Orijinal Makale / *Original Article*

DOI: 10.4274/uob.821

Bulletin of Urooncology 2017;16:77-80

Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Dosetaksel Kemoterapisinin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi

The Efficiency of Docetaxel Chemotherapy on Castration Resistant Prostate Cancer: Singe Center Experience

Dr. Evren Süer[1], Dr. Nurullah Hamidi[2], Dr. Mehmet İlker Gökçe[1], Dr. Sümer Baltacı[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Prostat kanseri (PK) dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser tipidir. PK'den ölüm; genellikle kastrasyona dirençli PK (KDPK) gelişimine bağlıdır. Bu hastalarda ana tedavi seçeneği dosetaksel bazlı tedavidir (DBT). Bu çalışmada kliniğimizin retrospektif serisini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2004-Aralık 2015 tarihleri arasında kliniğimizde DBT alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza histolojik PK tanısı olan, klinik ve radyolojik metastazı bulunan ve Avrupa Üroloji Derneği KDPK kriterlerine uyan toplamda 162 hasta dahil edildi. DBT; 3 haftalık periyodlarda bir gün ve 75 mg/m^2 dozunda verildi. Prostat spesifik antijen (PSA) cevabı; kemoterapinin verildiği ilk günkü PSA düzeyinden %50 ve daha üzeri düşüş olması olarak değerlendirildi. Ek olarak genel sağkalım da değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların çoğu yüksek evre ve yüksek Gleason dereceye sahip PK'li hastalar idi. Hastaların %76'sı primer metastatik idi. İki yıllık genel sağkalım oranı %18,5, ortanca sağkalım süresi ise 15,2 ay idi. Hastaların %59,2'sinde PSA cevabının alındığı belirlendi. Çok değişkenli analizde, KDPK gelişim süresinin genel sağkalım ve PSA cevabını etkileyen bağımsız prognostik faktör olduğu belirlendi.

Sonuç: DBT uzun süreli ve başarılı sonuçlarıyla halen KDPK hastalarında ana tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Dosetaksel, prognoz, prostat kanseri, sağkalım

Abstract

Objective: Prostate cancer (PCa) is the second most commonly seen cancer type worldwide. Mortality due to PCa is mostly linked to the development of castration resistant PCa (CRPC). In these patients, the main treatment option is docetaxel based chemotherapy (DBC). In this study, we aimed to present our retrospective series.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the patients who received DBC in our clinic between January 2004 and December 2015. Totally 162 patients who are histopathologically diagnosed with PCa, clinically and radiographically demonstrated metastasis and fit to European Association of Urology CRPC criteria were included to the study. DBC was given for one day for a 3-week period, with a dose of 75 mg/m^2. Prostate specific antigen (PSA) response is evaluated for ≥50% decrease in the PSA level measured at the first day of the chemotherapy. Additionally, overall survival is evaluated.

Results: The majority of the patients had high stage and high Gleason score PCa. Of them totally 76% were a primary metastatic. Two-year overall survival was 18.5%, median overall survival was 15.2 months in the study population. PSA response was demonstrated in 59.2% of the patients. In multivariate analysis, the CRPC development time was found to be an independent prognostic factor both for overall survival and PSA response.

Conclusion: DBC is still the main treatment option for CRPC patients for long term and successful outcomes.

Keywords: Docetaxel, prognosis, prostate cancer, survival

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nurullah Hamidi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 22 58 **E-mail:** dr.nhamidi86@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-6825-1813
Geliş Tarihi/Received: 06.02.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.05.2017
©Telif Hakkı 2017 Üroonkoloji Derneği / Üroonkoloji Bülteni Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır

Giriş

Prostat kanseri (PK) dünya genelinde ikinci sıklıkta görülen bir kanser olup erkeklerde kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sıradadır (1). PK nedeniyle ölüm, genelde başlanılan androjen deprivasyon tedavisi (ADT) sonucu elde edilen kastre serum testosteron seviyelerine gelişen direnç sonucu meydana gelmektedir. Bu klinik tablo, kastrasyon dirençli PK (KDPK) olarak adlandırılmaktadır. KDPK gelişen hastaların %90'ı metastatik evrededir ve bu hastalarda ortalama 18 ila 19 ay arası bir yaşam beklentisi bulunmaktadır (2,3,4,5). İlk olarak 1990'lı yıllarda bu hastalara mitoksantron tedavisi uygulanmaya başlanmış; ancak sağkalıma herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilse de sağladığı palyatif katkılar nedeniyle bir süre daha uygulanmaya devam edilmiştir (4). İki binli yıllarda dosetaksel kemoterapisinin araştırıldığı faz 3 çalışmalarda, dosetaksel tedavisinin plasebo ve mitoksantronla karşılaştırıldığında sağkalım üzerine anlamlı katkılar sağladığı gösterilmiştir (5,6). Bu çalışmada kliniğimizde 2004 yılından itibaren uygulanmaya başlanmış olan dosetaksel bazlı kemoterapinin (DBT) sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 2004 ila Aralık 2015 tarihleri arasında metastatik KDPK nedeniyle DBT alan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak hastaların onamları alınmıştır. Çalışmamız retrospektif dosya tarama karakterli çalışma olduğundan dolayı etik kurul onayı alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Histopatolojik olarak prostat adenokanser tanısının ortaya konmuş olması,
2. Klinik veya radyolojik olarak metastaz varlığının gösterilmiş olması,
3. Avrupa Üroloji Derneği 2016 kılavuzuna göre KDPK kriterlerine uyum olarak kabul edilmiştir.

Tedavi sırasında diğer organlarda gelişen kanser tanısı nedeniyle başka kemoterapi rejimleri alan, dosetaksel dozunda kısıtlamaya gidilen, yeterli takip kriterlerini sağlamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Bu değerlendirme sonucunda çalışmaya toplam 162 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tıbbi kayıtları incelenmiş olup yaş, hastalığın evresi, Gleason derece skorlaması, primer tedavi, kastrasyon tipi, metastaz lokalizasyonu, DBT öncesi ve sonrası prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, dosetaksel kür sayıları ve sağkalım verileri gibi klinik ve patolojik verileri kaydedilmiştir. Tüm hastalar DBT ile birlikte ADT almaya devam etmiştir. Uygulanan DBT rejiminde dosetaksel 3 haftada bir gün olacak şekilde 75 mg/m^2 dozunda uygulanmıştır. Bununla beraber hastalar dosetaksel aldıkları gün ile birlikte 5 gün süreyle prednizon tedavisi de almışlardır. Kliniğimizde 2009 yılına kadar hastalara ek olarak 5 gün süre ile estramustin tedavisi de verilmiş, ancak daha sonra bu yaklaşım terk edilmiştir.

Bu çalışmada DBT tedavisinin değerlendirilmesi için PSA cevabı ve genel sağkalım ele alınmıştır. PSA cevabı DBT öncesi PSA değerinden ≥%50 oranda elde edilen düşüş olarak kabul edilmiştir (5). Genel sağkalım süresi ise DBT başlangıç gününden itibaren herhangi bir sebepten ölümüne kadar olan süreyi tanımlamaktadır.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak, devamlı değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların verileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Cox orantılı modeller kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapılmıştır. Tüm parametreler için risk oranı (RO) ve güven aralığı (GA) değerleri kaydedilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 (IBM Company, Chicago, ABD) kullanılmıştır.

Bulgular

Hastaların klinik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların önemli bir kısmı tanı anında ileri evre (T3-4) ve yüksek dereceli (Gleason derece 8-10) PK olan hastalardır. Hastaların %76'sı tanı anında metastatik olup bu hastalara ilk etapta ADT başlanmıştır. Metastazların çoğunluğu kemikte saptanmış, visseral metastazlar ise nadiren izlenmiştir. Dosetaksel tedavisi öncesi ortanca PSA değeri 3,2 ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Hastaların çoğu takipler sırasında hastalıktan veya diğer sebeplerden dolayı ölmüştür. Tahmini 2 yıllık genel sağkalım %18,5 olarak tespit edilmiş, ortanca sağkalım süresi ise 15,2 ay olarak tespit edilmiştir. Dosetaksel tedavisine cevap hastaların %59,2'sinde tespit edilmiştir. Tek değişkenli analizde genel sağkalım ve dosetaksel tedavisine cevap üzerine anlamlı etkisi olduğu belirlenen ilk tanı anında Gleason derece (≥8 olması), ilk tanı anında tedavi şekli (primer metastatik), ADT sırasında en düşük PSA düzeyi, dosetaksel öncesi PSA düzeyi, dosetaksel tedavisi sırasındaki en düşük PSA düzeyi ve ADT'ye direnç gelişene kadar geçen süre gibi faktörler çok değişkenli analize dahil edildi. Yapılan çok değişkenli analizde ADT'ye direnç gelişene kadar geçen süre genel sağkalım (RO: 2,8, %95 GA: 1,924-3,282, p=0,001) ve dosetaksel tedavisine cevap üzerine (RO: 1,9, %95 GA: 1,156-4,086, p=0,001) bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizler Tablo 2'de gösterildi.

Tartışma

KDPK tedavisinde kemoterapi tek veya kombine protokoller halinde uygulanmıştır. Geçmişte siklofosfamid, vinorelbin, estramustin, etoposit, sisplatin gibi kemoterapötik ajanlar kullanılmış olsa da bu alanda ilk anlamlı ilerleme mitoksantron ile gelmiştir. Bu anlamda yayınlanan iki randomize çalışmada mitoksantron ile prednizon kombinasyonu sadece prednizon ile karşılaştırılmıştır (4,5,6,7). Her iki grup arasında sağkalım açısından fark olmasa da mitoksantron-prednizon kombinasyonunun sadece prednizon kullanımına göre yaşam kalitesi ve ağrıların giderilmesinde daha etkili olduğu izlendi. Bu çalışmaların sonucunda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi; semptomatik PK hastalarında mitoksantron kullanımı için onay verdi.

Bir sonraki anlamlı ilerleme ise bir taksan türevi olan dosetaksel ile sağlandı. TAX 327 çalışması ile dosetaksel ve mitoksantron karşılaştırılmış ve bu çalışmanın sonucuna göre dosetakselin mitoksantrona göre 2-3 ay sağkalım avantajı sağladığı

gösterilmiştir (5). TAX 327 çalışmasında hastalara DBT 3 haftada bir kez verilmiş ve neticede 19 aylık ortanca sağkalım elde edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise bu değer 15,2 ay olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen sağkalım daha az olsa da bunu açıklayacak net bir veri elimizde bulunmamaktadır. TAX 327 serisine benzer olarak elde edilen sonuç ise daha düşük PSA düzeylerinde verilmeye başlanan DBT ile daha iyi sonuçların elde edildiğidir. Bütün bu nedenler dolayısıyla KDPK hastalarında birincil kemoterapi rejimi olarak kabul görmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan bir tanesi de %59'luk bir PSA cevabıdır. Elde ettiğimiz sonuç TAX 327 çalışmasında elde edilen yanıta göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bunun en önemli nedenlerinden biri TAX 327 çalışmasında ortalama PSA değerinin bizim serimize göre anlamlı yüksek olmasıdır (114 ng/mL'ye karşı 78,7 ng/mL).

Dosetaksel bazlı tedavi için birçok olumsuz prognostik faktör de tanımlanmıştır. Bunlar arasında en çok bilineni >100 ng/mL PSA değeri, visseral metastazlar ve PSA ikilenme zamanının hızlı olmasıdır (8). Serimizde yapılan bir alt analizde ADT'ye uzun süre cevap vermeyenlerde DBT'nin yetersiz kaldığı görülmüş olup bu durumun sağkalımı olumsuz etkilemediği görülmüştür. TAX 327 bağımsız prognostik faktörlerden oluşan bir sınıflandırma gerçekleştirmiş; visseral metastazlar, ağrı, anemi (hemoglobin <13 g/dL), kemik sintigrafisinde progresyon ve önceki estramustin kullanımı olarak belirlemiştir.

Kliniğimizde KDPK gelişen hastalara ilk etapta kemoterapi uygulanmamaktadır. Öncelikle antiandrojen withdrawal (AAW) ve antiandrojen değişimi (switch) gibi sekonder hormonal manipülasyonlar (SHM) uygulanmaktadır. Bu SHM'lere cevap vermeyen ve semptomatik KDPK hastalarında DBT uygulamasına geçilmektedir. Günümüzde özellikle androjen yolağının daha iyi anlaşılması ile bu aşamada birçok ilaç sağlık hizmetlerine sunulmuştur. Abirateron ve enzalutamidin ülkemizde endikasyon dahilinde KDPK hastalarında DBT öncesi kullanımı için onay olmasa da ABD ve Avrupa devletlerinde yaygın olarak kullanıma girmiştir (9,10).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın düşük hasta sayısına sahip olması ve retrospektif dizaynda olması başlıca kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca

Tablo 1. Hastaların klinik verileri

Parametreler	Tüm hastalar (162)
Yaş, ortalama ± SS	74,4±8,5
İlk tanı anında Gleason derece, n (%) <8 ≥8	 18 (11) 144 (89)
İlk tanı anında klinik T evre, n (%) ≤T2 T3-4	 44 (27,2) 118 (72,8)
İlk tanı anında yapılan tedavi, n (%) Primer metastatik RP RT Hormonal tedavi	 124 (76,5) 20 (12,3) 10 (6,2) 8 (5)
Kastrasyon tipi, n (%) Medikal Cerrahi	 114 (70,3) 48 (29,7)
Estramustin kullanım varlığı, n (%)	33 (20,3)
Hormonal manipülasyon yapılma durumu, n (%) Hayır Withdraw Switch	 82 (50,6) 38 (23,4) 42 (26)
Metastaz yayılımı, n (%) Kemik Lenfatik Karaciğer Akciğer	 149 (92) 62 (38,2) 18 (11) 18 (11)
ADT sırasında en düşük PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	3,2 (0,008-150)
Dosetaksel öncesi PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	78,7 (1,5-1092)
Dosetaksel tedavisi sırasındaki en düşük PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	38,4 (0,03-400)
Dosetaksel başladıktan sonra en yüksek PSA düzeyi, ortanca (minimum-maksimum)	113,3 (3,2-617)
Ortanca sağkalım süresi, ay	15,2
İki yıllık genel sağkalım, %	18,5
Dosetaksel tedavisine cevap, PSA ≥%50 azalma, n (%)	96 (59,2)

SS: Standart sapma, RP: Radikal prostatektomi, RT: Radyoterapi, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, PSA: Prostat spesifik antijen

Tablo 2. Genel sağkalım ve dosetaksel tedavisini öngörmede çok değişkenli analiz sonuçları

	Genel sağkalım			Dosetaksel tedavisine cevap		
	RO	**%95 GA**	**p**	**RO**	**%95 GA**	**p**
İlk tanı anında Gleason derece (≥8 olması)	1,1	0,846-1,147	0,6	1,0	0,486-1,342	0,69
İlk tanı anında tedavi şekli (primer metastatik)	1,2	0,641-1,544	0,3	1,2	0,648-1,342	0,38
ADT sırasında en düşük PSA düzeyi	0,9	0,702-1,131	0,54	0,9	0,842-1,236	0,5
Dosetaksel öncesi PSA düzeyi	1,2	0,562-1,634	0,31	1,2	0,674-1,938	0,3
Dosetaksel tedavisi sırasındaki en düşük PSA düzeyi	1,4	0,688-2,142	0,14	1,4	0,284-1,046	0,42
ADT'ye direnç gelişene kadar geçen süre	2,8	1,924-3,282	0,001	1,9	1,156-4,086	0,001

RO: Risk oranı, GA: Güven aralığı, ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, PSA: Prostat spesifik antijen

hastalarımızın radyolojik progresyonsuz sağkalımı hakkında herhangi bir verimiz yoktur. Hastalarımızın hiçbirine ülkemizdeki sağlık sistemi ve sigortalama kurallarından dolayı dosetaksel kemoterapisi öncesi herhangi bir medikal ajan (abirateron asetat veya enzalutamid) verilmedi.

Sonuç

KDPK hastalarında DBT, tercih edilecek birincil kemoterapi rejimi olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde semptomatik hastalarda tercih edilmekte; ancak ülkemizde abirateron ve enzalutamid gibi yeni nesil ajanlar sağlık sigortası kapsamına alınıncaya kadar kullanılacak en önemli tedavi seçeneği olmaya devam edecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız retrospektif (dosya tarama) olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif (dosya tarama) olduğundan hasta onamı alınmamıştır. Kontrol için gelen ve yüz yüze görüşülen tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.B., Konsept: S.B., Dizayn: S.B., Veri Toplama veya İşleme: N.H., Analiz veya Yorumlama: M.İ.G., Literatür Arama: N.H., Yazan: E.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:359-386.
2. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23:2918-2925.
3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-1197.
4. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol 1999;17:2506-2513.
5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-1512.
6. 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;351:1513-1520.
7. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14:1756-1764.
8. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang YO, et al. Multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post- Meeting Edition). J Clin Oncol 2007;25:5058.
9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:152-160.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-433.