



Estramustine Usage After Docetaxel in Castration Resistance in Prostate Cancer

Kastrasyon Rezistans Metastatik Prostat Kanserinde Dosetaksel Sonrası Estramustin Kullanımı

Prostat Kanserinde Estramustin / Estramustine in Prostate Cancer

Mustafa Yıldırım¹, Çetin Kaya², Sevil Göktaş², Utku Dönem Dilli², Mustafa Yıldız²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Batman İli Kamu Hastaneler Birliği Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Batman, ²T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Antalya İli Kamu Hastaneler Birliği Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Bu çalışma 20.Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, 2013'de poster olarak sunulmuştur.

Özet

Prostat kanserinin moleküler mekanizmaların anlaşılmasıyla son zamanlarda kastrasyon rezistans prostat kanserinde yeni ajanlar tedaviye eklenmiştir. Bu tedavilere bağlı olarak nötropeni, yorgunluk, gastrointestinal semptomlar ve nöropati gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Estramustin uzun süredir prostat kanserinde oral olarak kullanılan ve yan etkileri az olan bir ilaçtır. Bu yazımızda dosetaksel sonrası progresse olan bir hastamızda estramustin kullanımı, estramustinin uzun süreli progresyonsuz sağkalım katkısı ve prostat kanserinin bu evresinde bir tedavi alternatifi olabileceği vurgulamak amacıyla tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler

Prostat Kanseri; Estramustin; Prognosis

Abstract

Due to knowledge about molecular mechanisms of prostate cancer new agents have joined the treatment protocols of castration-resistant prostate cancer in recent years. Complications such as neutropenia, fatigue, gastrointestinal symptoms and neuropathy may occur depending on these therapy models. Estramustin is known as an orally used drug with few adverse effects in treatment of prostate cancer for a long time. In this article we aim to present the use of estramustin in a patient with progression after docetaxel and discuss the effect of long-term use of estramustin in survival without progression and to emphasize that it can be an alternative treatment modality in this stage of prostate cancer.

Keywords

Prostate Cancer; Estramustine; Prognosis

DOI: 10.4328/JCAM.2474

Received: 08.04.2014 Accepted: 19.04.2014 Printed: 01.08.2013

J Clin Anal Med 2013;4(suppl 4): 437-9

Corresponding Author: Mustafa Yıldırım, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Batman İli Kamu Hastaneler Birliği Batman Bölge Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Gültepe Mahallesi Eflatun Caddesi, 72070, Batman, Türkiye. GSM: +905333948252 F.: +90 482213064 E-Mail: mustafayildirim7@yahoo.com

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ve kanser nedeni ölümünün ikinci sıklıktaki nedenidir [1]. Erken evre prostat kanseri lokal tedaviler sonrası lokal veya uzak nüks gelişebildiği gibi hastaların % 10-20'si metastatik hastalık ile tanı alırlar. Metastatik hastalarda hormonal tedavi ile uzun süreli hastalık kontrolü sağlanmasına rağmen 18-24 ay içinde hastaların çoğunluğu progrese olur [2].

Prostat kanserinin moleküler mekanizmaların anlaşılmasıyla son zamanlarda kastrasyon rezistans prostat kanserinde (KRPK) yeni ajanlar tedaviye eklenmiştir. Bu ajanlar iki sitotoksik ajan Dosetaksel ve Kabazitaksel, iki hormonal ajan Abiraterone ve Enzutatamide, alfa-emitting radyofarmasötik Alpharadin ve immün tedavi Sipuleucel-T yer almaktadır. Bu tedavilere bağlı olarak nötropeni, yorgunluk, gastrointestinal semptomlar ve nöropati gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir [3]. Özellikle yaşlı hastalarda bu tedaviler tolere edilememektedir.

Estramustin estradiol ve nornitrojen mustardın konjuge formudur. Mikrotübül ilişkili proteinlere bağlanarak sitotoksik etkisini gösterir. Uzun süredir prostat kanserinde kullanılan bu ilaç oral olarak kullanılabilir [4].

Bu yazımızda KRPK'li Dosetaksel sonrası progrese olan bir hastamızda Estramustin kullanımı, estramustinin uzun süreli progresyonsuz sağkalım katkısı ve prostat kanserinin bu evresinde bir tedavi alternatifi olabileceği vurgulamak amacıyla tartışılmıştır.

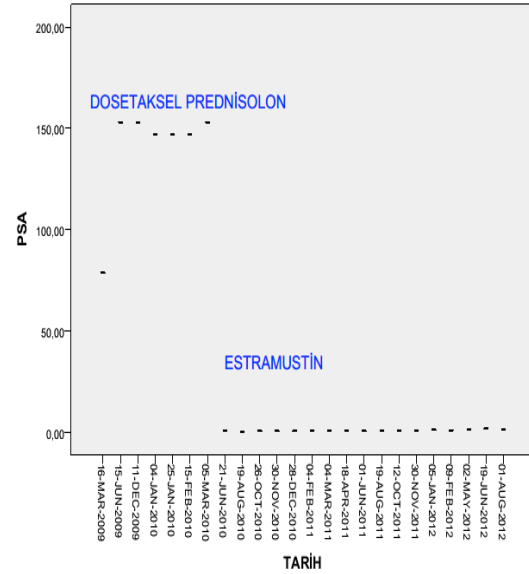
Olgu Sunumu

Yaygın kemik ağrısı nedeniyle kliniğimize başvuran 75 yaşındaki erkek hasta 15 yıl önce prostat kanseri nedeniyle opere edilmiş. Kliniğimize başvurusundan iki yıl önce yaygın kemik ağrısı başlamış başvurduğu sağlık kurumunda multipl kemik metastazları ile birlikte PSA artışı saptanarak tespit edilen hastaya leuproli- de asetat 11.25 mg/ 3 ayda bir ve bikalutamid 50 mg/gün başlanmış. Hastanın kliniğimize başvurusundaki laboratuvar incelemesinde BK:7.75 103/mm³, RBC: 4.91 106/mm³, HGB: 12.7 g/dL, HCT: % 38.2, MCV:77.8 um³, PLT: 268 103/mm³, BUN:15 mg/dL, Kreatinin: 1.0 mg/dL, LDH:316 U/L, AST:45 U/L, ALT:20 U/L PSA: >153.0 ng/dL olarak tespit edildi. Kliniğimizde yapılan sintigrafik incelemede yaygın kemik metastazları tespit edildi ve fraktür riski nedeniyle her iki femur proksimaline 3000 cGy palyatif radyoterapi uygulandı. Hastaya dosetaksel 75 mg/m² 21 günde bir ve prednisolon 5mg/günde 2 defa sürekli başlandı. Bu kemoterapi protokolü 4 siklus uygulandı. PSA değerlerinde gerileme olmadı. Hastaya estramustin 280 mg/günde 3 defa başlandı. Takibinde PSA 1.8 ng/dL'ye kadar geriledi (Şekil 1). Estramustini üç yıl kullanan hastada grad 3-4 yan etki gözlenmedi ve takibi halen devam etmektedir.

Tartışma

KRPK prognozu kötü bir hastalıktır ve medyan yaşam süresi 10-12 aydır. KRPK'inde sitotoksik kemoterapi sonuçları iyi olmakla birlikte dosetaksel kullanımı ile daha yüksek yanıt oranı ve daha uzun medyan yaşama süresi elde edilmiştir [5].

KRPK hastalarda 2004 yılında dosetakselin etkinliği TAX-327 çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada dosetaksele mitoksantrone karşılaştırılmış ve 18,9 aya karşılık 16,5 ay ile dose- taksel tedavi kolunda medyan yaşam süresi daha fazla bulun-



Şekil 1. Tedavi altında hastanın PSA değerlerinin değişimi

muştur [5]. Pterylak ve ark. [6] dosetaksel estramustin kombinasyonuna karşı mitoksantrone prednizon kombinasyonu 17,5 aya karşılık 15,6 ay ile medyan yaşam süresi açısından üstün olduğunu göstermişlerdir. Dagher ve ark. [7] dosetaksel prednizon kombinasyonu ile mitoksantron prednizon kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Medyan yaşam süresini dosetaksel lehine 18,9 aya karşılık 16,5 ay daha uzun bulmuşlardır [7].

Dosetakselin üstün görünmesine rağmen yararı sınırlıdır ve mutlak yaşam süresi avantajı 2,4 aydır. TAX-327 çalışmasına alınan hastalardan progrese olanlar ile diğer kola geçilerek tedavi devam edenler değerlendirildiğinde yaşam süresi bakımından farklılık tespit edilmemiştir. TAX-327 çalışmasında grad 3-4 nötropeni % 32 ve febril nötropeni % 3 oranında tespit edilmiştir. Sınırlı yararına rağmen KRPK hastalarında dosetaksel standart tedavi olma eğilimindedir [5].

KRPK de günümüzde artan oranda yeni tedavi ajanları rutin kullanıma girmektedir. Dosetaksel bazlı kemoterapi sonrası progrese olan hastalarda hem Abirateron hem de kabazitakselin etkinliği gösterilmiştir. Kabazitaksele bağlı hastaların %82'inde grade 3 nötropeni gözlenirken; abiraterona bağlı sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir [8]. Mevcut toksisiteler bu ilaçların ileri yaştaki hastalarda kullanımı güçleştirmektedir. Aynı zamanda bu ilaçlar yan etkilerinin yanında yüksek tedavi maliyetlerini de getirmektedir. Estramustin KRPK'de monoterapi olarak kullanımı bir çok prospektif ve retrospektif çalışmada araştırılmış ve etkinliği gösterilmiştir [4].

Matsomoto ve ark. [4] 102 hastalık retrospektif araştırmalarında hastaların %68.6'sında 4 haftalık indüksiyon tedavisi sonrası PSA değerlerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Hastaların %29.4'ünde 6 aydan daha uzun süreli yanıt elde edilmiştir. Estramustin kullanımı ile görülen yan etkiler bulantı, jinekomasti ve karaciğer disfonksiyonudur. Bu çalışmada yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakanların oranı %10.8'dir. Bu çalışmanın sonucunda uzun süreli hormonal tedavi alan hastalarda Estramustin'in bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür.

Hastamız hormonal tedavi ile iki yıl remisyonda kalmıştır. Hormonal tedavi ile medyan yanıt süresi 18 aydır. Hastamızda gö-

receli olarak hormonal tedaviye uzun süreli yanıt devam etti. Estramustin'e iyi yanıt vermesi bununla ilişkili olabilir. Hormon rezistans metastatik prostat kanserli hastamızda dozetaksel sonrası Estramustin kullanımı ile uzun süreli progressyonsuz takip elde edildi. Estramustin KRPK hastalarında 3. basamakta güvenilir ve düşük maliyetli bir seçenek olduğunu düşünüyörüz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Soydan H, Malkoç E, Dursun F, Okçelik S, Ateş F, Adayener C, et al. Prostat Kanserinde Radikal Prostatektomi ve Aktif İzlem; Cinsel İşlevler ve Depresyon Durumunun Değerlendirilmesi. J Clin Anal Med 2013;4(3): 189-92.
2. Labrie F. Hormonal therapy of prostate cancer. Prog Brain Res 2010;182(10):321-41.
3. Zukotynski K, Haider MA. Imaging in prostate carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27(6):1163-87.
4. Matsumoto K, Tanaka N, Hayakawa N, Ezaki T, Suzuki K, Maeda T, et al. Efficacy of estramustine phosphate sodium hydrate (EMP) monotherapy in castration-resistant prostate cancer patients: report of 102 cases and review of literature. Med Oncol 2013;30(4):717.
5. 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(15):1502-12.
6. 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(15):1513-20.
7. Dagher R, Li N, Abraham S, Rahman A, Sridhara R, Pazdur R. Approval summary: docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone refractory prostate cancer. Clin Cancer Res 2004;10(24):8147-51.
8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13(10):983-92.

How to cite this article:

Yıldırım M, Kaya Ç, Gökteş S, Dilli UD, Yıldız M. Estramustine Usage After Docetaksel in Castration Resistance in Prostate Cancer. J Clin Anal Med 2013;4(suppl 4): 437-9.