecare dată când un pacient decedează (se realizează evenimentul prestabilit - reprezentat de decesul datorită cancerului), pierduții din vedere fiind neglijați. Nivelul de supraviețuire este de 100% la originea curbei, până la momentul producerii primului deces, unde se prăbușește până la noua valoare calculată care constituie un nou palier pe durata căruia supraviețuirea este constantă până la următorul deces. Astfel fiecare treaptă corespunde producerii unuia sau mai multor evenimente prestabilite.

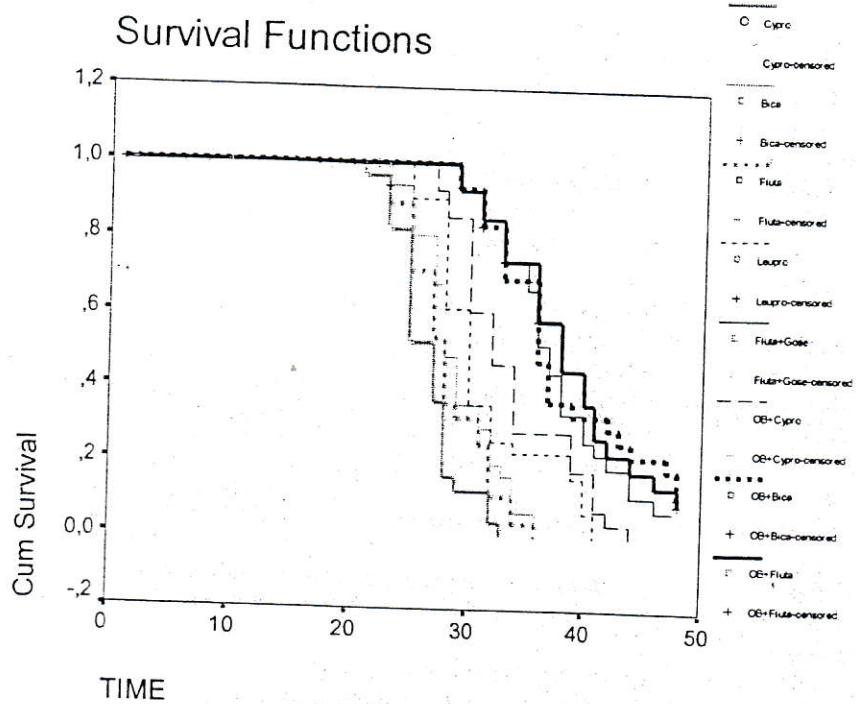


Fig. 1. Curba de supraviețuire realizată prin metoda Kaplan Meier pentru cele 8 loturi luate în studiu, pe întreaga durată a studiului

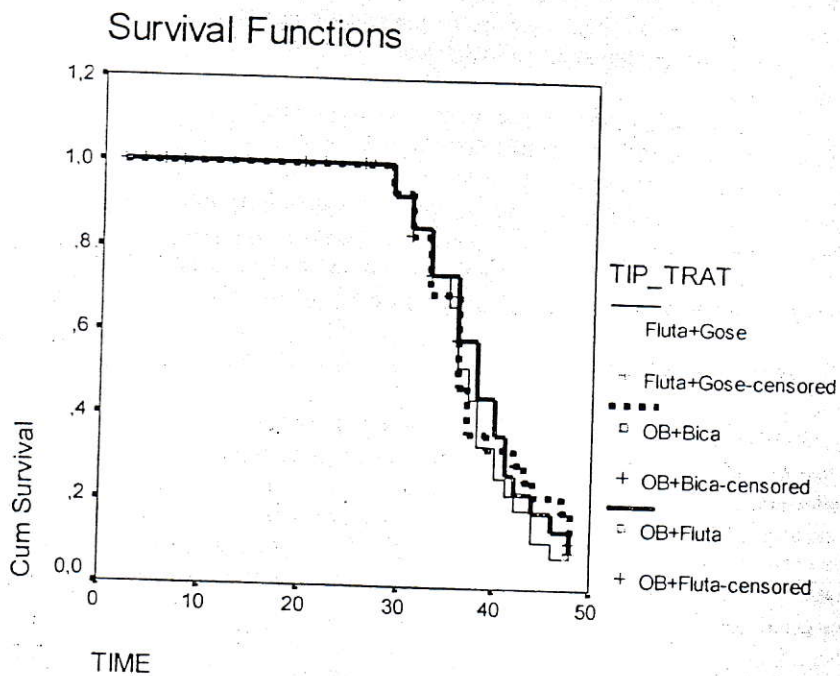


Fig. 2. Curba de supraviețuire realizată prin metoda Kaplan Meier pentru cele mai eficiente scheme terapeutice (primele trei) din punctul de vedere a supraviețuirii, pe întreaga durată a studiului

Conform Fig. 1 și Fig. 2, cele mai eficiente variante terapeutice din punct de vedere al supraviețuirii sunt: OB+Fluta, OB+Bica și Fluta+Gose. Până în a 29-a lună de terapie, studiul nu arată o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea pentru cele 3 tipuri de terapii. În intervalele 29-31 luni și 41-48 luni (ceea ce reprezintă sfârșitul studiului) OB+Bica s-a dovedit superior, în timp ce între 31-41 luni OB+Fluta este cel mai eficient. Între 36-39 luni Fluta+Gose s-a dovedit superior față de OB+Bica. Se poate spune, însă, că în intervalul de timp 31-41 luni eficacitatea Fluta+Gose este comparabilă cu OB+Bica în ceea ce privește supraviețuirea.

Compararea două câte două a curbelor de supraviețuire și evaluarea semnificației statistice „p” se realizează prin intermediul testelor: Log Rank, Breslow și Tarone-Ware, utilizând programul computerizat SPSS. „p” este considerat semnificativ pentru valori mai mici de 0,05 (Tab. I-III).

Tabel I. Evaluarea semnificației statistice „p” prin intermediul testului Log Rank

p	OB+Fluta	OB+Bica	OB+Cypro	Fluta+Gose	Leupro	Fluta	Bica
OB+Bica	0,9388 NS						
OB+Cypro	0,0044	0,0033					
Fluta+Gose	0,5068 NS	0,5976 NS	0,0208				
Leupro	0,0000	0,0001	0,0680 NS	0,0005			
Fluta	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0053		
Bica	0,0000	0,0000	0,0002	0,0000	0,0225	0,3771 NS	
Cypro	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0590 NS	0,0036

Tabel II. Evaluarea semnificației statistice „p” prin intermediul testului Breslow

p	OB+Fluta	OB+Bica	OB+Cypro	Fluta+Gose	Leupro	Fluta	Bica
OB+Bica	0,6591 NS						
OB+Cypro	0,0035	0,0047					
Fluta+Gose	0,5262 NS	0,9080 NS	0,0091				
Leupro	0,0000	0,0000	0,0462	0,0001			
Fluta	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0099		
Bica	0,0000	0,0000	0,0004	0,0000	0,0781 NS	0,2954 NS	
Cypro	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0850 NS	0,0042

Tabel III. Evaluarea semnificației statistice „p” prin intermediul testului Tarone-Ware

p	OB+Fluta	OB+Bica	OB+Cypro	Fluta+Gose	Leupro	Fluta	Bica
OB+Bica	0,7635 NS						
OB+Cypro	0,0037	0,0042					
Fluta+Gose	0,4917 NS	0,7576 NS	0,0134				
Leupro	0,0000	0,0000	0,0561 NS	0,0002			
Fluta	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0083		
Bica	0,0000	0,0000	0,0003	0,0000	0,0515 NS	0,3217 NS	
Cypro	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0722 NS	0,0036

Conform testelor statistice Log Rank, Breslow și Tarone-Ware, „p” este considerat ne semnificativ pentru valori mai mari de 0.05 și prin urmare durata de supraviețuire este aproximativ aceeași pentru următoarele loturi de pacienți:

OB+Fluta = OB+Bica = Fluta+Gose

Fluta = Bica = Cypro

Conform testelor statistice Log Rank și Tarone-Ware rezultă o durată de supraviețuire asemănătoare și între loturile cărora li s-a administrat OB+Cypro și Leupro (între loturile III și V), însă prin testul Breslow valoarea lui „p” este semnificativă statistic. Conform testelor statistice Breslow și Tarone-Ware rezultă o durată de supraviețuire asemănătoare și între loturile cărora li s-a administrat Leupro și Bica (între loturile V și VII), însă prin testul Log Rank valoarea lui „p” este semnificativă statistic. Pentru aceste două cazuri, rezultatele obținute în urma efectuării celor trei teste statistice sunt contradictorii. Astfel, se poate face afirmația că OB+Cypro și Leupro, respectiv Leupro și Bica sunt la limită în ceea ce privește asemănarea din punct de vedere a duratei de supraviețuire.

În urma monoterapiei cu antiandrogeni (Fluta, Bica sau Cypro) se obține o durată de supraviețuire asemănătoare dar mai scăzută față de terapia combinată (OB+Fluta, OB+Bica, Fluta+Gose).

Este calculată și reprezentată comparativ media duratei globale de supraviețuire cu media duratei specifice de supraviețuire pentru toate cele 8 loturi luate în studiu. În cazul duratei medii globale de supraviețuire sunt incluse în calcul toate cauzele de deces, în timp ce în cazul duratei medii specifice de supraviețuire sunt incluse doar decesele datorate cancerului. (Tabel IV și Fig.3)

În realizarea curbei de supraviețuire Kaplan Meier (Fig.1 și Fig.2) sunt reprezentați subiecții care decedează datorită cancerului, restul fiind considerați cenzurați. Deci, curba de supraviețuire Kaplan-Meier redă durata specifică de supraviețuire.

După cum era de așteptat din Fig.3 și Tab.IV se observă că durata specifică de supraviețuire este mai ridicată decât durata globală de supraviețuire.

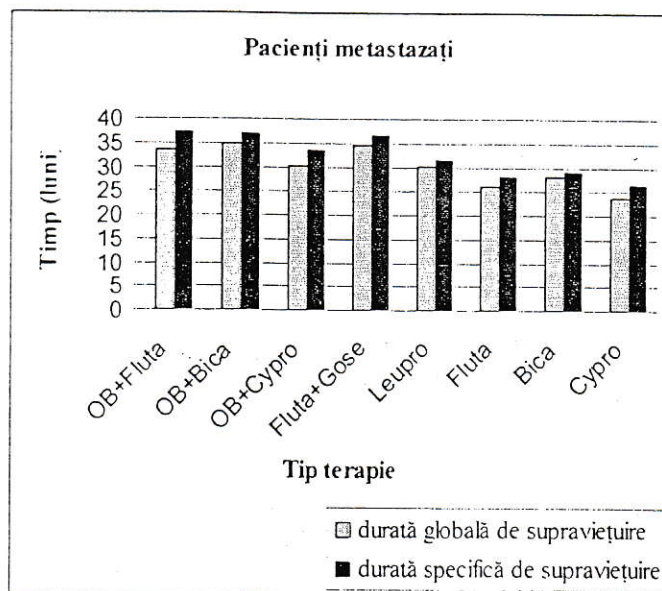


Fig. 3. Studiu comparativ între media duratei globale de supraviețuire și media duratei specifice de supraviețuire pentru loturile luate în studiu

Tabel IV. Durata medie de supraviețuire pentru cele opt loturi luate în studiu

Lot	Durată globală de supraviețuire (luni)	Durată specifică de supraviețuire (luni)
OB+Fluta	33.6333	37.2272
OB+Bica	34.9666	36.84
OB+Cypro	30.2058	33.7142
Fluta+Gose	34.5	36.72
Leupro	30.0294	31.5161
Fluta	26.0909	28.2857
Bica	28.2941	29.129
Cypro	23.6176	26.423

Se observă faptul că, în funcție de tipul terapiei durata globală medie de supraviețuire și durata specifică medie de supraviețuire sunt diferite. Astfel:

•Durata globală medie de supraviețuire variază între minimum 23.61 luni – în cazul monoterapiei cu Cyproteronă și maximum 34.96luni – în cazul terapiei combinate OB+Bica.

•Durata specifică medie de supraviețuire este cuprinsă între minimum 26.42 luni – în cazul monoterapiei cu Cyproteronă și maximum 37.22 luni – în cazul terapiei combinate OB+Fluta.

Blocada androgenică completă asigură atât o durată globală cât și o durată specifică de supraviețuire crescută față de monoterapie, excepție făcând OB+Cypro.

Concluzii

Studiul de față demonstrează faptul că în tratamentul paleativ al cancerului de prostată metastazat la nivel osos, cele mai eficiente variante terapeutice din punct de vedere a duratei de supraviețuire s-au dovedit a fi OB+Fluta, OB+Bica și Fluta+Gose, pentru toate trei înregistrându-se o eficacitate comparabilă.

Bibliografie

1. PARKER S.L., TONG T., BOLDEN S.: Cancer statistics 1997. *Cancer J. Clin.*, 1997, 47, 5-27.
2. LOBLAW D.A., MENDELSON D.S., TALCOTT J.A., VIRGO K.S., SOMERFIELD M.R., BEN-JOSEF E., MIDDLETON R., PORTERFIELD H., SHARP S.A., SMITH T.J., TAPLIN M.E., VOGELZANG N.J., WADE J.L., BENNETT C.L., SCHER H.I.: American society of clinical oncology recommendation for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22 (14), 2927-2941.
3. BRAWER M.K.: Androgen deprivation therapy: a cornerstone in the treatment of advanced prostate cancer. *Reviews in Urology*, 2004, 6 (8), S3-S9.
4. HELLERSTEDT B.A., PIENIA K.J.: The current state of hormonal therapy for prostate cancer, *CA Cancer J Clin.*, 2002, 52, 154-179.
5. CHARALABOPOULOS K., GOLIAS CH., CHARALABOPOULOS A., GIANNAKOPOULOS X., BATISTATOU A.: Quality of life in patients suffering from prostate adenocarcinoma. A global approach, *Hippokratia*, 2005, 9 (1), 7-16.
6. HERR H.W.: Quality of life in prostate cancer patients, *CA Cancer J Clin.*, 1997, 47, 207-217.

Survival study on subjects diagnosed with metastatic prostate cancer

**ROXANA L. LUCACIU, CORINA M.L. IONESCU, C. CĂINAP,
RAMONA GĂLĂTUȘ, M. BOJIȚĂ**

Summary

This paper presents a survival study on subjects with metastatic (bone localization) prostate cancer. The survival study was performed according to the Kaplan Meier method. We studied the way in which different kinds of therapeutic alternatives influence the survival time.

Key words: survival. Kaplan Meier. bilateral orchiectomy. prostate specific antigen