

# Radikal prostatektomi sonrası yüksek riskli prostat kanserli hastalara haftalık adjuvan docetaxel: çok merkezli pilot çalışma

Dr. Kadir Baykal, Dr. Hasan Soydan

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi, İstanbul

## Adjuvant weekly docetaxel for patients with high risk prostate cancer after radical prostatectomy: a multi-institutional pilot study

Adam S. Kibel, Eli Rosenbaum, Michael W. Kattan, Joel Picus, Robert Dreicer, Eric A. Klein, Gurkamal S. Chatta, Joel B. Nelson, Robert S. DiPaola, Bruce J. Roth, Michael S. Cookson, George Wilding, David F. Jarrard, Tomasz M. Beer, Christopher W. Ryan, Daniel P. Petrylak, Mitchell C. Benson, Alan W. Partin, Elizabeth Garret-Mayer and Mario A. Eisenberger

*The Journal of Urology, Vol.177,1777-1781, May 2007-06-13*

### ABSTRACT

**Purpose:** Patients with adverse pathological features are at high risk for recurrence following radical prostatectomy. To improve outcomes in this population we performed a phase II study of adjuvant docetaxel in these high risk patients.

**Materials and Methods:** Patients with nonmetastatic radical prostatectomy at greater than 50% risk for recurrence by 3 years were eligible. Pathological findings were centrally reviewed and risk assessment was based on a validated multivariate Cox proportional hazards model. Treatment consisted of 6 cycles of 35 mg/m<sup>2</sup> docetaxel weekly given 4 to 12 weeks following surgery. Progression was defined as a prostate specific antigen of 0.4 ng/ml or greater, radiological/pathological evidence of recurrent disease or death from any cause. To screen for the potential benefit of adjuvant weekly docetaxel we used nomogram predicted progression-free survival as a historical control.

**Results:** A total of 77 patients were registered between April 2002 and January 2004. Two patients had grade IV hyperglycemia and 20 had grade III toxicity. At a median followup of 29.2 months (range 1.6 to 39.2) 46 of 76 evaluable cases (60.5%) progressed. Observed median progression-free survival was 15.7 months (95% CI 12.8–25.1). Predicted median progression-free survival in a matched population was 10 months. Seven patients died, including 4 of prostate cancer, 1 with intra-abdominal bleeding during treatment and 2 of pneumonia and sudden cardiac death, respectively, following treatment.

**Conclusions:** Adjuvant docetaxel for prostate cancer is feasible with significant reversible but acceptable toxicity. The actual median progression-free survival of 15.7 months was longer than the nomogram predicted rate for this patient population. Adjuvant docetaxel treatment should be further evaluated in phase III trials in patients with high risk prostate cancer.

**P**rostat kanseri ABD’de en sık tanı konulan kanser olup, %85’i lokalizedir. Bunların çoğu radikal prostatektomi veya radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Ancak bu hastaların %30-40’ında 10 yıllık dönem içerisinde PSA nüksü olmaktadır. Hastalığın nüksü ve hastalığa özel sağkalım için patolojik risk faktörleri; cerrahi sınır pozitifliği, ekstrakapsüler yayılım, yüksek Gleason skorları, pozitif lenf nodları ve seminal vezikül tutulumudur.

Yüksek riskli gruptaki hastalar için standart ek tedavi yoktur. Lenf nodu pozitif hastalarda uygulanan hormonal tedavi ile sağkalımda düzelme olduğu gösterilmiş, ancak bu düzelenin diğer riskli gruptaki hastalara da uyarlanıp uyarlanamayacağı bilinmemektedir (1). Neoadjuvan hormonal tedavi ardından radyoterapinin hastalığa özel ve genel sağkalımda düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ancak son iki çalışmada uzak nükslerde azalma olmadığı ve hastalığa özel ve genel sağkalımda düzelme sağlamadığı gösterilmiştir (2,3).

Bu veriler lokal ileri hastalığı olan çoğu hastanın tanı anında gizli metastazları olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu yüzden sadece lokal tedavi ile bu hastalarda kür elde etmek olası değildir. Dolayısıyla sistemik tedavi seçeneklerinin kullanılması değerlendirilmelidir. Docetaxel temelli kemoterapi ile hormona dirençli prostat kanser vakalarında sağkalımda düzelme olduğu gösterilmiştir (4,5).

Çalışmacılar radikal prostatektomi sonrası gizli metastatik hastalık için yüksek riskli olan hastalarda, haftalık docetaxel uygulamasının toksisite ve hastalısız sağkalıma katkısını değerlendirmişlerdir.

### GEREÇ

#### Hasta grubu

Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, patolojik verileri genel olarak gözden geçirilerek, nüks riskleri; daha önceden geçerliliği gösterilmiş R<sub>w</sub>’ Cox orantısal risk modeli kullanılarak hesaplanmıştır (6). R<sub>w</sub>’ değeri 2,84’ten büyük olan hastaların %50’den fazlasında 3 yıl içe-

risinde biyokimyasal nüks görülme olasılığı olduğu için, çalışmaya Rw' 2,84'ten büyük hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil olabilmek için radikal prostatektomi sonrasında PSA'larının tespit edilemeyecek seviyede olması gerekmektedir. Ayrıca diğer çalışmaya dahil edilme kriterleri; 3 ay içerisinde radikal prostatektomi yapılmış olması, uzak metastazı düşündüren radyolojik bulgu olmaması, organ işlev bozukluğu olmaması, ECOG performans durumunun 0 veya 1 olması, 5 yıl içerisinde başka malignitesi olmaması, taxane uygulaması için kontrendikasyonunun olmaması, prostat kanseri nedeni ile daha önce radyoterapi veya sistemik tedavi almamış olmasıdır.

## Tedavi ve izlem

Hastalar 6 siklusluk bir tedavi süresince 28 günlük sikluslar halinde 1.8. ve 15. günlerde 35mg/m<sup>2</sup> docetaxel alacak şekilde, tedavi planlanmıştır. Her docetaxel uygulamasından önce tüm hastalara 10 mg deksametazon uygulanmıştır.

Tedavi öncesinde değerlendirme fizik muayene, rutin biyokimya, tam kan sayımı, PSA, bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi ile yapılmıştır. Hastalar daha sonra tedavi boyunca haftalık olarak ve sonra tedaviyi takiben 3 ayda bir fizik muayene, rutin biyokimya, tam kan sayımı ve PSA ölçümü ile yeniden değerlendirilmiştir. İlk PSA değerlendirmesi tedavi periyodunun 6. ayında, bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi ise ilerleme olduğunda yapılmıştır.

Yan etkiler Amerikan ulusal kanser enstitüsü ortak toksisite kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Hastalarda grade 3 veya 4 nötropeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon anormallikleri, nörotoksisite ve stomatit olduğunda doz azaltımı (28 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>) yapılmıştır.

**İlerlemesiz sağkalım;** cerrahiden ilerleme olana dek geçen süre olarak belirlenmiştir. İlerleme ise; PSA'nın 0,4 ng/ mL olması, radyolojik veya klinik olarak metastatik hastalığın olması veya hastalık ilerlemesi olmaksızın herhangi bir nedenden dolayı ölüm olması olarak tanımlanmıştır.

## SONUÇLAR

Nisan 2002 ile Ocak 2004 arasında toplam 77 hasta çalışmaya dahil edilerek, Ekim 2005 tarihine dek ortalama 29,2 ay takip edilmiştir. Hastaların özelliklerine bakılacak olursa %74'ünün ameliyat öncesi T1-T2 olmasına rağmen, ameliyat sonrasında sadece %1,3'ünün pT2Nx olduğu görülmüştür. Hastaların %65'inde seminal vezikül tutulumu,

%38'inde lenf nodu tutulumu, %65'inde cerrahi sınır pozitifliği ve toplam Gleason skorlarına göre de sırasıyla 7,8,9,10 %44,%14, %38 ve %4 olduğu saptanmıştır. Hasta grubunun ortalama Rw' değeri 4,07'dir. Çalışma sonunda %70 hastada 1-2 derece, %26 hastada 3 derece ve %4 hastada 4 derece toksisite olmuştur. 4.derece toksisitelere bakılacak olursa; 2 hastada deksametazona bağlı olduğu düşünülen hiperglisemi, 1 hastada ölümle sonuçlanan ve tedaviye bağlı olduğu düşünülen gastrointestinal kanama görülmüştür.1 hasta tedaviden 717 gün sonra docetaxel kullanımına bağlı olduğu düşünülen pulmoner fibrozis nedeni ile kaybedilmiştir. 4 hasta doz kısıtlayıcı yan etki olmaksızın tedaviyi bırakmıştır. Toksikiteye bağlı tedavi uygulamasında gecikme 4 hastada, doz azaltımı 4 hastada gerekmiştir.

76 hastanın yedisi en son takip anında (Aralık 2005) ölmüştü. Ölümünün 4'ü hastalığın ilerlemesine bağlı, 1'i tedavi toksisitesine ve 2'si diğer nedenlerle olmuştur. Ortalama 29,2 aylık takip döneminde 46 hastada (%60,5) hastada ilerleme oldu. 1ve2 yıllık ilerlemesiz sağkalım sırasıyla %63,2 ve %41,7 idi. Öngörülen ilerlemesiz sağkalım valide edilmiş nomogramlarda 10 ay iken tedavi grubunda ortalama 15,7 olarak saptandı.

67 hastanın 27'sinin ameliyat sonrası docetaxel tedavisi öncesinde PSA değerleri tespit edilir düzeylerde iken, 40 ının tespit edilemeyecek seviyelerde idi. PSA değerleri tespit edilemeyecek seviyelere inen 40 hastadan 24'ünde çalışmanın değerlendirildiği anda ilerleme olmamıştı. 12 hastada ise ilerleme olmuş ve 1 hastada ise metastaz gelişmişti. 2 hasta herhangi bir ilerleme olmaksızın ölmüş, 1 diğeri ise tedavide herhangi bir başarısızlık olmadan ek tedavi almıştı. Bu grupta 1 ve 2 yıllık ilerlemesiz sağkalım sırasıyla %87,5 ve %67,2 idi. Ameliyat sonrası PSA değerleri tespit edilemeyecek seviyelere düşmeyen 27 hastanın sadece 1 tanesinde ilerleme olmadı. Patolojik verilerle değerlendirildiğinde toplam Gleason skoru ve lenf nodu pozitifliğinin tedavi başarısızlığı ile ilgili olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

Radikal prostatektomi sonrasında hastaların %40'ında PSA'da artma saptanmaktadır. Bu durumdaki hastaların standart bir tedavisi yoktur. Adjuvan hormonal tedavi ve radyoterapi kullanılan tedavi şekilleridir. Çalışmacılar bu çalışmada yüksek riskli prostat kanseri olan erkeklerde docetaxel tedavisini denemişlerdir.

Çalışmaya alınan hastaların klinik ve patolojik parametreleri oldukça yüksek nüks

ve hastalığa bağlı ölüm riski göstermektedir. Ameliyat öncesi çoğunluğu klinik T1-T2 hastalar iken, ameliyat sonrasında bunların sadece %1,3'ünün prostata sınırlı tümörü olduğu saptanmıştır. Yüksek oranda seminal vezikül tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu pozitifliği olması ve hastaların çoğunda Gleason skorunun 7(4+3), 8,9,10 olması nedeni ile nomogramlarda bu hastalar için öngörülen ilerlemesiz sağkalım 10 ay olarak bulunmuştur. Çalışmada ise elde edilen ortalama ilerlemesiz sağkalım 15,7 olarak saptanmış olup bu durum öngörülen ilerlemesiz sağkalımdan belirgin olarak uzundur.

Çalışmada görülen toksisite çoğunlukla orta dereceli ve geri dönüşlü olması rağmen, sonuçları ölümle sonuçlanan ciddi toksisiteler de görülmüştür (İnterstisyel pulmoner hastalık, gastrointestinal kanama). Ayrıca 2 hastada da deksametazon kullanımına bağlanan hiperglisemi ortaya çıkmıştır. Ancak bu randomize olmayan bir çalışma olduğundan toksisitenin hasta özelliklerine mi yoksa tedaviye mi bağlı olduğunu bilmek mümkün değildir. Her ne kadar ciddi toksisiteler görülsede bu çalışma ile docetaxel tedavisinin uygulanabilir olduğu görülmüştür.

Radikal prostatektomi sonrasında adjuvan tedavi olarak en sık radyoterapi kullanılmıştır. Retrospektif çalışmalar radyoterapinin nüksüz sağkalımı uzattığını ancak genel ve prostat kanserine özgü sağkalımı etkilemediğini göstermiştir. EORTC ve SWOG tarafında yürütülen faz III randomize iki çalışmada ayrı ayrı biyokimyasal nüksüz ve nüksüz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir. Ancak yine iki çalışmada da uzak metastaz ve genel sağkalım üzerine bir etki olduğu gösterilememiştir (2,3).

Adjuvan radyoterapi verileri şu anda; tedavinin etkin olarak lokal nüksleri azalttığını ancak sistemik hastalığı etkilemediğini göstermektedir. Uzak metastazlara etkileri hakkında daha tanımlayıcı sonuçlar elde edilebilmesi için daha uzun takip dönemine ihtiyaç vardır.

Daha önceden uygulanan tek sistemik tedavi hormonal tedavidir. Messing radikal prostatektomi sonrası lenf nodu pozitif olan 98 hastayı erken ve metastaz anında hormonal tedavi alacak şekilde randomize etmiş ve erken tedavinin sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir (1). Günümüze kadar başka hiçbir çalışmada sağkalım avantajı gösterilememiştir.

Bu çalışma adjuvan docetaxel tedavisinin uygulanabilir olduğunu göstermiştir. Docetaxelin haftalık dozlar halinde kullanımı, çalışma dizayn edildiği esnada bilinen etkinlik ve uygun yan etki profili nedeni ile seçilmiş-

tir. Daha sonra yapılan faz III çalışmalar ile sadece 3 haftada bir yapılan docetaxel ile bir sağkalım avantajı elde edilebildiği gösterilmiştir. Bu yüzden daha sonra yapılacak çalışmalar 3 haftada bir uygulanacak şekilde dizayn edilmelidir. Ayrıca çalışmaya başlarken 27 hastanın PSA değerleri tespit edilemeyecek seviyelere inmediği için, bu hastalara uygulanan docetaxel tedavisi gerçek anlamda bir adjuvan tedavi olmamış, daha çok süregelen hastalığı tedavi etmeye yönelik olmuştur. Keza bu hastaların ileri hastalıklarının belirtisi olarak sonuçları da daha kötü olmuştur. Gelecek çalışmalar gerçek adjuvan tedavi veya persistan hastalığı tedavi etmek üzere planlanmalıdır.

## YORUM

Radikal prostatektomi sonrası yüksek riskli hastalığı olan hastaların doğal seyrine bakıldığında nüks, düşük riskli hastalık grubuna göre, daha fazla görülmekte ve sağkalım daha kısa olmaktadır. Bu da ameliyat öncesinde tanı anında dahi hastalıklarının

gizli metastatik/ sistemik hastalık olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla bu hasta grubunu şu ana kadar en sık kullanılan adjuvan tedavi şekli olan radyoterapi ile tedavi etmek mümkün olmayacaktır. Keza EORTC ve SWOG tarafından yapılan son iki rando-mize çalışmada genel sağkalımda herhangi bir avantaj elde edilememiştir. O halde bu hastalara sistemik bir tedavi uygulamak en doğrusu olacaktır. Adjuvan olarak uygulanan hormonal tedavi ile şu ana kadar sadece 1 çalışmada (radikal prostatektomi sonrası lenf nodu pozitif hastalarda) sağkalım avantajı elde edilmiştir.

Sistemik kemoterapi adjuvan olarak bir çok epitelyal tümörde (meme, akciğer, kolon) kullanılmış ve sağkalım avantajı elde edilmiştir. Hormona dirençli prostat kanserinde taxane kemoterapisi ile istatistiki olarak anlamlı bir sağkalım avantajı elde edilmiştir. Ancak prostat kanseri vakaları ileri yaş hastalar olmaları nedeni ile toksisite daha fazla olmakta, fakat bunlar genellikle geri döndürülebilir olmaktadır. Bu çalışmada 4

hastada ciddi toksisite olmuş, 2 hasta kaybedilmiştir. Bu iki hastanın kendilerine ait özellikleri nedeni ile mi yoksa toksisite nedeni ile mi kaybedildiği açıklanamamıştır.

Bu çalışma ile adjuvan olarak docetaxel kemoterapisinin uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Valide edilmiş nomogramlarla öngörülen ilerlemesiz sağkalımdan, belirgin olarak daha uzun sağkalım elde edilmiş ve daha sonra planlanacak yeni adjuvan kemoterapi protokollerine öncülük etmiştir.

Şu anda SWOG 9921 ve TAX 3501 isimli iki çalışma yürütülmektedir. SWOG 9921 ile radikal prostatektomi sonrasında sadece komplet androjen blokajı ile komplet androjen blokajı + mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> + 10 mg/gün prednizon birlikteliğinin sonuçları karşılaştırılmaktadır. TAX 3501' in ise 3 kolu olup; izlem, hormonal tedavi (leuprolide) ve hormonal tedavi + docetaxel( 75 mg/m<sup>2</sup> 3 haftada bir 6 siklus olacak şekilde) karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları adjuvan kemoterapinin etkinliği hakkında daha değerli bilgiler verecektir.