Lokal İleri Prostat Kanserinde Multimodal Tedavisi: Tıbbi Onkoloji Perspektifi

Current Multimodal Approaches in Locally Advanced Prostate Cancer: Medical Oncology Perspective

Adem DELİGÖNÜL,[a]
Erdem ÇUBUKÇU[a]

[a]Tıbbi Onkoloji BD,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bursa

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Erdem ÇUBUKÇU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji BD,
Bursa, TÜRKİYE
erdemcubukcu@uludag.edu.tr

ÖZET Lokal ileri prostat kanserlerinde hastalık progresyonu riski oldukça yüksektir. lokal ileri evre hastalık klinik evrelemede T3 veya T4 olarak sınıflanmaktadır. Yüksek riskli prostat kanserlerinin tedavisi oldukça tartışmalıdır. HT ile kombine küratif RT bu hastalara önerilen temel tedavi modelidir. Fit yüksek riskli hastalarda 6 siklus dosetaksel kemoterapi düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen; dosetaksel; radyoterapi

ABSTRACT Patients with locally advanced prostate cancer generally have a significan risk of disease progression. Locally advanced prostate cancer is referred to as clinical stage T3-T4 N0 M0 disease. High-risk prostate cancer represents a therapeutic challenge. Fit men in high risk group can consider 6 cycles docetaxel chemotherapy.

Key Words: Prostate-specific antigen; docetaxel; radiotherapy

Turkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2017;10(3):190-3

Türkiye Birleşik Veri Tabanı verisine göre erkek nüfusta prostat kanseri ülkemizde 2006-2010 yılları arasında en sık görülen ikinci malignitedir.[1] Prostat kanseri; Lokalize, lokal İleri ve Metastatik Prostat Kanseri olmak üzere üç evreye ayrılmaktadır. Lokal İleri prostat kanseri klinik olarak bölgesel lenf nodu tutulumu ya da uzak organ metastazı olmadan, kapsül dışı yayılım gösteren hastalık olarak tanımlanmakta olup klinik evrelemede T3 veya T4 olarak sınıflanmaktadır. Tanı alan prostat kanseri olgularının yaklaşık yüzde 20'sini bu evredeki hastalar oluşturmaktadır. Avrupa ve Amerika'dan elde edilen veriler evre T3-T4 prostat kanserinin insidansının %15-25 arasında olduğunu ortaya koymaktadır.[2] Tedavi yaklaşımlarına bakıldığında erken evre lokal hastalıkta ve metastatik hastalıkta konsessus sağlanabilmiş olmakla birlkte lokal ileri hastalığın optimal tedavisi yoğun tartışma konusudur.

Lokal ileri prostat kanserli hastaların hastalık progresyonu riski yüksektir ve optimal tedavi edilmediği durumda hastalık progresyonuna bağlı ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Tedavide hastalığın kontrol altında tutulması iki koşulun sağlanması ile mümkündür. Birincisi lokal kontrolü sağlamak, ikincisi var olduğu düşünülen mikroskopik metastatik hastalığı kontrol altına almaktır. Bu sebeble lokal ileri prostat kanserinde cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi ve kemoterapi

Copyright © 2017 by Türkiye Klinikleri

tedavi birlikte yada tek başına kullanılırken tedavi kararı verilirken hangi tedavi kombinasyonlarının uygulanacağı, zamanlaması ve süresi multidisipliner bir ekip tarafından tartışılmalıdır. Tedavi ilişkili yan etkiler hastaya mutlaka anlatılmalı tedavi modalitesi hakkında beraber karar alınmalıdır.

LOKAL İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Radikal prostatektomi, lokalize prostat kanserli hastalarda takip ile karşılaştırılmış ve bu tedavinin sağkalım yararı açısından kanıtlanmış tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Lokal ileri evre hastalığın tedavisinde radikal prostatektominin en onemli avantajlarından birisi doğru bir patolojik evrelendirmeyi sağlayabilmesi ve de spatolojik olarak organa sınırlı hastaları tanıyabilmesidir. Patolojik veriler doğrultusunda hastalık rekürrensi ya da progresyonu açısından risk altında olan hastaların saptanarak, bu hastalara uygulanacak adjuvan tedavilerin eklenmesi ile daha başarılı sonuçların alınması sağlanabilir.

Bu hasta grubunda uygulanan radikal prostatektomide mümkün olduğunca geniş bir rezeksiyon uygulanmalıdır. Operasyon esnasında seminal vezikülün tamamıyla çıkarılması sonrasında uygulanacak adjuvan tedavilerin etkinliğini arttırmaktadır.[3] Rezeksiyon sırasında bilateral sinirin korunmaya çalışılması cerrahi sınır pozitifliği riskini artırır. Bu işlem hastanın yaşına ve cerahın tecrübesine göre değişmektedir. Prostat kanserinde lenfatik yayılım sık görülmektedir. Prostatın lenfatik drenajı eksternal ve internal iliak, paravezikal ve promontorium hizasında sakral lenf nodlarına olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek riskli prostat kanseri hastalarının eksternal iliak ven, common iliak arter bifürkasyonu ile mesane yan duvarı ve obturator fossayı içine alan genişletilmiş bir lenfadenektomiden, hastalık kontrolü bakımından yarar görebileceğini ortaya koyan çalışmalar yayınlanmıştır.[4]

NEOADJUVAN VE ADJUVAN HORMONAL TEDAVİNİN YERİ

Lokal ileri evre prostat kanserinde neoadjuvan tedavinin uygulanmasındaki amaç tümör kitlesinin küçültülerek, cerrahinin daha kolay uygulanabilir hale getirilmesi ve evre gerilemesi sağlanarak potansiyel bir sağkalım avantajı elde edilmesidir. Lokal ileri evre hastalıkta cerrahi öncesi uygulanan hormonal tedavinin pozitif cerrahi sınır oranlarını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır.[5] Fakat yapılan çalışmaların sonucunda uygulanan neoadjuvan tedavinin sağkalım açısından yararı bugüne kadar gösterilememiştir.[6,7]

Neoadjuvan hormonoterapinin tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında genel sağkalım bakımından üstünlüğünü gösteren bir çalışma yoktur. Cerrahi sonrası uygulanan hormonoterapinin Adjuvant hormonoterapinin minimal lenf nodu tutulumu olan hastalarda da aynı etkiyi gösterip gösteremeyeceği bilinmemektedir. Erken Prostat Kanseri çalışmasının son güncellenmiş sonuçlarına göre tedaviye 150 mg/gün bikalutamid eklenmesinin genel sağkalıma herhangi bir yararı görülmemiştir. Cerrahi sonrası adjuvan HT kullanımı yalnızca lenf nodu pozitif hastalıkla sınırlıdır.[8] Ancak, Wong ve ark.nın 2009'da yayınladıkları bir meta-analizde lenf nodu pozitif olan 731 hastanın değerlendirilmiş olup radikal prostatektomi sonrasında uygulanan HT'nin sağkalıma katkısı gösterilemediğini göstermişlerdir.[9]

RADYOTERAPİ

Prostat kanserinde radyoterapi uzun yıllardır kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir. Lokal, lokal ileri ve metastatik hastalık grubunda sıklıkla uygulanır. Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte daha yüksek dozlarda ve daha az yan etki ile tedavi uygulanabilmektedir.

RADİKAL PROSTATEKTOMİYİ TAKİBEN HEMEN YA DA SALVAJ RT

EORTC 22911 çalışması lokal ileri evre prostat kanserinde adjuvan radyoterapinin etkinliğini gösteren en önemli prospektif randomize çalışmalardan biridir. 1005 hastanın dahil edildiği bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde radyaoterapi uygulanan hastalarda hem biyokimyasal hastalıksız sağkalım hemde progresyonsuz sağkalımın anlamlı derece daha iyi olduğ, 5 yıllık hastalıksız sağkalım İzlem grubunda %52,6 olurken adjuvan tedavi kolunda %74 olarak bildirilmiştir.[9,10]

Post op adjuvan radyoterapinin etkinliğini gösteren bir diğer çalışma olan SWOG randomize çalışmasında hastalar cerrahi sonrasında pT3, seminal vezikül invazyonu ve pozitif marjin durumlarına göre RT ve gözlem kollarına randomize edilmiştir. On yıllık medyan takip sonrasında biyokimyasal relapssız sağkalım oranı RT alan hastalarda belirgin olarak artmış, hormonoterapi kullanımı ortalama 2.5 yıl geciktirilmiştir. Aynı çalışmanın daha uzun dönem takip verilerinde post-op

hemen uygulanan adjuvan RT ile metastassız ve genel sağkalım oranlarının da arttırdığı bildirilmiştir.[11]

Radikal prostatektomi sonrasında pelvik lenf nodu metastazı saptanan hastalarının standart tedavisi kliniklere göre farklılık göstermekle birlikte pelvik RT ile birlikte hormonoterapi standart tedavi gbi görülmektedir. Bazı büyük cerrahi seriler ve RTOG 85-13 çalışmasının sonuçları bu tedavi modalitesini desteklemektedir. Çoğu T3 hastanın değerlendirildiği İki büyük faz 3 randomize çalışmada, uzun dönem HT ile birlikte RT ve yalnız HT tedavileri karşılaştırılmıştır. On yıllık sonuçların verildiği European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmasında ve HT'nin relapsta verildiği Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) çalışmasında benzer kollarda hastalar değerlendirilmiştir.[12,13] Bu dört çalışmanın tümünde HT ile kombine RT'nin, hem hastalığa özgü sağkalımı hem de genel sağkalımı yalnız başına HT'den daha uzun süre arttırdığı gösterilmiştir.[14-16]

KEMOTERAPİ

Lokal ileri prostat kanserinde kemoterapinin etkinliğini gösteren çalışmalar sınırlı olup bu hastalık grubunda kemoterapi çoğunlukla uygulanmamaktadır. James ve ark.nın yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü STAMPEDE çalışmasında yeni tanı almış yüksek riskli lokal ileri prostat kanserli hastalarda (T3/4 N0 M0 olup beraberinde: PSA≥40 ng/ml veya Gleason skoru 8-10 olmalı ve radikal radyoterapi alabilecek) ve metastatik hastalarda erken kemoterapi tedavisi uygulanmıştır. 2962 hasta ile yapılan çalışma da hastalar 4 kola randmize edilmiştir. Hastaların evrelerine baktığımızda 1817 (%61) hasta metastatik, 448 (%15) hasta N+/X M0 ve 697 (%24) N0M0 hasta gruplarında oluşmaktadır. Öncesinde tedavi almış ya da tedavi almayan 230 hastaya standart tedavi ve dosetaksel tedavisi birlikte uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde standart tedaviye dosetaksel eklenmesi genel sağkalımları yükseltmiştir.[17] Yüksek riskli lokal ileri prostat kanserli hastalarda radyoterapiye dosetaksel eklenmesi düşünülebilir şeklinde önerilse de günümüzde kemoterapi ile ilgili tartışmalar bu grup hastalar için devam etmektedir. NCCN klavuzu yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda tedaviye dosetaksel eklenmesini kategori 2A olarak belirlemiştir.

Sonuç olarak lokal ileri prostat kanserli hastaların tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Uygun hastalar radikal prostatektomi, radyoterapi ve hormonoterapi tedavileri tek yada kombine olarak uygulanabilmektedir. Bu hastalık grubunda kemoterapinin yeri tartışılmaya devam etmektedir. Son yapılan STAMPEDE çalışmasının gösterdiği gibi özellikle yüksek riskli hastalarda kemoterapi standart tedaviye dosetaksel eklenmesi fayda sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2014; Prostatturk, 2010].
2. Akre O, Garmo H, Adolfsson J. Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent: a nationwide study in PC BaSe Sweden. Eur Urol 2011;60(3):554-63.
3. Lin DW, Porter M, Montgomery B. Treatment and survival outcomes in young men diagnozed with prostate cancer: a population based cohort study. Cancer 2009;115(13): 2863-71.
4. Heidenreich A, Aus G, Bolla M. European Association of Urology: EAU Guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53(1):68-80.
5. Labrie F, Cusan L, Gomez JL. Downstaging by combination therapy with flutamid and LHRH agonist before radical prostatectomy. Cancer Surv 1995;23:149-56.
6. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. J Urol 1996;156(3):873-77.
7. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. J Urol 1998;159(6): 2013-6.
8. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7(6):472-9.
9. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. J Clin Oncol 2009;27(1):100-5.
10. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al; NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378 (9809):2104-11.
11. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al.; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG 7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009;373(9660):301-8.

12. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without longterm androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010;11(11): 1066-73.
13. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5): 1285-90.
14. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009;181(3):956-62.
15. Kozacıoğlu Z, Günlüsoy B. Lokal ileri evre prostat kanserinde güncel tedavi yaklaşımları: ürolog yaklaşımı. Üroonkoloji Bülteni 2012; 11(2):125.
16. Karakoyun Çelik Ö. Lokal ileri prostat kanserlerinde güncel tedavi yaklaşımları: radyasyon onkolojisi yaklaşımı. Üroonkoloji Bülteni 2012; 11(2):129.
17. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10024):1163-77.