

EVRE D 2 PROSTAT KANSERİ OLGULARINDA FLUTAMİDE + ORCHİEKTOMİ İLE CYPROTERONE ASETAT MONOTERAPİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: PRELİMİNER RAPOR

EFFECTS OF ANTIANDROGENE + SURGICAL CASTRATIONS VS PURE ANTIANDROGENE ON STAGE
D2 PROSTATE CANCER: PRELIMINARY REPORT

ERÖZENCİ, A., SOLOK, V., KURAL, A.R., PEKYALÇIN, A.S., TALAT, Z.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Stage D2 prostat kanserli 14 hasta flutamide + orchiektomi ve cyproteroneasetat ile tedavi edildi (birinci grupta 8, ikinci grupta 6 hasta vardı). Birinci gruptaki hastaların 3/8'inde ve ikinci gruptaki hastaların 2/6'sında objektif yanıt alınırken, diğer tümünde subjektif yanıtlar alındı. Kısa süreli izleme döneminde (6-9ay) hiçbirinin hastalığında ilerleme görülmedi.

Bu, Stage D2 prostat kanserinde halen devam etmekte olan bir tedavi protokolünün preliminary raporudur.

SUMMARY

14 patients with stage D2 prostatic cancer were treated with flutamide + orchiectomy and cyproterone acetate (n=8 and 6 respectively). 3/8 in group one, 2/6 in group two had objective responses while all the rest had subjective responses. During the short follow-up period (6-9 months) none had progression.

This is the preliminary report of an on-going treatment protocole on stage D2 prostate cancer.

GİRİŞ

Huggins'in 1941'de hayvanlarda kastrasyon sonrasında prostat dokusunun atrofiye olduğunu ve işlevini yitirdiğini göstermesinden sonra, prostat kanserinin tedavisinde hormonal yaklaşım devreye girmesine rağmen, geçen 50 yıl içinde en etkin hormonal tedavi şeklinin arayışı sürmektedir^(1, 2). Bu konuda araştırmacılar arasında henüz ortak bir görüşe varılamamış olmasına karşın, birkaç noktada fikir birliği sağlanmıştır:

1) Tüm hormonal tedavi yöntemlerinin amacı, vücuttaki androjen düzeyini kastrasyon seviyesine indirmektir, 2) Tedavinin amaçlarından biri, metastatik durumlarda palyasyon sağlamaktır, 3) Hormonal tedavinin sürviyi arttırıp arttırmadığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, nesnel yanıt alınan ve hastalığın ilerlemesinin yavaşlatıldığı olgular vardır, 4) Herhangi bir hormonal tedavinin bir diğerine üstünlüğü kesin olarak kanıtlanmamıştır, 5) Herhangi bir hormonal tedavinin sonucu değerlendirilirken terapötik etkinliğin yanı sıra ilacın yan etkilerinin, tolerabilitesinin ve ekonomik özelliklerinin gözönüne alınması gerekmektedir. Nihayet son olarak, prostat kanseri olgularında tedaviden alınan sonuçların değerlendirilmelerini standardize etme çalışmalarının sürdüğünü belirtmek gerekir⁽³⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ekim 1989'dan itibaren evre D2 prostat kanseri olgularında flutamide + orchiektomi ile cyproterone asetat (CPA) monoterapisi tedavilerinden alınan sonuçları nesnel yanıt, öznel yanıt, prostat spesifik antijeninde (PSA) normale inme, testosteron (T) düzeyindeki düşme açısından karşılaştıran bir çalışma yapmaktayız.

Çalışma protokolümüz Tablo I'de gösterilmiştir. Protokole göre evre D2 prostat kanseri ol-

Tablo I: Çalışma protokolü. Çalışmanın bitim noktası, hastalığın progresif karakter kazanmasıdır.

Biyopsi (+)	R	Flutamide 250 mg. x 3/gün
Kemik sint. (+)	A	- Cer. kast.
PSA ↑	N	
TAP N ↑	D	
PAP N ↑	O	CPA 250 mg. amp.x1/hafta
	M	

duğu saptanan olgulara birinci grupta orchiektomi sonrası flutamide 250 mg.x3/gün verilecek, ikinci gruptaki hastalara ise cerrahi kastasyon yapılmaksızın cyproterone asetat 250 mg.amp.x1/hafta uygulanacaktır. Hastaların tabiki ilk ay için her hafta serum T değerinin, ilk 12 ay için ayda bir PSA, TAP, PAP ve üç ayda bir kemik sintigrafisi ile yapılmaktadır. Bunun yanı sıra, üç ayda bir serum multipl analiz ile ilaçların kemik iliği üzerindeki etkileri ve hepatotoksisiteleri takip edilmektedir. Çalışmaya alınma kriterleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Çalışmaya alınma kriterleri

Histolojik olarak belirlenmiş prostat Ca.
Evre D2

Daha önceden tedavi görmemiş olmak

WHO performans statüsü 0-2

Beklenen yaşam süresinin 2 aydan fazla olması

Başka bir malignite olmaması

Çalışma grubumuzun bu aşamada ufak olması nedeniyle, tedaviden alınan yanıtın değerlendirilmesinde NPCTG (National Prostatic Cancer Treatment Group) kriterlerinin alınması yerine, değerlendirme nesnel ve öznel yanıt olarak yapılmıştır. Nesnel yanıt kriterleri aşağıdaki gibidir⁽⁴⁾:

- 1- TAP ve PSA'nın normale inmesi
- 2- Kemik metastazlarının sayısında azalma
- 3- Performans statüsünde düzelme
- 4- Yumuşak dokudaki yayılma bağlı hidronefroza % 50'ye varan gerileme.

Öznel yanıt ise hastanın kemik ağrılarının geçmesi ve kendi tanımına göre performans statüsünde düzelme olarak alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların en genci 52, en yaşlısı 91 yaşında olmak üzere ortalama yaş 68 idi. Her iki gruptaki hastaların tedavi öncesi TAP, PAP düzeyleri ve tedaviden alınan yanıtlar Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Tedavi öncesi TAP, PAP düzeyleri ve alınan yanıtlar. ($X^2 = 0.025$, s.d. = 1, $p > 0.50$)

Hasta	TAP	PAP	Hidronefroz	Tedavi	Yanıt
1.A.U.	N	N	(—)	Flu.	Öznel
2.F.K.	N	N	(—)	Flu.	Öznel
3.H.T.	↑	↑	(—)	Flu.	Nesnel
4.H.Y.	N	N	(—)	Flu.	Öznel
5.H.İ.	N	N	(—)	Flu.	Nesnel
6.N.B.	N	N	(—)	Flu.	Öznel
7.O.Z.	↑	N		Flu.	Öznel
8.S.Ö.	↑	↑		Flu.	Nesnel
9.İ.Ö.	N	N	(—)	CPA	Öznel
10.M.M.	↑	↑	(—)	CPA	Öznel
11.O.R.	N	N	(—)	CPA	Nesnel
12.M.C.	↑	↑	(—)	CPA	Nesnel
13.İ.A.	↑	↑	(—)	CPA	Öznel
14.S.O.	↑	↑	(—)	CPA	Öznel

rilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi, flutamide grubunda 3/8, CPA grubunda 2/6 hastada nesnel, diğer tüm hastalardan öznel yanıt alınmıştır ki, bu da p değeri açısından gerek iki tedavi grubu gerekse alınan nesnel ve öznel yanıtlar açısından anlamlılık taşımamaktadır.

Her iki grupta da serum T düzeyi 2-4. haftalar arasında kastrasyon düzeyine inerek takip süresince bu seviyede kaldı. Tedavinin ilk iki haftasında T düzeyinde herhangi bir yükselme saptanmadı. PSA düzeyi ise birinci ay itibarıyla düşmeye başladı ve flutamide grubunda 5. ay itibarıyla bir plato yapmasına karşın, çekilen kemik sintigrafilerinde yeni osteoblastik lezyonlara rastlanılmadı.

Tablo IV'de her iki grupta belirlenen yan etkiler görülmektedir. Flutamide grubunda 2 has-

Tablo IV: Antiandrojen tedavisinde görülen yan etkiler.

	Flutamide	CPA
Jinekomasti	5	2
Libido kaybı	2	2
Empotans	1	—
Gİ yakınma	2	—

tada saptanan gastrointestinal yakınmalar için antiasit kullanımı gerekmiş, ancak her iki grupta da yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Hastaların takip süreleri 6-9 ay arasında olup ortalama 7.4 aydır.

İRDELEME

Evre D2 prostat kanseri olgularında endokrin tedavinin hastanın yaşam süresini uzattığı, hastalığın progressif karakter kazanmasını geciktirdiği ve hastaların performans statüsünü olumlu yönde etkilediği ortaya çıktıktan sonra esas ilgi noktasını, hangi yöntemin tam ve tedavinin başlangıcı ile progresyon arasındaki süreyi uzattığı ve daha az yan etkiye yol açtığı konusundaki araştırmalar oluşturmuştur.

Şüphesiz ki, vücuttaki androjeni ortadan kaldırmamanın en eski ve günümüz koşullarında en

ekonomik yöntemi orchiektomidir. Hastaların hemen hepsi tarafından iyi tolere edilmesi, lokal anestezi ile de yapılabilmesi, yan etkilerin az olması bu tedavi şeklinin olumlu yönleridir. Öte yandan, salt orchiektomi ile adrenal kaynaklı androjenlerin ortadan kalkmaması ve sadece bu yöneme bağlı kalındığı takdirde, hastalığın progressif karakter kazanmasına kadar geçen sürenin, orchiektomiye ilaveten kullanıldığı zaman elde edilen sürvi eğrilerine göre daha düşük olması, diğer endokrin tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yol açmıştır (5,6).

VACURG grubunun yaptığı çalışmalarda östrojen tedavisinin değişik dozları denenmiş ve etkin olan minimal dozun 1 mg. olarak belirlenmesine karşın, kardiovasküler ve hepatotoksik yan etkilerin fazla olması, buna ilaveten hastalarda empotans, libido kaybı, jinekomasti, sıcak basması gibi öznel yakınmaların da olması zaman içinde bu endokrin tedavi yöntemine karşı seçenekler aranmasına yol açmıştır (7, 8, 9, 10).

Son 10 yılın seçkin tedavisi ise LH-RH analogları, saf antiandrojenler ve bunların monoterapi halinde veya birlikte kullanımınıdır.

LH-RH analogları kullanıldığında tedavinin ilk 7 - 15. günlerinde serum T düzeyinde geçici bir yükselme ve buna bağlı olarak bazen tümörde alevlenme (flare fenomen) görülür (11). Wanderoth ve arkadaşlarının 5'inci evre D2 olmak üzere 12 hasta üzerinde buserelin ile yaptıkları çalışmada ilk iki hafta içinde serum T düzeyinin normalin %30 fazlasına yükseldiği, daha sonra kastrasyon seviyesine indiği ve ilk ay itibarıyla kemik metastazı olan 5 hastada semptomatik iyileşme olduğu bildirilmiştir (12). Soloway ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında ise NPCTG kriterlerine göre 24 hastanın % 54'ünde kısmi yanıt alınmış, % 38'inde hastalık stabil hale gelmiştir (13). Uzun süre etkili depo LH-RH analogu ile yapılan bir çalışmada daha önceden tedavi görmeyen olguların % 72'sinde nesnel yanıt alındığı ve orşiektominin en ideal tedavi şekli olmasının yanı sıra, LH-RH analogları ile birlikte antiandrojenlerin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (14). Yine uzun süre etkili LH-RH analogu ile yapılan bir başka çalışmada 31 hastadan 23'ünde ilk üç ayda nesnel regresyon saptanmasına karşın 12. ayda bu rakam 18'e düşmüştür. Bu çalışmadaki hastaların 5'inde LH-RH analo-

gunun flare fenomenini yenmek için tedaviye CPA ilave edilmiştir (15).

Saf antiandrojenlerin etki mekanizması, T/DHT ile prostat hücrelerine bağlanmada yarışa girerek steroid reseptör iletimini bozmak ve androjenlerin biyolojik etkilerini ortadan kaldırmaktır (16, 17). Diğer endokrin tedavilere üstünlükleri, adrenal kaynaklı androjenleri de bloke etmeleridir.

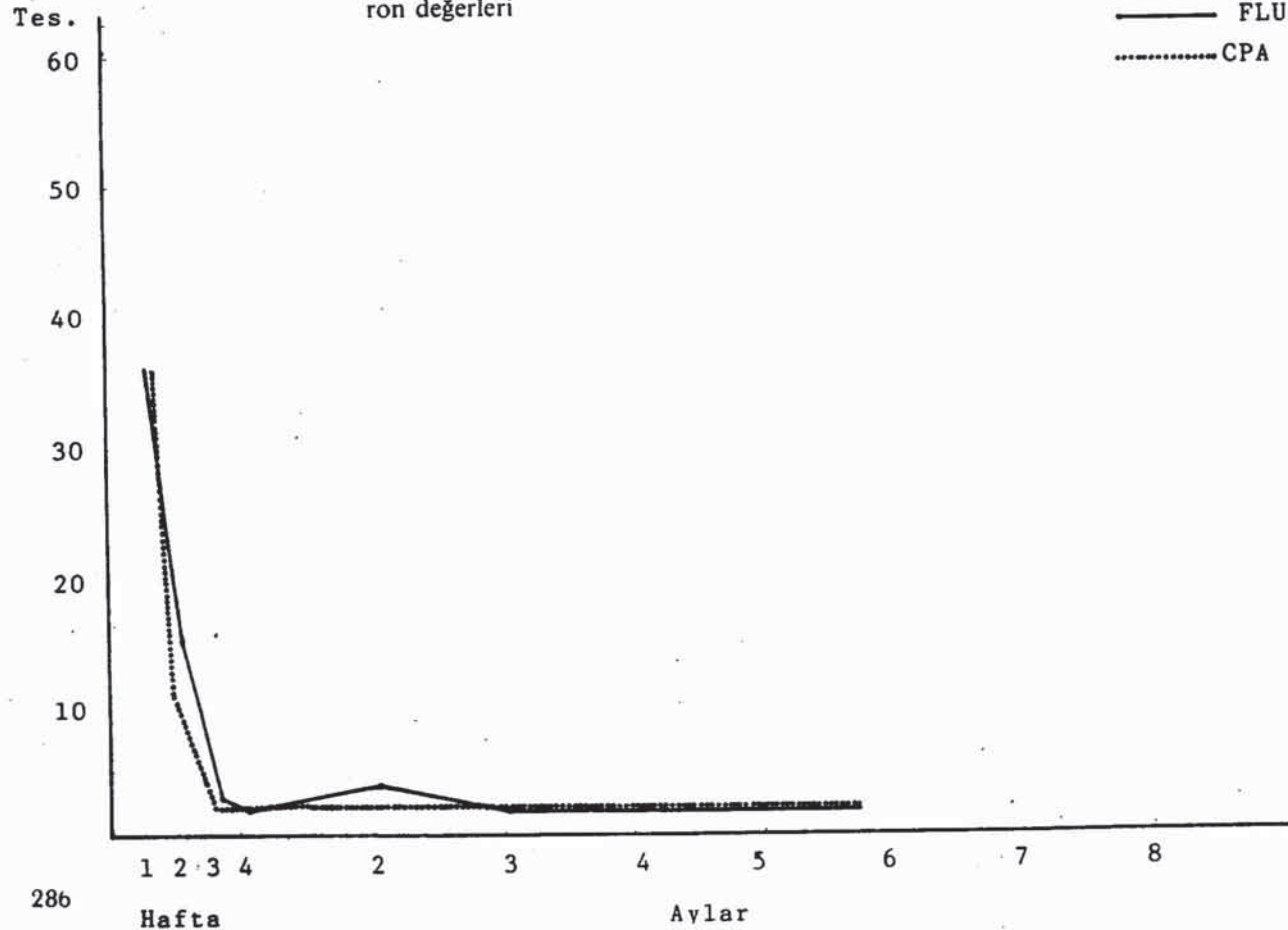
Yapılan değişik çalışmalarda, antiandrojenlerin medikal veya cerrahi kastrasyon ile birlikte % 90 - 95 oranında nesnel yanıt sağladıkları, sadece LH-RH analogu kullanımına kıyasla sürviyi istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde uzattıkları, ölüm oranının ise bu grup hastalarda 2 misli daha az olduğu gösterilmiştir (18, 19)

Çalışmamızda gerek flutamide, gerekse CPA grubunda tedaviden alınan nesnel ve öznel yanıt açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Şekil 1'de de görüldüğü gibi, T düzeyi 2. hafta itibarıyla kastrasyon düzeyine indi ve takip süresince bu seviyede kaldı.

Yan etkiler açısından ele alındığında her iki grupta, diğer endokrin tedavi yöntemlerinde rastlanılan flare fenomen, kardiyovasküler komplikasyonlar hepatotoksisite gibi etkilere rastlanılmadı. Ortaya çıkan yan etkilerden sadece flutamide grubundaki 2 hastada gastrointestinal yakınmalar için anti-asit kullanımı gerekti, ancak yan etkiler nedeni ile hiçbir hasta tedaviyi bırakmadı.

Olgu grubumuzun ufak olmasına ve takip süremizin henüz kısa olmasına karşın, ilginç olan tüm hastalarda nesnel veya öznel yanıt alınmış olması ve bu aşamada hiçbir hastada progresyon saptanmamış olmasıdır. Her ne kadar kesin sonuçlara varmak için takip süremizin daha uzun olması gerektiği muhakkak ise de, diğer araştırmacıların da bulgularının ışığında, antiandrojenlerin prostat kanser dokusunda adrenal kaynaklı androjenlerin etkilerini azaltıp, aksi takdirde medikal veya cerrahi kastrasyondan sonra büyüme devam edecek olan tümörleri geriletmesine ve prostat kanserinin günümüz tedavisinde seçkin bir yeri olduğuna inanmaktayız.

Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası serum testosteron değerleri



KAYNAKLAR

1. **Huggins, C., Hodges, C.:** Studies on prostatic cancer 1. *Cancer Res*, 1:293, 1941.
2. **Pavone-Macaluso, M.:** Carcinoma of the prostate: Metastatic disease in Smith PH (ed): Combination therapy in urological malignancy London Springer Verlag 5:143-172, 1989
3. **Smith, J., Scott, W., Gibbons, R., Johnson, D., Prout G. ve ark.:** Chemotherapy protocols of the national prostatic cancer project *Cancer* 54:1937,1980
4. **Prout, G., Keating, M., Griffin, P., Schiff, S.:** Long term experience with flutamide in patients with prostatic carcinoma *Urology* 34:37,1989
5. **Flocks, R.:** The treatment of stage C prostatic cancer with special reference to combined surgical and radiation therapy *J. Urol.* 109:461, 1973.
6. **Tomic, R.:** Some effects of orchiectomy, oestrogen treatment and radiation therapy in patients with prostatic carcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.: Suppl*, 77,1983
7. **VACURG:** Treatment and survival of patients with cancer of the prostate *Surg. Gynaec. Obst.* 84:1011, 1967
8. **VACURG:** Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons. *J. Urol.* 98:516, 1967.
9. **Byar C.:** The VACURG studies of cancer of the prostate *Cancer* 32:1126,1973
10. **Byar C., Corle, D.:** Hormone therapy for prostate cancer: Results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group Studies *NCI Monogr.* 7:165, 1988
11. **Debruyne, F., Denis-L., Lunglemayer, G., Mahler, C. ve ark:** Long term therapy with a depot luteinizing hormone releasing hormone analogue (Zoladex) in patients with advanced prostatic carcinoma *J. Urol.* 140:775, 1988
12. **Wenderoth, U., Jacobi, G.:** Gonadotropin releasing hormone analogues for palliation of carcinoma of the prostate *World J. Urol.* 1: 40,1983
13. **Soloway M., Presant, C., Klioze, S., Mendez, R. ve ark:** Buserelin as primary therapy in advanced prostatic carcinoma *Proc. Am. Soc. Clinical. Onc.* 3:157,1984
14. **Crawford, E., Davis, M.:** Luteinizing hormone releasing hormone analogues in the treatment of prostate cancer *Cancer Treat. Res.* 39:25,1988
15. **Hjertberg, H., Varenhorst, E., Svensson, M., ve ark:** Treatment of prostate cancer by monthly injections of an LH-RH analogue depot *Acta.Oncol.* 27:361, 1988.
16. **deVoogt, H., Soloway, M.:** Prostate cancer: Emphasis on new treatment modalities, s.51,1985
17. **Sogani, P. Whitmore, W., Jr.:** Flutamide and other antiandrogens in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer Treat. Res.* 39:131,1988
18. **Labrie, F., Dupont, A., Cusan, L. ve ark:** Combination therapy with castration and flutamiude: today's treatment of choice for prostate cancer *J. Steroid. Biochem.* 33:817,1989
19. **Crawford, E., Eisenberger, M., McLeod, D.:** A controlled trial of leuprolidewith and without flutamide in prostatic carcinoma *N.Eng.J.Med.* 321:419,1989