

HORMONA REZİSTANS PROSTAT KANSERİNDE SİSTEMİK EPİRUBİSİN TEDAVİSİ

SYSTEMIC EPIRUBICIN THERAPY AT HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CANCER

YİĞİTBAŞI, O., İMAMOĞLU, A., YALÇINKAYA, F., ÖZOK, U., ERSOY, H., ERDEMLİ, S.

ÖZET

Anti-androjen tedaviden sonra progresyon gösteren 25 prostat kanserli hastaya haftada bir defa 30 mg/m² olarak 8 hafta süreyle sistemik epirubisin tedavisi uygulandı. Hastaların %88 inde tedaviden sonraki ilk 3 ayda subjektif düzelmeler oldu, ağrı ($p<0,001$) ve performans ($0,5>p<0,2$) skorları düzeldi. 3 Hastada karaciğer metastazı azaldı, 2 hastadaki lenfadenopatiye bağlı ödemler kayboldu. Ancak 3. aydan itibaren ağrı ve performans skorları tedricen artmaya başladı. Ortalama yaşam süresi 9.1 ay olarak tespit edildi. Hiçbir hastada tedaviyi bıraktıracak şiddette hematolojik ve kardiyolojik komplikasyon görülmedi. Hormona rezistans prostat kanserli (HRPK) hastalarda sistemik epirubisin tedavisiyle kısa süreli de olsa subjektif cevabın sağlanabildiği gösterildi.

SUMMARY

We have applied systemic chemotherapy 25 patient who were prostatic cancer after anti-androgen therapy epirubicin (30 mg/m²) was given intravenously once a week and continued this treatment 8 weeks. We have seen subjective improvement on 22 patient (88 %) after 3 months initially. The pain and performance scores have improved ($p<0.001$ for pain; $0.5<p<0.2$ for performance).

The liver metastase has declined on 3 patients. Edema because of lymphadenopathy was disappeared after 3 months had finished, the pain and performance scores began to increase, the mean survey was ascertained as 9.1 months. No patient have seen hematologic and cardiologic complications that were severe to stop the treatment. In this report, we found that obtained subjective improvement in hormone-resistant prostatic cancer when applied systemic epirubicin therapy.

GİRİŞ

Hormona rezistans prostat kanserli hastalarda değişik sitostatik tedavi protokolleri denenmesine rağmen etkin bir başarı sağlanamamıştır (1,2). Ayrıca tek veya kombine ilaç tedavilerinin

den hangisinin üstün olduğu da belirlenememiştir (2). Zaten Memorial Sloan Kattering Cancer Center'ın belirttiği gibi kemoterapi uygulaması ile de ortalama yaşam süresi 7 aydır (3).

En çok kullanılan ilaçlar doksorubisin, epiru-

ANAHTAR KELİMELER: Epirubisin, hormonarezistans prostat kanseri, prostat kanseri.

KEY WORDS: Epirubicin, hormonorefractory prostatic neoplasm, prostate carcinoma.

bisin, siklofosamid, 5-florourasil, cis-platinyum, vinblastin ve estramustin fosfatti. Yagoda 1993 yayınında değişik kemoterapötik ilaçların %8.7 objektif yanıt verdiğini belirtmiştir (5).

Sitostatik ilaçlar arasında epirubisin; kardiyo-toksik etkisinin doksorubisine göre daha az olması nedeni ile tercih edilmektedir (1). Kesin bir tedavi şeması belirlenemediği gibi bildirilen objektif ve subjektif cevaplarında birbiri ile çelişkili olduğu gözlenmektedir.

Biz bu yazımızda hormona rezistans prostat kanserli hastalarda epirubisin tedavisi uygulayarak ilacın subjektif iyileşme üzerine etkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

1992-1995 yılları arasında hormona rezistans olarak kabul edilen 25 prostat kanserli hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 52-81 arasındaydı ve hepsine daha önce kliniğimizde bilateral orşiektomi yapılmıştı. 15 hastaya siproteron asetat, 10 hastaya da flutamid ile total androjen blokajı uygulanmıştı. Ortalama relaps süresi 1.4 yıldır.

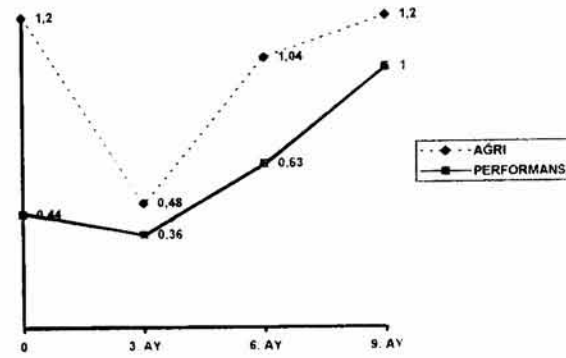
WHO kriterlerine göre ağrı skoru 3, performans skoru 2'nin üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların ortalama performans skoru 0.44, ortalama ağrı skoru ise 1.2 olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara tedavi öncesi rutin kan tetkikleri, ultrasonografi, akciğer grafisi, EKG, kanda PSA, asit fosfataz, prostatik asit fosfataz ve alkalen fosfataz ölçümü yaptırıldı. Tedavide epirubisin 30 mg/m² dozunda kullanıldı. 8 hafta süreyle haftada bir defa intravenöz olarak verildi. Hastalar 4-24 ay arasında takip edildi. Bulgular "t" testi ile değerlendirildi.

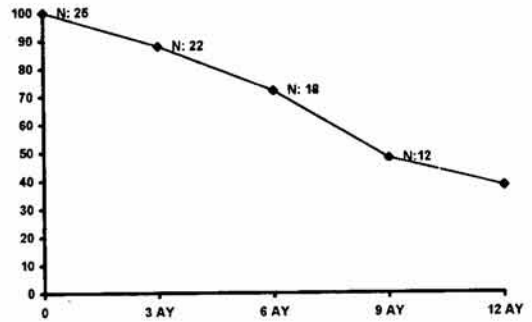
BULGULAR

Sistemik kemoterapi yapılan 25 hastadan 3'ü ilk 3 ay içinde ex oldu. Geriye kalan 22 hastanın ağrı ve performans skorları düzeldi (%88). Tedavi öncesi ortalama 1.2 olan ağrı skoru 0.48'e ($p<0.001$), performans skoru ise 0.44'ten 0.36 ya düştü ($0.5<p<0.2$). Dolayısı ile hastaların subjektif şikayetlerinde anlamlı bir düzelme görülmüştür (Şekil-1).

Hastaların 3-6 aylık kontrollerinde ağrı ve performans skorlarının tedricen arttığı gözlemlendi.



Şekil I: Hastaların ağrı ve performans ortalamalarının aylara göre dağılımı.



Şekil II: Tedavi sonrası 25 hastanın yaşam süreleri (N: takipteki yaşayan hasta sayısı).

Bu arada 4 hastamız ex oldu. Ağrı skoru 1.04, performans skoru ise 0.63 olarak değerlendirildi.

6-9 aylık takipteki 18 hastanın 6'sı daha ex oldu ve ağrı skoru 1.2, performans skoru 1'e yükseldi.

4-24 ay süresince takip edilen hastalardan sadece 5 tanesi hayatta olup bunların takip süreleri ortalama 6 aydır. Diğer hastaların ortalama yaşam süreleri 9.1 ay olarak değerlendirildi (Şekil-2).

Subjektif iyileşmenin yanında karaciğerde metastazı olan 3 hastada 2. ay kontrollerinde metastazların gerilediği gözlemlendi ancak bu hastalar 3. ve 7. aylarında ex oldular. Lenfadenopatisi olan 2 hastada kemoterapi sonrası bacak ödemleri tamamen kayboldu. Ancak bu iki hastada 9. aydan sonra bacak ödemlerinin tekrar başladığı gözlemlendi.

Hiçbir hastada tedaviyi bıraktıracak şiddette yan etkiler gözlemlenmedi. 4 hastada tedaviye 1-3 hafta ara verilecek şekilde trombositopeni gözlemlendi. 2. hastada lökopeni görüldüyse de 1 haftalık aradan sonra tekrar tedaviye başlandı.

Tablo I: Hastaların özellikleri.

Yaş.....	52-81
<i>Daha önceki tedaviler</i>	
Orşiektomi+Androcur.....	15
Orşiektomi+Flutamid.....	10
Relaps süresi.....	1.4 yıl
Başlangıç performans skoru.....	0.44
Başlangıç ağrı skoru.....	1.20
Takip süresi.....	4-24 ay

Bir hastada ise parmaklarda ileri derecede pigmentasyon gözlemlendi ve bunlar 3 ay kadar devam etti.

Tedavi sırasında anti-emetik verecek düzeyde bulantı ve kusma görülmedi. Hiçbir hastamızda subjektif ve objektif kalp problemleri gözlenmedi.

TARTIŞMA

Hormona rezistans prostat kanserli hastalarda sistemik kemoterapinin etkinliği ile objektif tümör regresyonunun sadece %2 olduğu belirtilmiştir. Estramustin fosfat + vinblastin kombinasyonu ile stabil durum dahil olmak üzere %20-25 cevap alınabilmektedir (2).

Torti 1983 (6) yayınında epirubisin ile %16 objektif düzelme, %84 subjektif düzelme olduğu bildirmişse de Fossa 1987'de (7) subjektif yanıt alamadığını belirtmiştir. EORTC faz-2 çalışmasında Jones (8) epirubisin ile %12 parsiyel yanıt aldığını açıklamıştır.

Hastalarda objektif yanıtı belirlemede birçok güçlükler olduğu için çalışmamızda subjektif cevap kriterleri göz önüne alınmıştır. Kendi çalışmamızda ilk 3 ayda %88'lik subjektif düzelme olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar literatürle uyumludur (4). Ancak subjektif düzelme 3 aydan sonra tedricen azalmaktadır. Dolayısı ile ortalama cevap süresi 3 ay olan bu tedavi ile 9.1 aylık ortalama yaşam süresi tesbit edilmiştir. Delaere 1992 (1) de yaptığı çalışmada aynı protokolle ortalama cevap süresinin 6 ay, ortalama yaşam süresinin de 9 ay olduğunu bildirmiştir.

Sistemik epirubisin tedavisinde haftalık-aylık tedavi protokolleri ile etkili doz şeması kesin olarak ortaya konulamamıştır. Ancak çalışmamızda görüldüğü gibi kemoterapi sırasında hastalarda subjektif düzelmenin hemen başlaması tedavinin

Tablo II: Sistemik epirubisin tedavisinin komplikasyonları.

Trombositopeni.....	4
Lökopeni.....	2
Pigmentasyon.....	1
Saç dökülmesi.....	12
Kardiyotoksik etki.....	F

sürekliliğini göstermektedir. Dolayısı ile kümülatif dozu aşmamak şartı ile süreklilik gösteren epirubisin tedavi protokolleri üzerinde çalışması gerektiği kanısındayız. Ayrıca epirubisin yan etkileri tolere edilebilir düzeyde olması hormona rezistans prostat kanserinin tedavisinde kullanılabilir bir ilaç olduğunu göstermektedir (1).

KAYNAKLAR

- 1) Delaere, K.P.J., Liefeld, H., Pevlen, F., Stapper, E.W., Smeets, J., and Wils, J.: Phase 2 study of epirubicin in advanced hormone-resistant prostatic carcinoma. Brit. J. Urol., 70, 641, 1992.
- 2) Seidman, A.D., Scher, H.I., Petrylak, D., Dars-haw, D.D. and Curley, T.: Estramustine and vinblastine: Use of prostate specific antigene as a clinical trial and point for hormone refractory prostatic cancer. J. Urol., 147, 931, 1992.
- 3) Petrylak, D., Scher, H.I., Li, Z., Curley, T., Gal-ler, N.L.: Prognostic factor for survival of patient treated with single agent chemotherapy for bidimensionally measurable hormone refractory metastatic prostatic cancer. Proc. Amer. Ass. Cancer, 31 (225): 1336 1990.
- 4) Çal, Ç., Özyurt, C., Günaydın, G., Nazlı, O., Erhan, Ö.: Hormon refrakter prostat kanserinde tedavi seçenekleri. Üroloji Bülteni, 6: 11, 1993.
- 5) Yagada, A., Petrylak, D.: Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistance prostat cancer, Cancer, 71: 1098, 1993.
- 6) Torti, F.M., Aston, D., Lum, B.: Weekly doxorubicin in endocrin refractory cancer of the prostate. J. Clin. Oncol., 1: 447, 1983.
- 7) Fosså, S.D., Urnes, T., Kaalhus, D.: Weekly low-dose adriamycin in hormone-resistance cancer of the prostate. Scand J. Urol. Nephrol, 21: 13, 1987.
- 8) Jones, W.E., Fossa, S.D., Bono, A.V.: European Organisation for Resourch and Treatment of Cancer (EORTC) phase 2 study of low-dose epirubicin in metastatic prostat cancer. Cancer Treat. Rep., 71: 13, 1987.