TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ, Cilt:16, Sayı:4, 457-459. 1990

PROSTAT KANSERİNDE BUSERELİN TEDAVİSİ

BUSERELIN TREATMENT IN PROSTATIC CARCINOMA

ALKİBAY, T., TOKUÇOĞLU, H., KARAOĞLAN, Ü., BOZKIRLI, İ., DEMİREL, F.

Gazi Üniversetesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

C ve D evresinde 16 prostat kanserli vakanın tedavisinde Buserelin kullanılmıştır. Tedavi sonrası 7 (% 43,75) vakada parsiyel iyileşme oluşurken, 6 (% 37,50) vakada hastalık stabilize olmuş, 2 vakada (% 12,50) ise progresyon olmuştur. 1 (% 6,25) vaka tedaviye başlandıktan 3 gün sonra myokard infarktüsü nedeniyle kaybedilmiştir. Rölaps 2 (% 12,50) vakada 24. ve 30. aylarda ortaya çıkmıştır.

SUMMARY

16 cases with advanced prostatic carcinoma were treated with LH, RH analoque Buserelin. 7 (% 43,75 %) patients experienced partial response while stable disease and progression were seen in 6 (37,50 %) and 2 (12,50 %) patients respectively. 1 (6,25 %) patient died becasue of myocardial infarction on the 3. day of the therapy. Relapses were seen at 24. and 30. months in 2 (12,50 %) patients.

GİRİŞ

Prostat kanseri 55 yaş üzerindeki erkeklerde ölüme neden olan malignansilerin içinde ilk sıralarda yer almaktadır (1, 2). Vakaların çoğunda ilk tanı konulduğu zaman metastazlar bulunmaktadır (3). Özellikle periodik sağlık kontrollerinin gözardı edildiği ülkemizde prostat kanseri tanısı alan vakaların büyük bir bölümü C ve D evresinde karşımıza çıkmaktadır. Bir kısım vakalar ise benign prostat hiperplazisi nedeniyle ameliyat olmakta ve patolojik inceleme sonucu bu vakalarda insidental prostatik karsinoma saptanmaktadır. Bunların dışında A ve B evrelerinde tanısı konan ve radikal cerrahi uygulanan vaka sayısı ülkemizde oldukça azdır. Bu nedenlerle vakaların hemen hemen tümünde androjen düzeyini düşürmeye yönelik tedaviler uygulanmaktadır.

Huggins ve Hodges tarafından prostat kanserinde androjenlerin rolü gösterildiğinden beri (4), testiküler androjenlerin inhibisyon ve/veya nötralizasyonuna yönelik tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Orşiektomi (total veya subkapsüler) testosteron düzeylerini düşürmek için basit ve efektif bir yaklaşımdır. Ancak zaman zaman hastalar tarafından olumsuz karşılanmakta ve reddedilmektedir. Orşiektomiye alternatif olarak kullanılan dietilstilbesterol (DES) ise feminizasyona, sıvı retansiyonuna, kardiovasküler ve tromboembolik önemli komplikasyonlara neden olarak ölüme yol açabilmektedir (5). Bir başka alternatif olan LH, RH analogları ise kastrasyona eşdeğer testosteron düşüşleri sağlayabilmektedir. Ayrıca LH, RH analoglarının günümüze kadar saptanabilmiş ciddi yan etkileri yoktur ve kullanımları son derece kolaydır.

1985 yılından beri LH, RH analoğu ile tedavi edilen vakaları içereren bu retrospektif analizde tedaviye cevap, remisyon ve rölaps oranları ile süreleri değerlendirilmiş ve tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

1985-1989 yılları arasında izlenen 30 prostat kanserli vakadan 16'sının tedavisinde LH-RH analoğu Buserelin (HOE 766) kullanılmıştır.

Vakaların yaşları 50-89 arasında değişmekte ve grubun yaş ortalaması 65.53 olarak bulunmuştur. Hastaların 4'ü (% 25) C1, 30u (% 18.75) C2, 2'si (% 12.5) D1, 7'si (% 43.75) D2 evresi olarak değerlendirilmiştir. Tanı ve tedavi evreleme, öykü, fizik muayene, İVP, transrektal ultrasonografi, komputerize tomografi, kemik sintigrafisi, prostatik asid fosfataz, prostat spesifik antijen ve alkalen fosfataz düzeyleri ile transüretral rezeksiyon ve patolojik inceleme sonuçlarından faydalanılmıştır. Buserelin tedavisi başlanan vakalarda serum FSH, LH, testosteron, prolaktin düzeyleri

tedavi öncesi saptanmış, testosteron düzeyi tedaviye başlandıktan sonra ilk ay her hafta, daha sonra ise ayda bir kez saptanmıştır. Son 3 ayda bir kez ise FSH, LH ve prolaktin düzeyleri yeniden çalışılmıştır.

Buserelin ilk 7 gün günde 3 kez 500 gr. subkutan olarak verilmiştir. Daha sonra ise günde 3 kez 400 gr. intranasal olarak kullanılmıştır. Son 3 vakada Buserelin ile birlikte ilk 1 ay 14 günde bir 300 mg. cyproterone acetat, testosteron yükselmesini engellemek için intramusküler olarak ayrıca kullanılmıştır.

Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde "EORTC tedaviye cevap kriterleri" kullanılmıştır.

Vakaların takip süreleri 12 ay ile 38 ay arasında değişmekte olup ortalama 19.26 aydır.

BULGULAR

Tedavi sonrası 7 (% 43.75) vakada parsiyel iyileşme oluşurken, 6 (% 27.50) vakada hastalık stabilize olmuş, 2 (% 12.50) vakada ise progresyon oluşmuştur. 1 (% 6.25) vakada ise Buserelin ve siproteron asetat tedavisine başlandıktan 3 gün sonra myokard infartüsü nedeniyle eksitus oluşmuştur (Tablo I).

Antiandrojen + Buserelin kombinasyonunun kullanıldığı vakalarda alevlenme olarak nitelendirilebilecek klinik semptomlarda artma gözlenmemiştir. Tek başına Buserelin başlanan vakalardan D2 evresinde olan bir vakada ise tedaviye başlandıktan sonra ilk 2 hafta içinde kemik ağrılarında artma gözlenmiş, sonra düzelmiştir.

Rölaps bulguları 2 (% 12.5) vakada 24. ve 30 ayda saptanmıştır. Bu vakalarda rölaps saptandığında testosteron düzeylerinin düşük olarak devam ettiği gözlenmiştir.

Buserelin kullanımına bağlı olarak 1 (% 6.25) vakada nazal irritasyon, 2 (% 12.5) vakada başağrısı, 13 (% 81.25) vakada sıcak basmaları ve tümünde libido kaybı ile empotans oluşmuştur.

TARTIŞMA

Bir LH-RH analoğu olan Buserelin'in etkisi kimyasal kastrasyon sağlaması ile oluşur. Günümüze kadar yapılan klinik çalışma ve araştırmaların çoğunluğu LH-RH analogları ile tedavinin, klasik DES tedavisine hastalığın durdurulması ve tedavisi yönünden bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir (5, 6). Her iki tedavide de remisyon ve remisyon süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (5, 6). Ancak LH-RH analogları ile tedavinin DES tedavisine üstünlüğü toksik yan etkilerine bağlı olarak, ödem, sıvı retansiyonu, myokard infartüsü, hipertansiyon, tromboembolik ve serebrovasküler komplikasyonlar ortaya çıkabilir (5, 6). Ayrıca jinekomasti, immün cevap mekanizmalarında bozukluk ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda hepatik toksisite bildirilmiştir (5, 6).

Bir başka alternatifi olan steroidal (megestrol acetate ve cyproterone acetate) ve non-steroidal (flutamide) antiandrogenlerin ve klasik DES tedavisine eşit etki gösterdikleri, DES'e nazaran daha az olmakla birlikte kardiovasküler toksisite riski bunlarda da mevcuttur (5).

Tablo I: Buserelin Tedavisi Sonuçları

		EVRE			
Tedaviye cevap	**Hasta sayısı (%)**	**C1(%)**	**C2(%)**	**D1(%)**	**D2(%)**
Komplet	-	-	-	-	-
Parsiyel	7 (43.75)	3(18.75)	1 (6.25)	2 (12.5)	1 (6.25)
Stabil	6 (37.5)	-	2 (12.5)	-	4 (25)
Progresyon	2 (12.5)	1(6.25)	-	-	1 (6.25)
Exitus	1 (6.25)	-	-	-	1 (6.25)
	16 (100)	**4 (25)**	**3 (18.75)**	**2(12.5)**	**7 (43.75)**

LH-RH analogları ile yan etkiler minimal düzeyde görülmektedir. Bu sık görülen yan etki ise sıcak basmalarıdır (5). Kardiovasküler komplikasyonlara yapılan çalışmalarda ya hiç rastlanılmamış ya da nadiren ortaya çıktığı bildirilmiştir (2). Benzer olarak bizim çalışmamızda da sıcak basmalarına (% 81-25 oranında) çok sık rastlanılmıştır. Myokard infarktüsü sonucu tedavinin ilk günlerinde gözlenen bir eksitus vakası ise muhtemelen ilaç kullanımı ile bağlantılı değildir.

Bu küçük çalışma grubunda % 43.75 parsiyel cevap ve % 37.50 stabil hastalık oranları ile toplam % 81.25 oranında palyasyon başlangıçta sağlanmıştır. Nüksler 2 ve 3. senede ortaya çıkmıştır. Günümüze kadar prostat kanserinde kullanılan tüm hormonal tedavi yöntemlerinde yaklaşık 2. yıl sonunda çoğunlukla nüks ortaya çıkmaktadır. Bu durum tümörde mutant endokrin resistan klonların ortaya çıkması veya önceden mevcut endokrin rezistan klonların artışına bağlanmaktadır (5).

Androjenlerin inhibisyonu veya nötralizasyonuna yönelik tüm tedavilerin sonuçları birbirine üstün olmadığına göre, kanımızca komplikasyon ve yan etki oranı daha düşük olan LH-RH analoglarının veya bunların antiandrojenlerle kombinasyonlarının tercih edilmeleri daha uygun olacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Mettlin, C., Natajaran, J.:** Epidemiologic observation from the American college of surgeon's survey on prostatic cancer. Prostate, 3:323-326, 1983.
2. **Presant, CA., Soloway, SM., Kliose, S.S. et al:** Buserelin treatment of advanced pdostatic carcinoma. Cancer, 59:1713-1716, 1987.
3. **Koutsilieeris, M., Tolis, G.:** Gonadotropin releasing hormone agonistic analogues in the treatment of advanced prostatic carcinoma. Prostate, 4:569-576, 1983.
4. **Huggins, C., Hodges, C.V.:** Studies of prostatic cancer: I. Effects of castration, estrogen anhd androgen infectictions on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1:239-297, 1941.
5. **Eisenberger, M.A., O'Dwyer P.J., Friedmen, M.A.:** Gonadotropin hormone-releasing hormone analoque: A new therapetic approocn for prostatic carcinoma J.Clin.Oncol. 3:414-424, 1986.
6. Veterans administration cooperative urological research group: Carcinoma of the prostate: treatment comparison S.J., Urol 98:516-521, 1967.
7. The lenprolide study group: Leuprolide versus DES for metastatic prostat cancer. N Eng Med J., 311:1281-1286, 1984.
8. **Geller, J., Albert, J. Yen S:** Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. Urology. 12:537-541, 1978.
9. **Bracc, U.:** Antiandrogens in the treatment of prostatic cancer. Eur Urol, 5:303-306, 1979.