

# Primer metastatik prostat kanserinde androjen baskılama tedavisine cevabın ve kastrasyona direncin öngörülmesi

Dr. Ali F. Şahin

S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Orjinal Makale

## Prediction of Response to Androgen Deprivation Therapy and Castration Resistance in Primary Metastatic Prostate Cancer

Rauf Taner Divrik, Levent Türkeri, Ali F. Şahin, Bülent Akdoğan, Ferhat Ateş, Çağ Çal, Sümer Baltacı and Members of the Urooncology Association

*Urol Int.* 2012 Jan;88(1);25-33

### ÖZET

**Amaç:** Göreceli olarak homojen ve en büyük serilerden birini içeren (primer kemik metastazlı ilerlemiş hastalık) retrospektif çok merkezli çalışmada, tedaviye ilk cevabı, süresini (biyokimyasal yinelemeye kadar geçen zaman) ve kastrasyona dirençli (KD) olana kadar geçen zamanı etkileyen faktörleri belirlemeye çalıştık.

**Yöntem:** Primer kemik metastazlı ilerlemiş prostat kanseri için başlangıç olarak androjen baskılama tedavisi (ABT) alan tüm hastaları değerlendirdik. Toplam 18 merkezden, tıbbi kayıtları analiz için yeterli olan 982 hasta çalışmaya alındı. Yaş, başlangıç PSA, Gleason skoru (GS), ve kemik metastaz sayısı (KMS) veritabanına kaydedildi. Solid organ metastazı (Karaciğer ve/veya Akciğer) olan ve çalışma için gerekli verileri eksik hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### Tanımlamalar

- İlk cevap (Initial response): Tedavi öncesi PSA değerinde  $\geq 1$  ay süren  $\geq 50\%$  düşüş
- PSA normalleşmesi: Tedavi sırasında PSA değerinin  $\leq 4$  ng/ml ulaşması.
- Nadir PSA (nPSA): Tedavi sırasında gözlemlenen en düşük PSA değeri.
- nPSA'ya ulaşma zamanı (TTnPSA): ABT başlamasından nPSA'ya kadar geçen süre.
- KD'ye progresyon: nPSA  $\geq 4$  olanlarda PSA'da iki ardışık ölçümde  $\geq 25\%$  artış veya nPSA  $< 4$  olanlarda PSA  $> 4$  ng/ml ulaşması.
- KD zamanı ilk PSA yüksekliğinin saptandığı zaman olarak kabul edildi.
- Cevap süresi (time to CR): ABT başlamasında KD'ye kadar geçen süre.

**Bulgular:** Tüm hastaların 896'sı (%91,2) ABT'ye başlangıçta cevap verdi. Çoklu analiz modellerinde tedavi öncesi PSA ve KMS anlamlı öngörücü etkenlerdi. KD hale geçen 659 hastanın ortalama cevap süresi 22,4 aydı. KD durumu ile nPSA ve nPSA'ya ulaşma

### ABSTRACT

**Propose:** In one of the largest and relatively homogeneous (primary advanced disease with bone metastasis) retrospective multicenter study, we tried to establish the predictive factors influencing the initial response as well as its duration (the median time to biochemical progression) and time to castration resistance (CR).

**Methods:** We evaluated all patients initially receiving androgen deprivation therapy (ADT) for primary advanced prostate cancer (PC) with bone metastasis. A total of 982 patients with complete medical records available for analysis from 18 centers were included in this study. Age, initial PSA, Gleason score (GS) and extent of bone involvement (EBI) were recorded in a database. Patients with solid organ metastasis (lung and/or liver) and inadequate data which were required for this study to predict the end-points were excluded.

### Definitions

- Initial response: decrease in PSA by  $\geq 50\%$  from pretreatment value lasting  $\geq 1$  month.
- PSA 'normalization': reaching a PSA level of  $\leq 4$  ng/ml during the treatment.
- Nadir PSA (nPSA): the lowest value of serum PSA observed during the treatment.
- Time to nPSA (TTnPSA): duration between the dates of initiation of ADT and nPSA.
- Progression to CR: two consecutive increases in PSA by  $\geq 25\%$  of the nadir value if nPSA  $\geq 4$  ng/ml or increase in PSA  $> 4$  ng/ml.
- The date of CR was chosen to be the date of the first PSA increase.
- Duration of response (time to CR): the period from the initiation of ADT to CR.

**Results:** Among all the patients, 896 (91.2%) responded to ADT initially. Pretreatment PSA and EBI were significant predictors in the multivariate model. Among the 659 patients who progressed into a CR state, the mean duration of response was 22.4 months. There was a significant correlation between the CR state and nPSA level

zamanı arasında belirgin korelasyon saptandı. nPSA'yı anlamlı öngören faktörler tedavi öncesi PSA, KMS, GS, biyopsi korlarındaki en yüksek tümör oranı (%), pozitif biyopsi kor sayısı, pozitif biyopsi kor yüzdesi ve nPSA'ya ulaşma zamanı olarak bulundu. Tedavi öncesi PSA, GS ve KMS çoklu analizlerde istatistiksel anlamlı olarak PSA normalleşmesini öngördüğü saptandı. Çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif dizaynı ve çok merkezli bir veritabanı kullanılmasıyla ilişkilidir. Çalışmaya dahil edilen hastaların takip süreleri göreceli olarak uzundur (1989-2008).

**Tartışma:** Birçok araştırma sonuçlarına göre ABT cevap oranları arasında tutarlılık görülmemektedir. Temel olarak da bu ABT'ye cevabın tanımına ve hasta ve hastalık özelliklerine (tedavi öncesi PSA, GS $\geq$ 8 olan hasta yüzdesi, ağrısız kemik metastazı, performans skoru  $\leq$ 1, kemik tutulum yükü ve yaş dağılımı) bağlıdır. Bizim çalışmamızda sadece başlangıç PSA ve KMS ABT'ye cevabın bağımsız öngörücüleri olarak bulunmuştur.

Lokal ileri prostat kanserinde androjen bağımsız hale geçiş zamanını öngören en önemli belirleyiciler olarak PSA ve başlangıç gleason derecesi bildirilmiştir(1). Kwak ve ark. (2) tedavi öncesi PSA, tedaviden 6 ay sonraki PSA ve KMS'nin kastrasyona dirençli prostat kanserine progresyon ile anlamlı ilişkili olduğunu göstererek bu bilgileri doğrulamışlardır. Bir başka çalışmada, Dijkman ve ark. (3) erken PSA normalleşmesinin hormon tedavisine KD ve ölüm açısından uzun-sürelili cevabı öngördüğünü ve iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Bizim verilerimize göre hastaların yaklaşık çeyreği ABT'ye uzunca bir süre başarısızlık olmaksızın uygun cevap verirken kalan hastaların ortalama 12-18 ay sonra KD hale geçtiğini göstermektedir.

Retrospektif dizayn edildiği ve çok merkezli bir veritabanı kullanıldığı için düşük bir standardizasyon içermektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların zaman periyodu göreceli olarak uzundur (1989-2008). Daha önceki yayınlarda metastatik prostat kanserinde öngörücü faktör olduğu bildirilen ağrı skoru ve PSA ikilenme zamanı bu çalışmada değerlendirilmedi. Bu kısıtlamalara rağmen, bizim serimiz yeni tanı almış primer kemik metastazlı prostat kanserli hastaları içermesi bakımından daha üniform ve büyük hacimdedir.

**Sonuç:** Bu çalışma sonuçları, ABT'ye ilk cevabın tedavi öncesi PSA seviyesi ve KMS ile öngörülebildiğini, cevap süresini ise nPSA, TTnPSA, pozitif kor yüzdesi, biopsi GS ve KMS gibi klinik faktörlerin etkilediğini göstermektedir

**Anahtar sözcük:** prostat kanseri, antiandrojen tedavi, tedaviye yanıt, kastrasyon direnci

and time to nPSA. Pretreatment PSA, EBI, GS, highest tumor volume in biopsy cores (%), number of positive biopsy cores, percent positive biopsy cores and time to nPSA were proven to be significant to predict a nPSA. Pretreatment PSA, GS and EBI were statistically significant predictors of PSA normalization in multivariate analysis. The limitation of the study depends on the retrospective design and a model was developed for low standardization as a result of using multicenter data. The patients enrolled in this study were from a relatively long period of time (1989-2008).

**Discussion:** There is no consistency in response rates to ADT among various investigations basically due to the definition of the response to ADT, and possibly patient and disease characteristics such as pretreatment PSA, percentage of GS $\geq$ 8, painless bone metastasis, performance status $\leq$ 1, burden of the bone involvement, and distribution of age. In our study, only initial PSA and EBI were independent predictors of response to ADT.

PSA and initial Gleason grade were reported as the most important predictors of the time to androgen independence in locally advanced PC [13]. These findings were further corroborated by Kwak et al. [12] who reported that pretreatment PSA, PSA at 6 months after treatment and bone metastasis were significantly associated with progression to castration-resistant PC. In another study, Dijkman et al. [14] reported early normalization of PSA was shown to predict and improved long-term response to hormonal therapy in terms of CR and death. Our data indicate that approximately a quarter of the patients respond favorably to ADT with a longer failure-free period while the rest succumb to CR within a median of 12-18 months.

It is retrospective in design and the model developed a low standardization as a result of using multicenter data. Patients enrolled in this study were from a relatively long period of time (1989-2008). Other factors such as pain score and PSA doubling time, previously reported as predictive factors for survival in metastatic PC, were not assessed in this analysis. Despite these limitations, our cohort was uniform in terms of newly diagnosed primary advanced PC with bone metastasis without any previous treatment with a large size.

**Conclusions:** The results of this study indicate that it is possible to predict the initial response to ADT by pretreatment PSA levels and EBI, while the duration of response can be reflected by a multitude of clinical factors including nPSA, TTnPSA, percent positive cores, biopsi GS and EBI.

**Key words:** prostate cancer, androgen deprivation therapy, treatment prediction, castration resistance

## YORUM

Huggins ve Hodges'un öncü çalışmalarından beridir ilerlemiş prostat kanserinin ana tedavisi androjen baskılamadır. Ancak her ne kadar ilerlemiş hastalığa bağlı semptomlarda palyasyon etkisi bilinse de henüz yaşamı uzattığına dair kanıt yoktur (4). Androjen baskılama tedavisi başladıktan sonra hastaların çoğunda klinik cevap belirtileri görülmekte, ancak tedavinin devamı ile birlikte zamanla KD hale gelmektedir (5). Terazinin bir kefesinde uzun yıllar ABT tedavisinden fayda gören ve asemptomatik kalacak hasta

grubu varken diğer kefesinde ABT tedavisine rağmen hızla ilerleyen, metastazlara ve hastalığın ilerlemesine bağlı semptomlara (patolojik kırıklar, obstrüksiyon, üremi vs.) nedeniyle yaşam kalitesi kötüleşen, kastrasyona dirençli hale gelen ve nihayet sağkalmı kısılan hastalar mevcuttur.

Bu çalışma ile Üroonkoloji Derneğimizin Prostat Kanseri alt çalışma grubu yeni tanı almış kemik metastazlı prostat kanseri hastalarında klinik ve hastaya ait özellikler ile bu hastalardan hangilerinin ABT'den uzun süre fayda göreceği ve hangi hastaların hızla KD

hale geçeceğini belirlemeyi amaçlayan bir çalışma dizayn edilmiştir. Elbette çalışmanın metninde de belirtildiği gibi çok merkezli ve geriye dönük bir incelemede ciddi standardizasyon sorunları mevcuttur. Örneğin yıllar içerisinde prostat biyopsilerinin niteliğinde ve değerlendirilmesinde önemli farklılıklar görülmüştür. Her kliniğin veri kalitesi aynı düzeyde değildir. Yine retrospektif veritabanında, özellikle önemi daha sonradan anlaşılan bazı verilerin bulunmaması da bu verilerin incelenememesine neden olmuştur. Ağrı skoru ve PSA ikilenme zamanı gibi sağkalm

üzerine etkili olduğu gösterilmiş bazı verileri içermemektedir. Ancak yine de nispeten homojen bir grupta ve büyük sayıda bir hasta popülasyonunda hekimlere fikir verebilecek bazı öngörücü faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

Başlangıç PSA seviyesinin ve kemik metastaz sayısının ilk tedaviye cevabı öngördüğü, PSA>100ng/dL olan ve 10'dan fazla kemik metastazı olan hastalarda tedaviye hiç cevap alınamama ihtimalinin daha yüksek olduğu

görülmektedir. Yine nPSA, nPSA'ya kadar geçen süre gibi tedavi sırasında saptanan parametrelerin tedaviye cevabın süresini öngörmeye anlamlı faktörler olduğu bildirilmiştir. Tedaviye cevap vermeyecek ya da kısa sürede KD hale gelecek hastaları belirleyebilmek bu hastalarda ivedilikle ek ve/veya deneysel tedavilere yönlendirilmesi hususunda hekimlere yararlı bilgiler sunabilecektir.

Metastatik prostat kanserinde ABT sonrası KD hale gelmiş hastalarda kemoterapi

tercihleri, hastalığa özgü ve progresyonsuz sağ kalıma dair veriler bundan sonraki bu tür çalışmalarda hedeflenmesi gereken, bu çalışmanın dışında kalmış diğer önemli parametrelerdir. İyinin düşmanı en iyi olduğu için, prostat kanserinin tedavisinde sağlanan her türlü başarı ve gelişme hekimler ve hastalar tarafından daha da iyisinin beklentisini oluşturacaktır. Bu çalışmanın bundan sonra yapılacak yeni çalışmaların yolunu aydınlatması temennisiyle.

## Kaynaklar

1. Benaim EA, Pace CM, Lam PM, Roehrborn CG: Nadir prostate-specific antigen as a predictor of progression to androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2002; 59: 73–78.
2. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE: Prognostic significance of the nadir prostate-specific antigen level after hormonal therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:995–1000.
3. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM: Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 1997; 158: 160–163.
4. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008, 53(1): 68-80.
5. Divrik RT, Türkeri L, Şahin AF, Akdoğan B, Ateş F, Çal Ç, Baltacı S. Prediction of response to androgen therapy and castration resistance primary metastatic prostate cancer. *Urol Int.* 2012; 88:25-33.