

## METASTATİK PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ | THERAPY IN METASTATIC PROSTATE CANCER

## Prostat Kanseri ve Kemoterapi

### Prostate Cancer and Chemotherapy

**Emreca Akınsal, Mustafa Sofikerim**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri

#### Özet | Abstract

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık tanı konulan malignitedir ve kansere bağlı ölümler arasında ikinci sıradadır. Hormon dirençli prostat kanseri tedavisinde sağ kalımı arttırmak ve etkili bir palyatif tedavi sağlayabilmek amacıyla çeşitli kemoterapi protokolleri uygulanmaktadır. Bunun yanında, yüksek riskli ya da lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi tedavi başarısını arttırabilir. Doseksel içeren rejimlerin sağ kalımı uzattığı kanıtlanırsa da doseksel alırken progresyon gösteren hastalarda hala etkili bir ikincil kemoterapi rejimi yoktur. Bu yüzden dosekselin etkinliğini arttıracak yeni kemoterapötik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler ya da bunların kombinasyonları araştırılmaktadır. Yapılan araştırmaların başarısı sadece sağ kalıma bağlı olarak değerlendirilmemelidir. Hastaların hayat kalitesi ve palyatif etkilere yapılabilecek katkılara da olumlu sonuçlar olarak bakılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, kemoterapi, doseksel

Prostate cancer is the most commonly diagnosed malignancy and the second leading cause of cancer mortality among men in the United States of America. Various chemotherapy protocols are implemented to improve survival and to provide an effective palliative treatment in hormone refractory prostate cancer. Moreover, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy may increase treatment success in high risk or locally advanced prostate cancer. Although docetaxel based regimens have been proved to prolong survival, there is still no effective second line chemotherapy in patients showing progression under docetaxel treatment. Thus, new chemotherapeutic agents and targeted therapies or combinations that enhance the effectiveness of treatment are being investigated. The success of the investigations should not be considered as being dependent only on survival. Feasible contributions for quality of life and palliative effects of the patients should be referred as positive results.

**Key words:** Prostate cancer, chemotherapy, side effects, docetaxel

#### Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık tanı konulan malignitedir ve kansere bağlı ölümler arasında ikinci sıradadır.(1) Prostat kanseri tanısı konulan hastaların %30'unda ileri evre hastalık mevcuttur. Bununla beraber %25 hasta da takipleri sırasında ileri evre hastalık grubuna girmektedir.(2)

Prostat spesifik antijen (PSA) ile yapılan tarama çalışmalarıyla hastalığın erken evrede yakalanma şansının arttığı ve mortalitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu evrede yakalanan hastalarda radikal tedavi ile kür sağlanabilmektedir.(3)

Lokal radikal tedavi ile kür sağlanamayacak hastalar için ilk tedavi şekli hormonal tedavidir.(4) Hormon ablasyon tedavisiyle bu hastalarda progresyonsuz sağ kalım süresi 12 ile 33 ay arasındadır.(5) Birçok hasta tedaviye semptomatik ve biyokimyasal cevap verir. Fakat tedavi sağ kalımı uzatmaz ve nihayetinde tüm hastalarda androjenden bağımsız safhaya girilir. Bu hastalar bir yere kadar ikincil hormonal müdahalelere cevap verirler; fakat hormonal tedavilere rağmen bu hastalar kaçınılmaz bir şekilde prog-

resyon gösterirler ve hormona dirençli hale gelirler.(6) Bu noktada sağ kalımı arttırmak ve etkili bir palyatif tedavi sağlayabilmek amacıyla çeşitli kemoterapi protokolleri ve deneysel yaklaşımlar gündeme gelmektedir.(7) Bunun yanında prostat kanseri tedavisinde kemoterapi sadece hormona dirençli hastalıkta kullanılmamaktadır. Kemoterapi yüksek riskli lokalize prostat kanserinde radyoterapi ve radikal prostatektomi sonrası veya öncesi rekürrensi azaltmak amacıyla ve hormon ablasyon tedavisiyle indüklenen ve kemoterapi yanıtını azaltabilecek bazı mutasyonlar ortaya çıkmadan önce hormonal tedaviye eklenerek kullanılabilir.(8)

#### Mevcut Kemoterapi Uygulamaları

Prostat kanseri tedavisinde kemoterapi uygulamasının ilk adımları 1989 yılında Tannock ve arkadaşlarının sistemik prednizon tedavisinin dirençli. Dirençli hale gelmiş prostat kanseri hastalarında ağrı ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etkilerini göstermelerile atılmıştır.(9) Bu çalışmadan sonra Tannock ve arkadaşları prednizonla mitoksantron kombi-

nasyonunu sadece prednizon alan hastalarla karşılaştırdıkları diğer çalışmalarında palyatif yararları gösterilebilmiş fakat sağ kalıma herhangi bir olumlu etkisi gösterilememiştir.(10) Daha sonraki yıllarda mitoksantron ile yapılan başka kombinasyon çalışmalarında da sadece palyatif olarak faydalı olduğu gösterilmiştir.(11)

2004 yılına kadar yapılan çalışmalarda prostat kanseri tedavisinde kemoterapinin yeri palyasyondan öteye gidememiştir. Fakat bu tarihten sonra yayınlanan iki faz III çalışmada dosetaksel içeren kemoterapi rejimlerinin sağ kalımı uzatabileceği bildirilmiştir.(12, 13)

Bu çalışmalardan ilki, hormon dirençli prostat kanserli 1006 hastanın değerlendirildiği TAX 327 çalışmasıdır.(12) Bu çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. İlk gruba 75 mg/m<sup>2</sup> dosetaksel 3 haftada bir toplam 10 kür verilmiş. İkinci gruba 30 mg/m<sup>2</sup> dosetaksel haftada bir 5'er haftalık periyotlarla verilmiş. Son gruba ise haftada bir 12 mg/m<sup>2</sup> mitoksantron 10 kür verilmiş. Bu çalışmadaki median sağ kalım süreleri sırasıyla 18,9 ay, 17,4 ay ve 16,5 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ilk gruptaki sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.009). Yine ağrı ve PSA yanıtı oranları da ilk grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.005 ve p=0.001). Bu olumlu sonuçların yanı sıra ilk gruptaki nötropeni oranı %32, febril nötropeni oranı da %3 olarak raporlanmıştır.(12)

İkinci çalışma Southwestern Oncology Group (SWOG)'un çalışmasıdır. Bu çalışmada 770 hasta randomize edilmiştir ve dosetaksel ile estramustin kombinasyonu, mitoksantron ve prednizon kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Sağ kalım süreleri 17,5 ay ve 15,6 ay olarak tespit edilmiştir. Fakat dosetaksel kolunda yan etkiler ve tedaviye bağlı ölüm oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek oran tedaviye prednizon eklenmemesine bağlanmıştır.(13)

Dosetaksel içeren rejimlerin sağ kalımı uzattığı kanıtlanırsa da dosetaksel alırken progresyon gösteren hastalarda hala etkili bir ikincil kemoterapi rejimi yoktur. Bu yüzden dosetakselin etkinliğini arttıracak yeni kemoterapotik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler ya da bunların kombinasyonları gündeme gelmiştir.

2008 yılında yayınlanan ve dosetaksel tedavisine dirençli metastatik prostat kanserli 42 hastanın alındığı bir faz II çalışmada tedaviye karboplatin eklenmesiyle ılımlı cevaplar alınabilmiştir.(14)

Bir diğer faz II çalışmada kapasitabin ve dosetaksel kombinasyonu 30 hasta üzerinde uygulanmış ve %50'den fazla PSA cevabı %73 hastada gözlenmiştir. Ortalama sağ kalım 22 ay olarak raporlanmıştır.(15)

Bunlara ilave olarak daha birçok klinik çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Hepsinde temel amaç sağ kalımı uzatmak veya palyatif yararlar sağlamak olsa da çalışmaların büyük bir bölümünde yüksek yan etki oranları ve istenilen sonuçların elde edilemediği görülmüştür. Bu durum nedeniyle yeni kemoterapotik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler büyük bir merak ve araştırma konusudur.

## Yeni Kemoterapotik Ajanlar

Taksan bazlı kemoterapi tedavilerinin hormon dirençli prostat kanserinde sağ kalıma etkisinin gösterilmesiyle birçok yeni kemoterapotik ajanın tek başlarına veya kombine olarak kullanımları araştırılmaya başlamıştır. Bunlar arasında epotilonlar ve satraplatin en umut vadeden ajanlar gibi görünmektedir.

### Epotilonlar

Epotilonlar yapısal olarak taksanlardan farklı tübülün polimerize edici ajanlardır.(16) Etkilerini çoklu ilaç direnç proteinlerinden ve tübülün mutasyonlarından bağımsız gerçekleştirirdikleri için taksan dirençli vakalarda etki gösterebilirler.(17)

Yapılan bir faz II çalışmada daha önce kemoterapi almamış hormon dirençli prostat kanserli hastalarda tek ajan olarak epotilon B analogu olan iksabepilon kullanılmış ve ortalama progresyonsuz sağ kalım 6 ay, ortalama sağ kalım 18 ay olarak raporlanmıştır.(18)

Bir diğer çalışmada tek ajan olarak kullanılan iksabepilon aynı ilacın estramustin, prednizon ve dosetakselle kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve parsiyel cevap oranları sırasıyla %38 ve %48; %50'den fazla PSA cevap oranları da %48 ve %69 olarak bulunmuştur.(19) Yeni ve daha büyük çalışmalarla bu ajanın özellikle dosetaksel dirençli hasta grubunda etkisi desteklenmelidir.

### Satraplatin

Satraplatin, prostat kanseri de dâhil birçok tümörde kullanılmakta olan bir platin bileşimidir. Satraplatinle prednizonun kombine edildiği bir faz III çalışmada kombinasyon kolundaki %50'den fazla PSA düşüş oranı %33 (27 hastanın 9'u) ve progresyonsuz sağ kalım prednizon koluna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (2,5 ay; p=0,023).(20) Daha geniş serili faz III çalışmalarla bu ajanın etkinliğinin araştırılması gerekmektedir.

## Prostat Kanseri Tedavisinde Neoadjuvan Kemoterapinin Rolü

Yüksek riskli ya da lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi tedavi başarısını artırabilir. Lokal tedavilerin başarısızlığında hormonal tedavi belli bir süre hastalığı kontrol altına alsa da tümör hücrelerinde hormonal tedaviye direnç geliştirebilmekte ve hastalık ilerleyebilmektedir. Bu nedenle erken dönemde tedaviye kemoterapotiklerin eklenmesi sağ kalım üzerine olumlu etkiler gösterebilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Garzotto ve arkadaşları radikal prostatektomi öncesi dosetaksel ve mitoksantron tedavisi uygulanan 54 yüksek riskli prostat kanseri hastasında 2 yıllık rekürrensiz sağ kalımı %65,5, 5 yıllık rekürrensiz sağ kalımı %49,8 olarak yayınlamışlardır. Bu çalışmada lökopeni, nörtopeni ve hiperglisemi yan etkiler olarak bildirilmiştir.(21)

Yüksek riskli prostat kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi için bir diğer seçenek de kemohormonal tedavidir. Yapılan 22 hastalık bir faz II çalışmada luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) analogu, estramustin ve dosetaksel kombinasyonu radikal prostatektomi öncesi kullanılmıştır. 3 hastada (%15) tam cevap, 16 hastada (%80) kısmi cevap ve 1 hastada (%5) progresyon tespit edilmiştir. Çalışma sonunda patolojik organa sınırlı hastalık oranı beklenenden yüksek çıkmış ve 5 yıllık hastalısız sağ kalım oranı %85 olarak bulunmuştur.(22)

### Prostat Kanseri Tedavisinde Adjuvan Kemoterapinin Rolü

Bu konudaki ilk çalışmalar siklofosamid ve estramustin ile yapılmıştır. Estramustin için progresyonsuz sağ kalımın anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur.(23, 24)

Bir başka çalışmada da lokal tedavi başarısızlığı (PSA artışı) olan 61 hastada dosetaksel ve estramustin kombinasyonu denenmiş ve bu tedaviyi hormonal tedavi izlemiştir. Tedavinin başında PSA düzeyi 3 ng/ml'nin altında olan hastalarda progresyona kadar geçen süre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.(25)

Gerek neoadjuvan gerek adjuvan kemoterapi uygulamaları tedavi başarısını arttırsalar da deneysel tedavilerin ötesine geçebilmeleri için daha geniş hasta sayılı ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan Bazı Kemoterapötiklerin Sık Görülen Yan Etkileri

#### Dosetaksel

İlacın şiddetli derecede görülen yan etkileri saç dökülmesi ve kemik iliği baskılanmasıdır. Buna ilave olarak orta derecede mukozit, ödem, hipersensitivite reaksiyonları ve cilt-tırnak değişiklikleri görülebilir. Bunlar arasında en önemli yan etkiler kemik iliği üzerine olan yan etkilerdir. Yan etkinin şiddetine göre doz kısıtlaması, tedaviye ara verilmesi ve granülosit monosit koloni stimüle edici faktörlerin (GM-CSF) kullanılması gerekebilir.(26)

#### Mitoksantron

Mitoksantron tedavisi altındaki hastalar kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak toksisite riski taşırlar. Tedavi sırasında kan değerleri takip edilmeli, başta ejeksiyon fraksiyonu olmak üzere kardiyak fonksiyonları aralıklı tetkiklerle değerlendirilmelidir. Diğer olası yan etkiler arasında bulantı, saç dökülmesi, infeksiyonlar ve karaciğer enzimlerinde artış sayılabilir.(27)

#### Estramustin

Oral yolla alınıyor olması ilacın önemli bir avantajıdır. Çeşitli kemoterapötik ilaçlarla sinerjistik etki göstermesinden dolayı genelde kombinasyon rejimlerinde tercih edilir.

En önemli yan etkileri gastrointestinal ve kardiyovasküler toksisite olarak rapor edilmiştir.(28)

#### Satraplatin

Kemik iliği baskılanması diğer ajanlar gibi satraplatin için de doz azaltmaya neden olan önemli bir yan etkidir. Doz kısıtlayıcı önemli bir yan etkisidir. Bunun yanında bulantı ve nefrotoksisite de görülebilir. Buna benzer yan etkiler diğer platin grubu ajanlarda da mevcuttur.(29)

#### Iksabepilon

Yapılan çalışmalarda hastalarda gözlemlenen yan etkiler sensöryal nöropati, myalji, bulantı, kusma, febril nötropeni, karaciğer enzimlerinde artış ve stomatit olmuştur.(30)

#### Sonuç

Özellikle hormon dirençli prostat kanseri vakalarında dosetaksel dışındaki rejimlerin sağ kalımı uzattığı ispat edilememiş olsa da yeni kombinasyonlar ve kemoterapötik ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmaların başarısı sadece sağkalıma bağlı olarak değerlendirilmemeli, hastaların hayat kalitesi ve ağrı palyasyonuna yapılabilecek katkılara da olumlu sonuçlar olarak bakılmalıdır.

Hastalığın patofizyolojisinin ve ilaca direnç mekanizmalarının moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması bununla beraber yapılacak daha kapsamlı çalışmalar belki de gelecekte prostat kanseri tedavisinde kemoterapinin yerini çok daha yukarılara taşıyacaktır.

#### Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
2. Bono AV. Overview of current treatment strategies in prostate cancer. *European Urology Suppl* 2004;3:2-7.
3. Stephenson RA. Prostate cancer overdiagnosis and over treatment. Analysis of US mortality and SEER incidence. Trends in the PSA and pre-PSA eras. In Klein EA (ed): *Management of Prostate Cancer*, 2nd ed. Totowa, NJ, Humana Pres. 2004:3-13.
4. Anderson J. Treatment of prostate cancer-The role of primary hormonal therapy. *EAU Update series.* 2003;1:32-9.
5. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:154-79.
6. Daskivich TJ, Oh WK. Recent progress in hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2006;16:173-8.
7. Abrahamsson P. Revaluations in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2003;2:1-2.
8. Gleave M, Kelly WK. High-risk localized prostate cancer: a case for early chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:8186-91.
9. Tannock IF, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol.* 1989;7:590-7.
10. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, 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;14:1756-64.

11. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, 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;2506-13.
12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351;1502-12.
13. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351;1513-20.
14. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bublely GJ, Taplin ME, Ryan CW, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer.* 2008;112;521-6.
15. Vaishampayan UN, Marur S, Heilbrun LK, Cher ML, Dickow B, Smith DW, et al. Phase II trial of capecitabine and weekly docetaxel for metastatic castrate resistant prostate cancer. *J Urol.* 2009;182;317-23.
16. Gerth K, Bedorf N, Höfle G, Irschik H, Reichenbach H. Etophilon A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J Antibiot (Tokyo).* 1996;49;560-3.
17. Goodin S, Kane MP, Rubin EH. Etophilon: mechanism of action and biologic activity. *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22;2015-25.
18. Hussain M, Tangen CM, Lara PN Jr, Vaishampayan UN, Petrylak DP, Colevas AD, et al. Ixabepilone (etopihilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naive patients with hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial S0111. *J Clin Oncol.* 2005;23;8724-9.
19. Galsky MD, Small EJ, Oh WK, Chen I, Smith DC, Colevas AD, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of the etopihilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23;1439-46.
20. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PH, Vekemans K, et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology.* 2005;68;2-9.
21. Garzotto M, Higano CS, O'Brien C, Rademacher BL, Janeba N, Fazli L, et al. Phase 1/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer.* 2010;116;1699-708.
22. Prayer-Galetti T, Sacco E, Pagano F, Gardiman M, Cisternino A, Betto G, et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100;274-80.
23. Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP, Bartolucci A. Evaluation of adjuvant estramustine phosphate, cyclophosphamide, and observation only for node-positive patients following radical prostatectomy and definitive irradiation. Investigators of the National Prostate Cancer Project. *Prostate.* 1996;28;51-7.
24. Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP, Bartolucci A. Adjuvant therapy for clinical localized prostate cancer treated with surgery or irradiation. *Eur Urol.* 1996;29;425-33.
25. Taplin ME, Xie W, Bublely GJ, Ernstoff MS, Walsh W, Morganstern DE, et al. Docetaxel, estramustine, and 15-month androgen deprivation for men with prostate-specific antigen progression after definitive local therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24;5408-13.
26. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol.* 1993;20;1-15.
27. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7;560-71.
28. Çam K, Yıldırım A, Özveri H, Akdaş A. The place of estramustine phosphate in the management of prostate cancer. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2003;13;165-70.
29. Sternberg CN. Satraplatin in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96;990-4.
30. Thomas E, Tabernero J, Fornier M, Conté P, Fumoleau P, Lluch A, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an etopihilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25;3399-406.