



## İLERLEMİŞ PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİNDE LH RH ANALOGLARI İLE TEDAVİ TREATMENT WITH LH RH ANALOGUES IN ADVANCED PROSTATIC CANCER

ARAS, N., KADIOĞLU, A., TUNÇ, M.

### GİRİŞ

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde kanserden ölüm sebepleri arasında 2. sıradadır (6, 15). Aynı ülkede her yıl 80.000 yeni prostat kanseri teşhisi konulmaktadır (6). Prostat kanserli hastaların % 50'sinde hekime başvurdıkları zaman metastaz mevcuttur (14). Bu mortalitesi yüksek olan ilerlemiş evrelerde (Evre C ve D) tedavi radyoterapi, seçilmiş vakalarda kemoterapi, kastrasyon ve östrojen kullanımı ile sağlanır. Hormonal manipülasyonlarda amaç: a) Androjenin primer kaynağının çıkarılması, b) Hipotalamik Luteinizan Hormon-Releasing hormon veya Hipofizer Luteinizan hormonun inhibisyonu, c) Androjen sentezinin inhibisyonu, d) Sirküle eden androjenin antiandrojen kullanımı ile hücresel seviyede blokajı şeklinde sıralanabilir (1, 7, 8, 12, 16). Prostat adenokarsinomunun androjenlere bağımlılığı 1941 yılında Huggins ve Hodges'in çalışmaları ile ortaya kondu (3, 4, 5).

İlerlemiş prostat kanserinin tedavisi orşiektominin hastaya negatif etkisi, östrojenin ise kardiovasküler, vaskulojenik-hemostatik, gastro-intestinal, su tutulması, tromboflebit, ağrılı jinekomasti gibi yan etkileri göz önüne alırsak (2) LHRH analoglarının stage C ve D de alternatif tedavi olduğu ortaya çıkar.

1971 de Schally ve arkadaşları ilk defa GnRH'ı izole ettiler ve sentezlediler (10, 11). Buserelin tabii LHRH ile karşılaştırıldığında 6 numaralı pozisyondaki glisinin etilamid ile süstitüsüyonu ile ayrılır ve enzimatik degradasyona rezistan hale gelir. Buserelin hipofizin gonadotropin miktarında belirgin bir depresyon meydana getiren hipofizer GnRH reseptörlerinin kaybına ve hipofizer gonadotropin depolarının boşalmasına yol açar (9). GnRH analoglarının verilmesi ilk hafta hipofizer gonadotropinlerin salgılan-

masına yol açar, bu da plazma testosteron düzeyinin artışı ve hastanın semptomlarının belirginleşmesi demektir. Tedavinin ilk haftasındaki bu geçici semptom artışına "flare" fenomeni adı verilir. (13)

## MATERYEL VE METOD

İlerlemiş prostat adenokarsinomlu hastalarımızın yaşları 53-78 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 64 olarak bulundu. 5 hasta Evre C de yer alırken 12 hastanın evresi D olarak belirlenmiştir.

Tedavide hastalara ilk bir hafta 8 saatte bir 500ug subkutan injeksiyonu ile başlanmış ve daha sonra intra-nasal yolla her iki burun deliğine olmak üzere 6 x 100 ug şeklinde devam etmiştir.

Tedaviye cevap kriterleri olarak kan biokimyası (üre, şeker, kreatinin, elektrolitler), karaciğer flokulasyon testleri, SGOT, SGPT, ALP, serum testosteron düzeyi, prostatik asit fosfataz tayini 5., 8. ve 12. haftalarda yapılmıştır. Hastanın prostatik semptom anamnezi ve rektal tuşe ile prostatın büyüklüğünün kontrolü yine 5., 8. ve 12. haftalarda kayıt edilmiştir. Metastazların takibi (tüm kemik scanning ve akciğer grafisi) 3'er aylık intervallerle yapılmıştır. Tüm bu parametreler tedavi öncesi bulgularla karşılaştırılarak hastalığın tedaviye cevap verip vermediği gözlenmiştir.

## BULGULAR

Prostat adenokarsinomlu 17 hastanın LHRH analogu Buserelin ile tedavisinde 1-3 ay içinde hastaların hepsinin performansı düzelmiştir. Tüm hastalarda 8 hafta içinde testosteron düzeyi (serum) kastrasyon seviyesine inmiştir (% 100). Prostatizm semptomlarında düzelme oranı 3 ay içinde 91 vaka ile % 53, metastazlarda gerileme-evre D'deki 12 hafta için- 4 vaka prostatik asit fosfataz düzeyi 12 vakada 3 ay sonunda normal sınırdaki (% 70) olarak bulunmuştur. Hastaların 5., 8. ve 12. hafta itibariyle tedaviye cevapları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1:

	5. Hafta	8. Hafta	12. Hafta
Serum Testosteron düzeyi (100 ng/ml'den az)	14	3	
Prostatizm semptomları	5	3	1
Metastazlarda gerileme (12 hasta için)	—	—	4
Tümör kitlesinde azalma	2	7	—
Prostatik asit fosfataz	3	8	1

Hastalarımızın 4'ünde libido kaybı, 8 hastada hot flashes, 10 hasta da ise nasal irritasyon görülmüştür:

Evre D'deki 8 hastada metastazlar gerilememiş, 5 hastada stabilize olurken 3'ünde hastalık progresyon göstermiştir. Bu 3 hastanın 2'si 6 ay içinde kastrasyon düzeyindeki serum testosteron değerine rağmen kaybedilmiştir. Tüm vakalar göz önüne alındığında hastalığın ilerlemesi (n: 3) oranı % 17.6, stabilizasyon (n: 5) % 29,4 ve tedaviye cevap (n: 9) oranı % 53'tür. Hastalarımızın 12'sinin henüz bir yıllık takip süreleri dolmadığından stabilizasyon ve tedaviye cevap oranının değişebileceği göz önüne alınmalıdır.

## TARTIŞMA

LHRH agonistleri, östrojenin toksik yan etkileri ve kastrasyonun negatif psikolojik tesiri ile kıyaslandıklarında ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde avantajlıdırlar. Buna karşılık hastanın her gün idame dozu, nasal spray ile alması ve buna bağlı nasal irritasyon ve tedavinin pahalı olması dezavantajlarını teşkil etmektedir.

Serimizde LHRH analogu Buserelin ile 17 vakanın tedavisinde hastalığın ilerlemesi % 17.6, stabil hale gelmesi % 29.4 ve tedaviye cevap oranı % 53 olarak bulunmuştur. Literatürde ise hastalığın ilerlemesi oranı % 28, stabilizasyon % 32 ve tedaviye cevap oranı % 40 olarak bildirilmektedir (13).

Buserelin'in yan etkilerinden libido kaybı ve empotans oranı serimizde % 23, hot flashes % 47, nasal irritasyon % 58 olarak bulunmuştur. Literatürde bu oranlar libido kaybı için % 25, hot flashes % 54 ve nasal irritasyon için % 43 olarak verilmektedir (14).

Buserelin tedavisinin ilk haftasında görülen ve "flare" fenomeni olarak adlandırılan semptomlara serimizde rastlanmamıştır. Hastaların hepsinde kastrasyon düzeyinde testosteron değerleri elde edilmesine rağmen 3 vakada hastalığın ilerlemesi prostat kanserinde androjen reseptörleri ile ilgili olabilir. Serimizde takip süresi henüz 12 vaka 1 yılın altındadır. Kliniğimizde Haziran 1986 yılından itibaren Buserelin, orşiektomi ve östrojen tedavisinin ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde alternatif haline gelmiştir.

## ÖZET

İlerlemiş prostat adenokarsinomlu onyediy hasta LHRH analogları ile tedavi edilmiştir. Plazma testosteron seviyesi tüm hastalarda kastrasyon düzeyine inmiş ve prostatizm semptomlarında gerileme, kemik scande izlenen metastazlarda ve prostat hacminde azalma görülmüştür.

Biz LHRH analogu olarak Buserelin kullandık ve bu LHRH analogunun stage C ve D prostat adenokarsinomunda efektif kastrasyon oluşturduğunu gözledik.

Seventeen patients with advanced prostatic adenocarcinoma were treated with LHRH analogues. Plasma testosterone levels of the patients fell to castrate values and decrease in prostatic size, improvement in prostatism and in bone scanning occurred.

We used Buserelin as LHRH analogue and observed that this LHRH analogue induces effective castration in stages C and D.

### LİTERATÜR

- 1- **Catalona WJ**: Endocrine therapy. Prostate Cancer. New York, Grune and Stratton, Inc., 1984.
- 2- **Glashan, RW., Robinson, MRG.**: Cardiovascular complications in the treatment of prostate carcinoma. Br. J. Urol 53: 624, 1981.
- 3- **Huggins, C., Clark, PJ.**: Quantitative studies of prostatic secretions. II. The effect of castration and estrogen injection on the normal and on the hyperplastic glands of dogs. J. Exp 42: 747, 1940.
- 4- **Huggins, C., Hodges, CV.**: Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1: 293, 1941.
- 5- **Huggins, C., Stevens, RE., Hodges, CV.**: Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on clinical patients with carcinoma of the prostate. Arch Surg 43: 209, 1941.
- 6- **Labric, F., Dupont, A., Belanger, A.**: Complete androgen blockade for treatment of prostate cancer. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Important Advances in Oncology. Philadelphia JB, Lippincott. 1985.
- 7- **Menon, M., Walsh, PC.**: Hormonal therapy for prostate cancer. In Murphy GP (ed): Prostate Cancer. Littleton, Massachusetts, PSG Publishing Co., 1979.
- 8- **Sandberg, AA.**: Endocrine control and physiology of the prostate. Prostate 1: 169, 1980.
- 9- **Sandow, J., Von Rechenberg W, Jerzabek G.**: Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone. Fertil Steril 30: 205, 1978.
- 10- **Schally AV, et al.**: Isolation and properties of the FSH- and LHR-releasing hormone. Biochem Biophys Res Comm 43: 393, 1971.
- 11- **Schally AV, Kastin AJ, Arimura A.**: FSH-releasing hormone and LH-releasing hormones. Vit Horm 30: 83, 1972.
- 12- **Scott WW, Menon M, Walsh PC**: Hormonal therapy of prostate cancer. Cancer 45: 1929, 1980.
- 13- **Smith J, Glode LM, Wettlaufer JN, et al.**: Clinical effects of gonadotropin releasing hormone analogue in metastatic carcinoma of the prostate. Urology 25: 106, 1985.
- 14- **Sogani PC and Fair WR.**: Treatment of Advanced Prostatic Cancer in Ur. Clinics of North America- Vol. 14, No. 2 May 1987.
- 15- **Tolis, G, Koutsilieris M, Herrea R, Stellos A, Martinez A, Dufresne M**: Advanced Prostatic Adenocarcinoma: Biological Aspects and Effects of Androgen Deprivation achieved By Castration Or Agonistic Analogues of LHRH Med Oncol and Tumor Pharmacother. Vol. 1, No. 2, pp. 129-136, 1984. Printed in Great Britain.
- 16- **Walsh, PC.**: Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. Urol Clin North Am 2: 125, 1975.