

HORMONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE ESTRACYT-VEPESİDE- PACLITAXEL KEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİ

THE EFFICACY OF ESTRACYT-VEPESIDE-PACLITAXEL CHEMOTHERAPY IN THE HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CANCER

TÜRKERİ, L., YILDIRIM, A., ÇAM, H.K., KAYA, C., AKDAŞ, A.

ÖZET

Metastatik prostat kanseri, başlangıçta hormonal tedavilere iyi cevap vermekle birlikte, bugün için tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır. Tümör hücreleri ortalama 18-24 aylık bir süreden sonra her türlü anti-androjen tedaviye dirençli hale gelmektedirler. Androjenden bağımsız hale gelmenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu olaydan sorumlu mekanizma ne olursa olsun, başlangıçta uygulanan hormonal tedaviye rağmen rekürrens gösteren prostat kanseri, pek çok çalışmada 5-8 aylık ortalama yaşam süresi ile çok kötü bir prognoza sahip önemli bir problemdir.

Hormon refrakter prostat kanseri tanısı alan ve antiandrojen "withdrawal" ve ikinci bir antiandrojen tedavisi daha önceden denenmiş 14 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 2 gruba randomize edilmiş; 1. gruptaki hastalar (EV) oral estramustine (Estracyt, 10 mg/kg/gün) ve oral etoposid (Vepeside, 50 mg/m²) tedavisini 21 gün süre ile almışlardır. İkinci gruptaki hastalar (TEV) ek olarak 2. ve 8. günlerde iv paclitaxel (Taxol, 135 mg/m²/gün) verilmiştir.

Çalışmadaki her hastada başlangıç PSA değerinde %50'den fazla azalma görülmüştür (%100). Başlangıç PSA değerine göre %75'den fazla azalma 10 hastada (%71) saptanmıştır. Bu değerler TEV grubu için sırasıyla %100, %63 ve EV grubu için %100 ve %83 olarak bulunmuştur. Ortalama tedaviye cevap süresi TEV grubunda 5.5 ay iken EV grubunda 4.8 ay olarak bulunmuştur. Her iki grup için en belirgin toksisite nötropeni ve anemidir.

Kemoterapiye başlandıktan sonra ortalama yaşam süresi halen hayatta olan hasta grubunda 17.1 ay ve izlem sırasında hayatını kaybeden hasta grubunda 10.7 ay olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında her iki kemoterapi kolunda belirgin fark saptanmamıştır.

ABSTRACT

Metastatic prostate cancer is an incurable disease although it responds to initial hormonal manipulation favorably. Tumor cells become refractory to any androgen blockade after a mean period of 18 to 24 months. The exact mechanism of androgen independence is unclear. In any case, the management of relapsed metastatic prostate cancer after initial hormonal therapy remains a major problem with an extremely poor prognosis reflected by a median survival of 5 to 8 months in most series.

Fourteen patients with hormone refractory prostate cancer who had undergone antiandrogen withdrawal and trial of second anti-androgen therapy were enrolled in this study. Patients were randomized in two groups. The first group of patients (EV) were treated with oral estramustine (Estracyt, 10 mg/kg/day) and oral etoposide (Vepeside, 50 mg/m²) for 21 days. The second group of patients (TEV) were treated with additional paclitaxel (Taxol, 135 mg/m²/day) on day 2 and 8 of every 21-day treatment cycle.

ANAHTAR KELİMELELER: Prostat kanseri, vepeside, estracyt

KEY WORDS: Prostate cancer, vepeside, estracyt

Dergiye geliş tarihi: 22.09.1999

Yayına kabul tarihi: 27.10.1999

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı/İSTANBUL

All patients had more than 50% decrease from their baseline prostate-specific antigen (PSA) levels during therapy. In 10 patients PSA levels were decreased by more than 75% with respect to the initial levels (71%). These response rates were 100%, 63% for TEV and 100% and 83% for EV groups, respectively. Median duration of response was 5.5 months in TEV group and 4.8 months in EV group. Major toxicities of both treatment modalities were neutropenia and anemia.

Mean survival was 17.1 months in the patients who are still alive after chemotherapy and 10.7 months in patients who expired during the follow-up. There was no difference observed between two treatment arms in terms of survival rate.

GİRİŞ

Metastatik prostat kanseri, başlangıçta hormonal tedavilere iyi cevap vermekle birlikte, bugün için tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır. Tümör hücreleri ortalama 18-24 aylık bir süreden sonra her türlü anti-androjenli tedaviye dirençli hale gelmektedirler.

Androjenden bağımsız hale gelmenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu olaydan sorumlu mekanizma ne olursa olsun, başlangıçta uygulanan hormonal tedaviye rağmen rekürrens gösteren prostat kanseri, pek çok çalışmada 5-8 aylık ortalama yaşam süresi ile çok kötü bir prognoza sahip önemli bir problemdir^{1,2}.

Bunun yanında hastalığın bu dönemi progresif özellikli debilitasyon, ağrı ve diğer tümöre bağlı semptomların varlığı ile de karakterize olup, hastaların son dönemlerinin ileri derecede sıkıntılı geçmesine sebep olmaktadır.

Yukarıda sayılan tüm bu sebeplerden ötürü hormona dirençli hale gelmiş metastatik prostat kanserinde aktif bir tedavi protokolüne ihtiyaç vardır. Ancak bugüne kadar uygulanan tedavi protokolleri sınırlı derecede etkili olabilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalardan hiç birisinde uygulanan tedavi protokolleri yaşam süresini uzatamamıştır³. Etkili bir kemoterapi kombinasyonu bulunması amacıyla son yıllarda yapılan çalışmalar Estramustine fosfat, Etoposide ve Paclitaxel kombinasyonunun sinerjistik bir etkiye sahip olup, söz konusu hasta grubunda iyi bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermiştir^{4,5,6}.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hormonal tedavilere refrakter hale geldiği yükselen PSA düzeyleri ile saptanan (1 ay ara ile

bakılan en az iki PSA değeri) 14 hasta bu çalışmaya alınmıştır. Hastaların hepsinde antiandrogen withdrawal ve ikinci bir antiandrogen tedavisi daha önceden denenmiş ve tüm bu uygulamalara rağmen PSA'nın yükseldiği saptanan hastalar bu çalışmaya dahil edilmişlerdir.

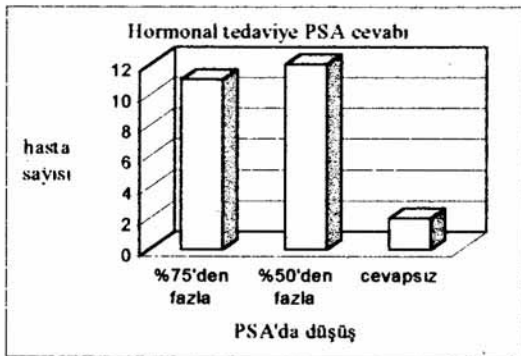
Hastalar çalışma başlangıcında, iki gruba kapalı zarf yöntemi ile randomize edilmişlerdir. Birinci gruba Estramustine fosfat (Estracyt; 10 mg/kg/gün) ve Etoposid (Vepeside; 50 mg/m²/gün) 21 gün süre ile verilirken, ikinci gruba ilk iki ilaca ilaveten Paclitaxel (Taxol; 135 mg/m²) 1. ve 8. günler verilmiştir. Kürler 28 günde bir tekrarlanmıştır.

Hastaların başlangıç değerlendirmeleri detaylı bir öykü, fizik inceleme, hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, PSA, idrar tetkiki ve akciğer grafisinden oluşmaktadır. Tedavi sırasında haftada bir hemogram ve 4 haftada bir de tüm başlangıç tetkiklerinin tekrarı yapılmıştır. Tedaviye cevap serum PSA düzeylerindeki değişiklik ile değerlendirilmiştir. Diğer kan tetkikleri toksisitenin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Kemik sintigrafisi, abdomino-pelvik CT veya MRI tetkikleri yalnızca klinik olarak endikasyonu olduğu düşünüldüğünde yapılmıştır (patolojik fraktür riski, yumuşak doku lezyonlarında değişme, tedaviye tam yanıt düşünülen vakalar).

Tedavi başarısızlığının tanımı: Bu protokol için tedavi başarısızlığı PSA kriter alınarak değerlendirilmiştir. PSA değeri nadir değere göre 1 ay ara ile iki kez yükselen hastalarda progresyon olduğu kabul edilmiştir. Tedavi sonucunda ortaya çıkan toksisite CTC-NCIC 1994 Sınıflamasına göre yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen on dört hastanın ortalama yaşları 67 olup (aralık: 54-75 yaş), hastaların ortalama izlem süreleri 11.6 ay (aralık: 4-27 ay) idi. Toplam 12 hasta ilk tanı konulduğunda kendilerine uygulanan hormonal tedavilere PSA değerlerinde %50 ve daha fazla düşüş ile olumlu yanıt verirken (11 hastada %75'den fazla düşüş), 2 hasta (%14.3) her türlü hormonal tedaviye baştan itibaren cevapsız kalmıştı (Şekil 1). İlk tanı konulduğunda hastalarda saptanan ortalama serum PSA düzeyi 104.8 ng/ml (aralık: 8-590 ng/ml) olarak bulundu.

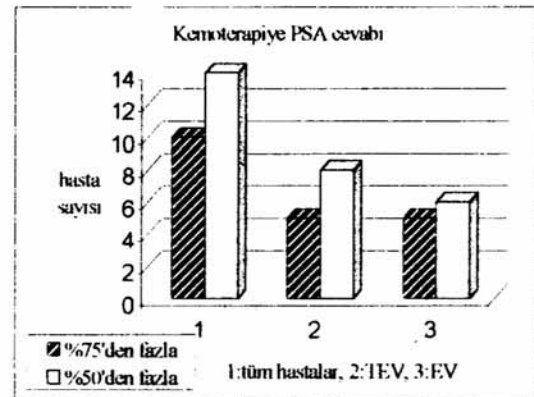


Şekil 1. Hormonal tedaviye PSA cevabı

Hormonal tedaviye başlangıçta olumlu yanıt veren hastalarda bu durumun ortalama olarak 21.4 ay (aralık: 4-93 ay) devam ettiği ve bu süre sonunda hormonal tedaviye direnç geliştiği saptandı.

Bu aşamadan sonra başlanan kemoterapi kürlerinin sayısı üçlü ilaç grubunda (TEV) ortalama 4 kür (aralık: 4-8 kür), ikili ilaç grubunda

(EV) ortalama 4 kür (aralık: 2-8 kür) olarak saptandı. Kemoterapi başlamadan önce saptanan serum PSA düzeyleri ortalama olarak 220 ng/ml (aralık: 24-1060 ng/ml) olarak bulundu. Kemoterapi sırasında tüm çalışma grubunda ulaşılan PSA nadir değeri 32.8 ng/ml (aralık: 0.3-209 ng/ml) olarak gözlemlendi (Tablo 1). Nadir PSA'ya kadar geçen süre tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde ortalama 3.4 ay (aralık: 2-6 ay) olarak bulundu. Bu süre TEV grubu için ortalama 3.5 ay (aralık: 2-6 ay), EV grubu için ise 3.3 ay (aralık: 2-6 ay)'dır. Nadir değer TEV grubunda ortalama 46.2 ng/ml (aralık: 0.3-209 ng/ml), EV grubunda ise 15 ng/ml (aralık: 0.3-40 ng/ml) olarak saptandı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda (%100) kemoterapi ile PSA değerlerinde %50'den fazla bir düşüş sağlanmış olup, hastaların %71'inde (10 hasta) bu düşüş %75'den daha fazla idi. Bu değerler TEV grubunda %100 ve %63, EV grubunda %100 ve %83 olarak saptandı (Şekil 2). Her iki grupta da kemoterapiye cevapsız kalan hasta olmadığı görüldü.



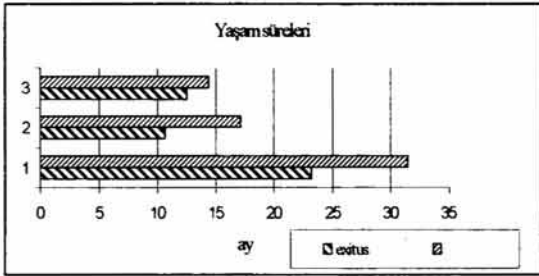
Şekil 2. Kemoterapiye PSA Cevabı

	Hormonal tedavi öncesi ort. serum PSA(ng/ml) değeri	Hormonal tedavi altında ort. nadir serum PSA (ng/ml) değeri	Kemoterapi öncesi ort. serum PSA değeri (ng/ml) değeri	Kemoterapi altında ort. nadir serum PSA (ng/ml) değeri
Tüm hastalar	231 (8-1800)	111 (0.1-1500)	289 (6-1600)	32.8 (0.3-209)
TEV	308 (27-1800)	193 (0.1-1500)	457 (6-1600)	46.2 (0.3-209)
EV	128 (8-590)	0.8 (0.1-3)	67 (24-162)	15 (0.3-40)

Tablo 1. Çalışma sırasında serum PSA değerleri

PSA ile saptanan progresyona kadar geçen süre tüm çalışma grubunda 5.2 ay (aralık: 3-11 ay) olarak bulunurken, bu süre TEV grubunda 5.5 ay (aralık: 3-11 ay) ve EV grubunda 4.8 ay (aralık: 3-8 ay) olarak saptandı.

Çalışma grubundaki tüm hastalarda hormona dirençli hastalık nedeniyle kemoterapi başlanmasından itibaren ortalama izlem süresi 12.6 ay (aralık: 5-27 ay) olarak saptandı. Bu süre sonunda hastaların %50'si (7 hasta) hastalık nedeniyle hayatlarını kaybetti. Bu hasta grubunda hastalığın hormona refrakter hale geldiği ilk andan itibaren ortalama yaşam süresi 23.2 ay (aralık: 13-46), hormon refrakter olma ile kemoterapi başlanmasına kadar geçen süre ortalama 12.5 ay (aralık: 2-35) ve kemoterapi başlandıktan sonraki ortalama yaşam süresi 10.7 ay (aralık: 4-15) olarak bulundu. Halen hayatta olan hasta grubunda ise bu değerler sırası ile 31.5 ay (aralık: 20-44), 14.4 ay (2-34) ve 17.1 ay (aralık: 8-30) olarak saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Yaşam süreleri

- 1: Hormon refrakter hale geldikten sonraki yaşam süresi
- 2: Kemoterapi başlandıktan sonraki yaşam süresi
- 3: Hormon refrakter olma ile kemoterapi başlama arasında geçen süre

Toksiste: TEV grubunda 6 ve EV grubunda 6 olmak üzere toplam 12 hastada toksiste saptandı. En sık olarak hematotoksiste gözlemlendi ve TEV grubunda 6 hastada, EV grubunda 6 hastada saptandı. Hematotoksiste TEV grubunda 1 hastada grade 2, 5 hastada grade 3, EV grubunda ise 6 hastanın hepsinde grade 3 düzeyinde idi. Bunun yanında TEV grubunda 1 hastada grade 1, 1 hastada grade 3 olmak üzere iki hastada, EV grubunda ise 2 hastada grade 2, 3 hastada grade 3

olmak üzere toplam 5 hastada hepatotoksiste ortaya çıktığı görüldü. Her iki grupta birer hastada hiç toksiste gözlenmedi.

TARTIŞMA

Metastatik prostat kanserinde hastalık hormona dirençli hale geldiğinde prognoz son derece kötü olup oldukça toksik çok ilaçlı kemoterapi kombinasyonlarıyla bile ortalama yaşam süresi yaklaşık 7-12 aydır⁷. Hastalığın bu umutsuz aşamasında tedaviyi olumlu yönde etkilemek üzere özellikle son yıllarda giderek yoğun biçimde pek çok araştırma yapılmıştır. Culin ve arkadaşları 31 hastalık bir grupta estramustine fosfat (600 mg/gün) ve haftada bir iv Doxorubicin (20 mg/m²) tedavisi ile %58 olguda PSA cevabı (%50'den fazla düşüş) sağlamışlar ve tedavi etkinliğinin süresini ortalama 3 ay olarak saptamışlardır⁸. Bu çalışmada 12 aylık ortalama bir yaşam sonrasında 32 hastadan 31 tanesi ölmüştür. Bir başka çalışmada Hernes ve arkadaşları 24 hastada Epirubicin ve estramustine fosfat kombinasyonu ile %54 oranında biyokimyasal cevap (PSA'da %50'den fazla düşüş) elde etmişler ve bu cevabın ortalama 3 ay sürdüğünü bildirmişlerdir. İlginç olan nokta ortalama 8.7 aylık bir izlem sonunda hastaların %92'sinin (22/24) hala hayatta olmasıdır⁹. Estramustine fosfat ve etoposid kombinasyonu da umut vadeden tedavilerden bir tanesidir. Yapılan Faz II çalışmalar bu tedavi protokolü ile hastaların %38-58'inde PSA cevabı ile birlikte %45-53'ünde yumuşak doku cevabının da olduğunu göstermiştir^{4,10}. Bu iki ilaca Paclitaxel'in eklenmesi ile yapılan bir başka faz II çalışma ile %53 oranında biyokimyasal, %40 oranında da yumuşak doku cevabı sağlanmıştır⁷. Etkin olduğu farklı çalışmalarda gösterilmişse de bu iki farklı tedavi rejimini karşılaştıran bir çalışma bugüne kadar bildirilmemektedir. Hasta sayısı kısıtlı olmakla birlikte, bizim çalışmamız her iki tedavi rejiminin etkinliğinin karşılaştırılması konusunda fikir vermesi açısından önem kazanmaktadır.

Smith ve arkadaşlarının TEV kombinasyonu ile yaptıkları faz II çalışmada PSA ile saptanan tedaviye cevap oranı %65 olarak bulunmuştur¹¹. Bu çalışmada ölçülebilir lezyonlardaki cevap

oranı %45 olarak bildirilmiştir. Tedaviye ortalama cevap süresi 3.2 ay ve ortalama yaşam süresi de 12.8 ay olarak bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda gözlenen sonuçlar ile büyük benzerlik göstermektedir. Ancak bu çalışmada hastaların %65'i izlem sonunda kaybedilmiş, sağ kalan 14 hastada ise ortalama yaşam süresi 11.9 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise sağ kalan 7 hastanın ortalama yaşam süresi 17.1 ay olup belirgin derecede daha uzundur.

Bizim çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer sonuç da hastaların hormon refrakter hale gelmeleri ile kemoterapi almaya başlamaları arasında geçen sürenin bir yıldan fazla olmasıdır (ortalama 13.7 ay). Bu olayın sebebi ürologlar tarafından hormon refrakter hale gelmiş hastalarda yapılacak fazla bir şeyin olmadığı görüşünün benimsenmesi olabilir. Ancak, bizim çalışmamızda olduğu gibi, son yıllarda yapılan azımsanmayacak sayıdaki klinik araştırmalar, hormon refrakter hale gelmiş prostat kanserli hastalarda etkin kemoterapi kombinasyonlarının bulunduğunu, özellikle bu tedavilere iyi yanıt veren hastalarda iki yıldan daha uzun yaşam sürelerinin hafif-orta derecede toksisite ile sağlanmasının olası olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Raughavan D. Non-hormone chemotherapy for prostate cancer: Principle of treatment and application to the testing of new drugs. *Semin. Oncol.*, 15: 371-379, 1988.
- 2- Tannock IF. Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J. Clin. Oncol.*, 3: 1013-1021, 1985.
- 3- Yagoda A, Petrylak DP. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer*, 71: 1098-1109, 1992.

- 4- Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory adenocarcinoma of the prostate. *J. Clin. Oncol.*, 12: 2005-2012, 1994.
- 5- Hudes GR, Nathan F, Khater C, Haas N, Cornfield M, Giontonio B, Greenberg R, Gomela L, Litwin S, Ross E, Roethke S, McAleer C. Phase II trial at 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 15: 3156-3163, 1997.
- 6- Smith DC, Esper PS, Todd RF et al. Paclitaxel, estramustine and etoposide in patients with hormone refractory prostate cancer. *ASCO Proceedings*, 16: 1105A, 1997.
- 7- Kehinde EO, Terry TR, Mistry N, Horsburgh T, Sandhu DP, Bell PR. UK studies on suramin therapy in hormone resistant prostate cancer. *Cancer Surv*, 23: 217-229, 1995.
- 8- Culine S, Kattan J, Zanetta S, Theodore C, Fizazi K, Droz JP. Evaluation of estramustine phosphate combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol*, 21: 470-474, 1998.
- 9- Hernes EH, Fossa SD, Vaage S, OGREID P, Heilo A, Paus E. Epirubicin combined with estramustine phosphate in hormone-resistant prostate cancer: a phase II study. *Br J Cancer*, 76: 93-99, 1997.
- 10- Pienta KJ, Redman BG, Bandekar R, Strawderman M, Cease K, Esper PS, Naik H, Smith DC. A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer. *Urol*, 50: 401-407, 1997.
- 11- Smith DC, Esper PS, Strawderman M, Redman B, Pienta KJ. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*, 6: 1664-1671, 1999.