

HORMON-DİRENÇLİ İLERİ EVRE PROSTAT ADENOKARSİNOMU TEDAVİSİNDE ESTRAMUSTİN FOSFAT

ESTRAMUSTINE PHOSPHATE: FOR THE TREATMENT OF ADVANCED HORMONE-RESISTANT PROSTATE ADENOCARCINOMA

BAYKAL, M.*, ÇULHA, M.**, MUTLU, N.**, MERDER, E.*, ÖZEL, S.*, CANBAZOĞLU, N.*

ÖZET

İleri evre prostat adenokarsinomlu hastalarda, hormon tedavisinin etkisiz kaldığı durumlarda çeşitli tedavi seçenekleri araştırılmıştır. Estramustin fosfat, uzun yıllardan beri sitotoksik ve hormonal etkisinin birlikte oluşu dolayısıyla bu olgularda tek başına veya kombine edilerek denenmiştir.

Çalışmamızda, hormonal tedaviye dirençli hale gelen, D evresindeki 22 prostat adenokarsinomlu olguya 560 mg/gün Estramustin fosfat verildi. Olgular altı ay süresince serum PSA seviyeleri ile izlendi. Bir olguda yan etki nedeniyle, bir başkasında da ilk bir ay içerisinde ölçülen serum PSA seviyeleri yükseldiği için tedavi kesildi. Diğer yirmi olgu altı ay süresince tedavilerine devam ettiler. Dört olguda (% 18.1) altı ay sonrasında serum PSA seviyeleri normale döndü. Diğer onaltı olguda (% 72.7) PSA seviyeleri tedaviden evvel ölçülen değerine altına indi fakat normal seviyelere gelmedi. Tedavi sırasında ortaya çıkan gastroentestinal yan etkiler semptomatik tedavi ile giderildi.

Sonuç olarak, hormon tedavisine direnç gösteren prostat adenokarsinomunun tedavisinde, Estramustin fosfat'ın, kardiyovasküler ve gastroentestinal yan etkilerine tolere edebilen hasta gruplarında kısmen de olsa faydalı olacağını düşündük.

SUMMARY

Different medical treatment alternatives were investigated in patients with advanced hormone-resistant prostate cancer. Because of its hormonal and cytotoxic effects, Estramustine phosphate has been used for the treatment for a long time. It has been used solely or with other cytotoxic agents. We also treated twentytwo patients with hormone-resistant prostate cancer in D Stage with Estramustine phosphate, 560 mg daily. We followed up these patients with PSA levels during six months. We stopped the treatment in one patient because of gastroentestinal side effects and in the other due to rising PSA level. Other twenty patients continued the treatment during six months. PSA levels returned to normal in four patients (18.1 %) after six months, also decreased in sixteen patients (72,7 %) but did not return to normal. Side effects were disappeared with symptomatic treatment.

As a result, for the treatment of hormone-resistant prostate cancer Estramustine phosphate is partially effective in patients who can tolerate its cardiovascular and gastroentestinal side effects.

ANAHTAR KELİMELER: Prostat kanseri, Estramustin fosfat.

KEY WORDS: Prostate adenocarcinoma, Estramustine phosphate.

* Haseki Hastanesi Üroloji Kliniği

** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği

GİRİŞ

İleri evre prostat adenomarkionunun primer tedavisinde kullanılan hormon preparatlarının bir süre sonra etkilerini kaybedebileceği bildirilmiştir. Çünkü zamanla hormona dirençli kanser hücreleri çoğalır. Bu hücrelerin hastalığın ilk oluştuğu dönemde mi var olduğu, yoksa sonradan mutasyonla mı geliştiği bilinmemektedir (1).

Estradiol fosfat ile nitrojen mustard'ın bileşiminden elde edilmiş olan Estramustin fosfat 1966 senesinden beri ileri evre prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide hem östrojenik hem de sitotoksik etkilerden faydalanılmaktadır (2). Jönsson ve Högberg Estramustin fosfat'ı ilk defa metastaz yapmış prostat kanserinde kullanmışlardır (3).

Prostat kanserli hastaların % 40'ından fazlasında teşhis edildiği anda veya tedavi edildiği süreç içerisinde metastazlara rastlanır. Uzun yıllar antiandrojenler bu hastalar için en etkili palyatif tedavi aracı olmuşlardır (4). Verilen hormonal tedavinin etkinliğini araştırmak için de birçok klinik, patolojik ve biyokimyasal parametreler dikkate alınmıştır. Bu parametreler arasında, hastanın yaşı, yaşam kalitesi, tümör volümü ve yayılımı, tümör histolojisi, kromozom içeriği, transrektal ultrason ile ölçülen prostat volümü, tümör androjen reseptör seviyesi ve prostatik asit fosfataz seviyesi sayılabilir (4). Serum prostat spesifik antijeni (PSA) prostat kanseri için selektif bir tümör belirleyicisidir. Genellikle tedavi altındaki ve tedavisi tamamlanmış olan hastalarda tedavinin etkinliğinin görülmesi amacı

ile ölçüm yapılır (5). Metastatik prostat adenokarsinomlu hastalarda PSA ölçümü ile takibin önemi son zamanlarda belirginleşmiştir. Hastalığın klinik seyri açısından tedaviyi uygulayan hekimleri yönlendirmektedir (6,7,8).

Çalışmamızda , D evresinde olup antiandrojen kullanan ve çeşitli parametrelerle takip ettiğimiz hastalar içerisinde bu tedaviye direnç gelişen olgularda Estramustin fosfat kullandık. Hastaları 6 aylık süre içerisinde kan PSA seviyeleri ve klinik seyir açısından inceledik.

MATERYAL VE METOD

1988-1994 yılları arasında Haseki hastanesi üroloji kliniğinde ileri evre prostat kanserini nedeni ile antiandrojen tedavi olarak onbeş günde bir 300 mg cyproterone asetat uygulanan ve zamanla rutin izleme parametreleri sonuçları ile bu tedaviye direnç geliştiği tesbit edilen 22 olgu çalışmaya alınmıştır. Bu olgularda ortalama 20.3 ay süreyle antiandrojen tedavileri sürmüştür . 20.3 (10-31) ay sonrasında 22 olgunun rutin izleniminde baskılanan testesteron seviyelerine rağmen serum PSA seviyeleri yükselmeye başladı. Yükselen PSA seviyeleri ile birlikte aşağıdaki üç kriterden enaz birisinin tesbit edildiği olguların tedaviye direnç geliştirdiği düşünüldü. 1- Tümör hacminde TRUS ile tesbit edilen artış 2- Tekrarlanan kemik sintigrafilerinde metastazlarda artış 3- Tomografide tümörün yeni yayılımlar göstermesi.

Antiandrojen tedaviye direnç gelişen olgularda biokimyasal parametrelerde de değişiklikler

Tablo I: Olguların özellikleri

<u>Olgu</u>	<u>Kadın/Erkek</u>	<u>Evre</u>	<u>Grade</u>	<u>Primer/Rekürren</u>	<u>Soliter/Multipl</u>
1	E	T1	1	P	S
2	E	T1	2	P	S
3	K	T1	2	P	M
4	E	T1	3	P	S
5	K	T1	1	P	S
6	E	T1	2	R	S
7	E	T1	1	P	M
8	E	T1	1	P	S
9	E	T1	2	P	M
10	E	T1	3	P	S
11	E	T1	2	P	S
Toplam	2K/9E	11T1	4G1/5G2/2G3	10P/1R	8S/3M

oldu (Sedimentasyon ve serum alkalin fosfatada artış, kan tablosu bozuklukları).

Çalışma grubuna alınan 22 olgunun hepsi D evresinde olup, yaş ortalaması 68.3 (61-77) dür.

Hastalarda estramustin fosfat tedavisine başlanacağı planlandıktan itibaren antiandrojen tedaviler kesilerek, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımları tekrarlandı. Tetkiklerde patolojik sonuç tesbit edilen olgular ve kardiovasküler patolojisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Estramustin fosfat 280 mgx2/gün başlandı. Hastalara ilacın muhtemel yan etkileri konusunda bilgi verildi. Serum PSA seviyeleri 4

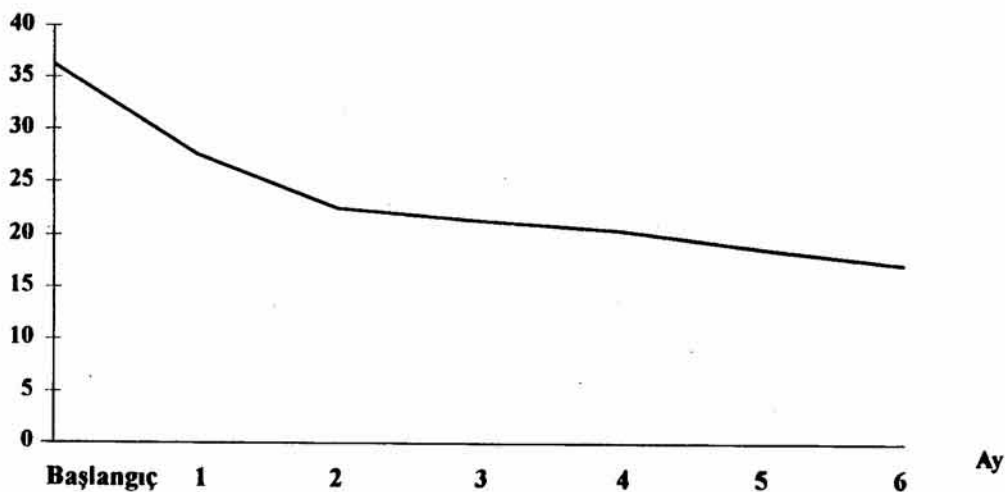
haftalık aralıklarla takip edildi. Ayrıca olgularda tedavi esnasında klinik seyir açısından dikkati çeken bulgular kayıt edilmiştir. 6. Ayda tüm olguların radyolojik ve biokimyasal tetkikleri tekrarlandı.

BULGULAR

Estramustin fosfat tedavisinde başlanan hastaların 12 sinde (% 54) 2 ay içerisinde gastroentestinal yan etkiler gelişti. Bu yan etkiler Tablo 1'de belirtilmiştir.

	Erken Dönem		Geç Dönem	
	Olgu Sayısı	Oranı	Olgu Sayısı	Oranı
Bulantı, kusma	8	% 36	3	% 16
İştahsızlık	3	% 16	-	-
Daire	4	% 18	3	% 16

PSA Seviyesi
(ng/ml)



Grafik 1- 21 olgunun tedavi evvelinde ve tedavi esnasında ölçülen serum PSA değerlerinin ortalamaları.

Bu yakınmalar semptomatik tedavi ile giderilmeye çalışıldı. İki ay sonrasında ilacın dozunu azaltmaya gerek kalmadan onbir olgu tedavilerine devam ettiler. Bir olguda devam eden bulantı, kusma ve diare nedeniyle, bir diğerinde de ilk 2 ay içerisinde ölçülen kan PSA seviyelerinin artış göstermesi nedeni ile tedaviye son verildi.

21 Olgunun tedavi evvelinde ve tedavi esnasında ölçülen serum PSA değerlerinin ortalamaları alınarak Grafik 1'de gösterilmiştir.

6 ay sonrasında tedaviyi tamamlayan 4 hastada (% 18.1) serum PSA seviyeleri normale dönerken 16 hastanın (% 72,7) PSA seviyelerinde ise değişik oranlarda azalmalar tesbit edilid. Tüm sonuçlar dikkate alındığında tedavi öncesi ve sonrası ölçülen serum PSA değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

Tüm hastaların 6 ay sonrasında çekilen TRUS'lerinde tümör boyutlarında artma ve yeni tümör oluşumu gözlenmedi. 12 hastada mevcut olan kemik metastazlarında artış olmadı. PSA seviyesi normale inen 4 hastada mevcut kemik metastazlarında 6 ay sonraki kemik sintigrafilerinde belirgin düzelmeler saptandı.

Hastaların klinik takibinde de bazı olumlu gelişmeler oldu. 2 hastanın (% 9) kemik ağrıları azalırken, 1 hastada da (% 4.5) perineal ağrı kayboldu.

Olguların performans indeksleri (P1) estramustin verilmeden evvel Eastern Cooperative Oncology Group scale (ECOG)'e göre değerlendirilmiştir.

Tablo 2: E.C.O.G.'e göre olguların performans indeksleri

Performans indeksi	
0	Tam aktif
1	Yaşına yakın aktif ve hafif iş yapabilir.
2	Kendi bakımını yapan fakat çalışamaz durumda.
3	Çoğunlukla yatağa bağlı kendi bakımını sınırlı yapabilen
4	Tamamen yatalak, bakıma muhtaç

Çalışma grubumuzda hastaların tümü (0-2) indeks aralığındaydı. 6 aylık tedavi sonrası

yapılan değerlendirmede hiçbir hastanın performansında gerileme olmadı. 2 Olguda bir basamak ve 1 olguda iki basamak ilerleme tesbit edildi.

Kemik ağrılarından yakınan 7 olgunun 2'sinde (% 28.5) ağrılar azalırken, 1 olguda da perineal ağrı kayboldu. Diğer olgularda değişiklik izlenmedi.

Hastaların 6 ay sonraki böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile kan sayımında değişiklik gözlenmedi.

İlk sonuçlar alındıktan sonra tedaviye cevap veren ve durumları stabil olarak devam eden hastalarda Estramustin fosfat kullanımına devam edilmiştir. Bu hastaların daha uzun süreli sonuçları ayrıca değerlendirilecektir.

TARTIŞMA

Hormonal tedaviye dirençli prostat kanserinde çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Bunların arasında en sık tercih edilenler, ikincil hormonal tedavi, kemoterapi, radyoaktif izotoplar, radyoterapi, ve aşılar ile genetik yöntemlerdir (9). Estramustin fosfat hormon-dirençli prostat adenokarsinomunda tek başına veya diğer sitotoksik ilaçlarla kombine edilerek verilebildiği gibi, ilk teşhiste primer tedavi olarak da kullanılmaktadır (10).

Çalışmamızda estramustin fosfat hormon tedavisinin etkisiz kaldığı hastalarda tek ilaç olarak kullanıldı. Yapılan diğer çalışmalarda hormon-dirençli prostat kanserli hastalarda estramustin fosfat'ın tek başına verildiği veya diğer sitotoksik ilaçlarla kombine edildiği durumlarda, bu iki değişik tedaviyi kullanan hasta gruplarının tedaviye verdikleri yanıtlar arasında istatistiksel anlamlı farkı bulunmamıştır (10). Sitotoksik ilaçların herbirinin ayrı yan etkilerinin olduğunu da düşünerek, Estramustin fosfat'ın tek başına kullanımını planladık.

Hormon-dirençli prostat kansinomunda estramustin fosfat ile değişik dozlarla çalışmalar yapılmıştır. Yüksek dozun (840 mg ve üstü) kullanımının tedaviye verilen yanıtta etkili olmadığı gösterilmiştir (11). Olgularımızda 560 mg'lık dozu literatürde en çok tercih edilen miktar olması nedeni ile kullandık (12,13). Bu dozun üstündeki dozlarda gastroentestinal yan etkilerin