

METASTATİK PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİLATERAL ORŞİEKTOMİ+SİPROTERON ASETAT (CPA) İLE BİLATERAL ORŞİEKTOMİ+FLUTAMİD TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

THE COMPARISON BETWEEN THE BILATERAL ORCHIECTOMY+ CYPROTERONE ACETATE (CPA) AND BILATERAL ORCHIECTOMY +FLUTAMIDE TREATMENTS IN PATIENTS WITH METASTATIC PROSTATE CANCER

YİĞİTBAŞI, O., ÖZOK, H.U., İMAMOĞLU, A., SOYER, Ö., BAKIRTAŞ, H., ERSOY, H.

ÖZET:

Metastatik prostat kanserli 58 hastaya bilateral orşiektomi tedavisi yapıldı. Total androjen blokajı için hastaların 32'sine siproteron asetat (100 mg/gün), 26'sına da flutamid (750 mg/gün) tedavisi verildi.

Hormona rezistans olarak kabul edilip çalışmadan çıkarılan 6 hasta hariç, tedavinin ilk 3 ayında hastaların ağrı performans skorları düzeldi. PSA değerlerinin ise normale indiği saptandı.

Bilateral orşiektomi+CPA grubunda 16 hastada ortalama 17,3 ayda progresyon geliştiği tespit edildi. Bilateral orşiektomi+flutamid (FLU) grubunda ise 17 hastada ortalama 22 ayda progresyon gözlemlendi ($0,5 < p < 0,2$). CPA grubunda progresyon gösteren hastaların ortalama yaşam süresi 28,3 aydı. Yine flutamid grubunda progresyon gösteren hastaların ortalama yaşam süresi 30,1 aydı ($p > 0,5\%$).

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde; CPA grubunda % 3, FLU grubunda % 56 oranında sıcak basması tespit edildi ($p < 0,001$). Total androjen blokajı tedavisinde, çalışmamızda gösterilememesine rağmen literatürde flutamidin progresyon süresini geciktirdiği bildirilmektedir. Bunun yanısıra çalışmamızda da görüldüğü gibi CPA'nın yan etkiler açısından üstün olduğu gözlenmektedir.

SUMMARY:

58 patients with metastatic prostate cancer were treated with bilateral orchiectomy. For total androgen blockade 32 patients was given ciproterone acetate (100 mg/day) and 26 patients was given flutamide (750 mg/day).

Pain and performance scores of patients improved in the first 3 months of treatment except in six patients accepted as resistant to hormone and excluded from the study. It is also noted that PSA values returned to normal.

Progression was seen in 16 patients on average 17,3 months in bilateral orchiectomy+CPA group whereas it was seen in about 22 months in 17 patients of bilateral orchiectomy+flutamide group ($0,5 < p < 0,2$). Mean survival time in patients that showed progression was 28,3 months in CPA group and 30,1 months in flutamide group ($p > 0,5$).

When side effects were compared; hot flushes was seen in 3 % and 56 % of patients in CPA and FLU groups in order ($p < 0,001$). Although we could not showed in our study, in literature it is told that flutamide delays progression time in total androgen blockade treatment. On the other hand, CPA has less side effects as it was shown in our study.

ANAHTAR KELİMELER: Prostat kanseri, bilateral orşiektomi, flutamid, siproteron asetat.

KEY WORDS: Prostatic cancer, bilateral orchiectomy, flutamide, ciproterone acetate.

GİRİŞ:

Prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra en sık görülen tümördür.¹ Hastaların % 50'den fazlasında ilk başvuruda lokal olarak ilerlemiş olduğu veya metastaz geliştiği saptanmıştır. İlerlemiş prostat kanserli hastaların % 60-80'i anti-androjen tedavisine olumlu cevap vermektedir. Ancak bu hastaların % 10'u 6 ay ve % 50'si 2 yıldan daha kısa bir süre yaşamaktadır.¹ D₂ evresindeki hastalarda ortalama yaşam süresi 30 ay ve 5 yıllık yaşam şansı ise % 20 olarak bildirilmiştir.²

Total androjen blokajı tedavisi görüşü, testiküller orijinliler kadar adrenal orijinli androjenlerinde nötralizasyonunun gerektiğini savunur. Medikal veya cerrahi kastrasyon uygulanması dolaşımdaki testosteronu % 95 oranında azaltır.¹ Harper ve ark³ adrenal androjenlerin, her ne kadar dolaşımdaki testosteronun % 5-10'u kadar etkili olsa dahi, prostatta bulunan dihidrotestosteronun (DHT) % 15-20'sinden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Labrie ve ark⁴ intraprostatik DHT'nun % 50'den fazlasının medikal veya cerrahi kastrasyondan sonra kaldığını göstermişlerdir.

Bu sebepten antiandrojen bir ajanla birlikte cerrahi veya medikal kastrasyonunun yani total androjen blokajının daha etkili olacağı kabul edilir. Antiandrojen olarak siproteron asetat gibi steroid ya da pür antiandrojen olarak flutamid gibi nonsteroidal ajanlar kullanılabilir.

Siproteron asetat sentetik steroid antiandrojenidir. LH salınımını suprese eder ve prostatta nükleus düzeyinde DHT -reseptör kompleksinin oluşumunu engeller.

Flutamid ise sentetik nonsteroidal antiandrojenidir. Flutamid veya metabolitleri hedef organda androjen uptake'i veya nükleer bağlanmayı bloke ederek etkisini gösterir.

Total androjen blokajı ile ilgili olarak tüm dünyada bu girişimi destekleyen veya karşı çıkan birçok çalışmalar yayınlandığı gibi, total androjen blokajında kullanılan çeşitli ajanlarla ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Steroidal ve nonsteroidal ajanların birbirlerine olan üstünlükleri halen kesin verilerle açıklanamamıştır. Biz de çalışmamızı D₂ evresindeki 58 prostat kanserli hastaya bilateral orşiektomiden sonra siproteron asetat ve flutamid ile total androjen blokajı yaparak bu iki ilacın birbirlerine olan üstünlüğünü araştırdık.

MATERYAL VE METOD:

1990-1996 yılları arasında histolojik olarak prostat kanseri tanısı almış ve daha önce herhangi bir hormon tedavisi yapılmamış D₂ evresinde kemik metastazlı 58 hasta çalışmaya alındı. Rando-mize olarak bir gruba bilateral orşiektomi+siproteron asetat tedavisi, diğer gruba ise bilateral orşiektomi+flutamid tedavisi uygulandı. CPA ve FLU orşiektomiyi takiben en geç 5. gün başlatıldı. CPA günde 2x50 mg olarak, FLU ise günde 3x250 mg olarak verildi. 1. grupta 32 hasta mevcuttu ve yaş ortalaması 64,3 (50-70 yaş arası) idi. Diğer grupta ise 26 hasta vardı ve yaş ortalaması 65,5 (50-73) idi. İlk gruptaki 5 hastada ve 2. gruptaki bir hastada tedavinin üçüncü ayına kadar yapılan gözlemlerde PSA değerlerinin normal düzeylere ulaşmadığı veya aynı kaldığı tespit edildi. Dolayısıyla bu hastalar primer hormona rezistans olarak kabul edilerek çalışmadan çıkarıldı.

Hastalara ait tüm veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Hastaların Özellikleri

ÖZELLİK	CPA	FLUTAMİD
Hasta Sayısı	32	26
Yaş	64,3 (50-70)	65,5 (50-73)
Ağrı Skoru		
1	6	7
2	1	1
3	0	0
Hormona Rezistans		
Hasta Sayısı	5	1
Sonuçları Değerlendirilen		
Hasta Sayısı	27	25
Hastaların Takip Süreleri	4-60 ay	8-60 ay

Tedavi öncesinde hastalara rektal tuşe, ultrasonografi, kanda PSA ve biopsileri ile kemik sintigrafileri yapılarak prostat kanseri evrelendirildi.

Tüm hastalar tedavi sonrası oluşabilecek komplikasyonlara karşı bilgilendirildi.

Tedavinin başlangıcından 4 hafta sonra ilk kontrolleri yapıldı. Daha sonra 3 ayda bir kontrollere çağrılarak, PSA, alkalin fosfataz, ağrı ve performans skorları ile takip edildi. Gerektiğinde ultrasonografi ve kemik sintigrafisi istendi.

Kontrollerinde PSA değerlerinde yükselme olan hastalar bir ay sonra tekrar kontrole çağrıldı.

PSA'larında tedricen artış olan hastalar progresyon gösteriyor olarak kabul edildi.

Sağ kalım süresini tespitite tüm ölüm nedenleri birlikte değerlendirildi. Takip süreleri bilateral orşiektomi+CPA grubunda 4-60 ay, bilateral orşiektomi+FLU grubunda ise 8-60 ay arasındaydı. Bulgular "t" testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR:

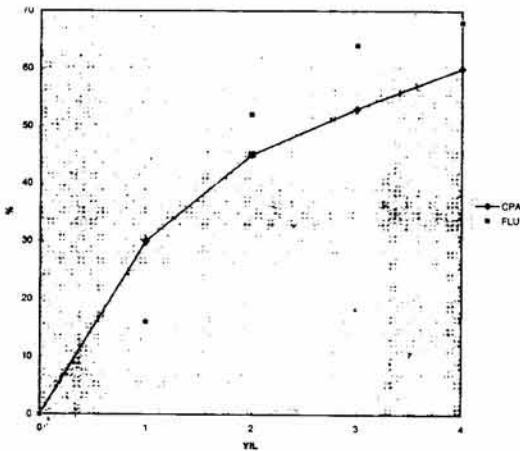
Her iki gruptan toplam 52 hastanın 1. ay sonundaki kontrollerinde PSA değerleri 4 ng/ml altına inmiştir. WHO sınıflamasına göre CPA grubunda ağrı skoru 1 olan 6 hasta ve 2 olan bir hasta mevcuttu. Bu hastalardan primer hormona rezistans olduğu için çıkarılan bir hasta dışında hastaların tümünün ağrı skoru "0" a düştü. Flutamid grubunda ise ağrı skoru 1 olan 7,2 olan bir hasta mevcuttu. Bu grupta da hormona rezistans olduğu için çıkarılan bir hasta hariç tümünde ağrı skoru normale düştü.

Tüm hastalarda progresyona kadar geçen süre ve sağkalım süreleri analiz edildi.

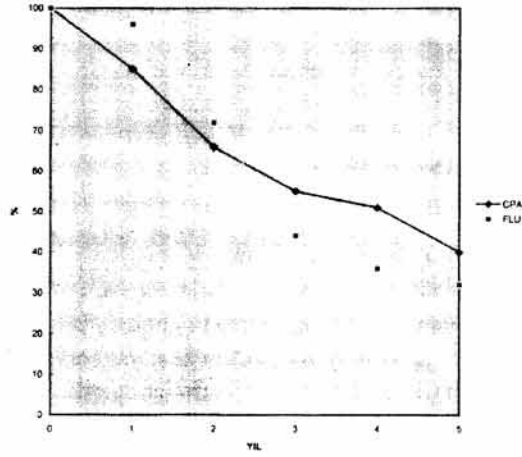
Bilateral orşiektomi+CPA grubunda 16 hasta progresyon gösterdi ve progresyona kadar geçen süre ortalama 17,3 ay idi (4-44 ay). Bilateral orşiektomi+FLU grubunda progresyon gösteren 17 hastada ortalama progresyon süresi 22 ay (8-48) olarak tespit edildi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($0,5 < p < 0,2$). (Şekil 1)

Progresyon gösteren tüm hastalarımız eks oldu. Bilateral orşiektomi+CPA grubunda ölen 16

Şekil 1: Hastaların yıllara göre progresyon süreleri.



Şekil 2: Hastaların yıllara göre sağkalım oranı.



hastanın ortalama sağ kalım süresi 28,3 ay idi. Bilateral orşiektomi+FLU grubundaki 17 hastanın ortalama sağ kalım sürelerinin ise 30,1 ay olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlarla her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,5$). (Şekil 2)

Halen progresyon göstermeyen hastaların takip süreleri bilateral orşiektomi+CPA grubunda 11 hastada 28,3 ay, bilateral orşiektomi+FLU grubunda ise 8 hastada 40,3 aydır. Bu progresyonsuz takip sürelerinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için her iki gruptaki 52 hastanın tümünün sonuçlandırılması gerekmektedir.

Hem CPA hem de flutamid grubunda orşiektomi öncesinde hastalar yan etkiler konusunda çok iyi bilgilendirildi. Bu yüzden tedavi sonrasında çıkan impotans ve libido kaybı nispeten daha iyi tolere edildi. Flutamid grubunda 4 hastada (% 16) meme başı hassasiyeti, 14 hastada (% 56) ateş basması, bir hastada karaciğer enzimlerinde normalin 2,5 katı artış (% 4), 3 hastada ise GIS yakınması (% 12) gözlemlendi. CPA grubunda ise 3 hastada meme başı hassasiyeti (% 11), bir hastada ateş basması (% 3), 2 hastada karaciğer enzimlerinde normalin 2,5 katı üzerinde artış (% 7), 3 hastada baş ağrısı (% 11), bir hastada da GIS yakınması (% 3) gözlemlendi. Her iki grupta da hiçbir kardiyovasküler sistem yan etkisi gözlenmedi. Sıcak basması şeklindeki yan etki bilateral orşiektomi+CPA grubunda anlamlı olarak az gözlenmekteydi ($p < 0,001$).

TARTIŞMA:

Total androjen blokajı teorisi, tüm androjen

üretiminin (testiküler ve adrenal) baskılanmasının klasik hormon tedavisinden daha iyi yanıt vereceğini ileri sürmektedir. Total androjen blokajı ile Amerika, Kanada ve Avrupa'dan standart hormon tedavisine pür antiandrojenlerin veya steroid antiandrojenlerin eklendiği birbirleri ile çelişkili sonuçlara sahip çok merkezli randomize, geniş kapsamlı çalışmalar bildirilmiştir.

İlk defa 1966 yılında Bracci⁵ orşiektomiden sonra CPA tedavisi uygulamıştır. 1977 yılında Bracci⁵ CPA ile tedavi edilen 236 hastalık serisinde, hastaliksız yaşam sürelerinin CPA grubunda monoterapiye göre daha uzun olduğunu belirtmiştir. Di Silverio ve Sciarra⁶ orşiektomi sonrasında hemen CPA tedavisine başlanan hastalarda 3 yılda % 62 sağkalım oranı bildirilmiştir. Becker ve Klosterhalfen⁷ ise orşiektomi yapılmış metastatik kanserli 78 hastayı CPA, DES, prednizolon ve plasebo gruplarına ayırarak sonuçlarını değerlendirmiş, 5 yılda CPA grubunda % 23, prednizolon grubunda % 25, plasebo grubunda ise % 6,25 ortalama sağkalım oranları olduğunu açıklamıştır. Aynı şekilde orşiektomi yerine LHRH kullanan hastalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir. Schroeder⁸ 71 hastalık serisinde progresyon süresini monoterapi ve kombine tedavi grubunda 13 ay olarak tesbit etmiştir. Di Silverio⁹ 165 hastalık serisinde progresyon ve sağkalım süreleri açısından CPA ile kombine tedavinin anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir.

EORTC'nin aynı hasta sayısına sahip 3 çalışmasının 2'sinde LHRH ile CPA kombinasyonunun yararlı bulunmaması, buna karşılık flutamid uygulanan diğer çalışmada anlamlı farkın bulunması çalışmaların flutamid ağırlıklı olmasına neden olmuştur.

EORTC 30853 faz III çalışmasında 327 hastalık serisinde goserelin+FLU uygulamasında progresyon süresinin monoterapiye göre anlamlı olduğu bildirilmiştir. (17,7 ay-12,5 ay). Bu çalışmada ortalama yaşam süresi 34,4 ve 27,1 ay olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç anlamlı değildir, ancak sadece malign hastalıktan ölenler değerlendirmeye alındığında flutamid tedavisinin üstünlüğü gözlenmektedir. (43,8 ve 28,9 ay).¹⁰ Benzer sonuçlar ulusal kanser enstitüsünün yaptığı leuprolid+FLU kombine tedavisi ile monoterapinin karşılaştırılmasında da elde edilmiştir. 603 hastalık bu çalışmada progresyon süresi 16,5-13,9 ay, ortalama

yaşam süresi ise 35,6-28,3 ay olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak az da olsa anlamlıdır.¹¹

Literatür çalışmalarında kombine tedavide kullanılan flutamidin CPA'ya göre az da olsa üstünlüğü göze çarpmaktadır. Bu farklılık bilhassa flutamid kullanılan hastalarda progresyon süresinin uzunluğunda dikkati çekmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada her iki tedavi grubunda istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmemektedir. Progresyon süresi flutamid grubunda 22 ay, CPA grubunda 17,3 ay olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak flutamid lehine anlamlı değildir. Ancak hasta sayısının azlığının bu sonucu etkilediği kanısındayız. Aynı şekilde sağ kalım süreleri de, flutamid grubunda 30,1 ay, CPA grubunda 28,3 ay ile istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, halen progresyonsuz hastalarımızın takip süreleri değerlendirildiğinde, bilhassa progresyon süresinin sonuçlarının az da olsa flutamid lehine değişeceği kanaatindeyiz.

Tüm bu çalışmalarda gözlendiği gibi prostat kanserinin kombine tedavisinde saf anti androjenler steroid olanlara göre az da olsa üstünlük göstermektedir. Yapılan deneylerde flutamidin DHT etkisini engellemede CPA'ya göre iki kat etkin olduğu anlaşılmıştır.¹² Kastre edilmiş tavşanlarda testosteron oluşturan DNA sentezini engellemede flutamidin % 100 daha etkin olduğu gösterilmiştir.¹²

Labrie¹³ kombine tedaviyi destekleyen teorisinde prostat kanseri hücrelerinin tümünün androjene bağımlı olduğunu, ancak hücrelerin ihtiyacı olan androjen miktarının farklı olduğunu belirtmiştir. Sürenal kaynaklı androjenler prostat kanseri hücrelerini DHT etkisi ile az da olsa stimüle etmeye devam eder. Bu hücreler daha sonraki periyotta mutasyona uğrayarak androjene bağımsız hale gelirler. Kombine tedavi ile prostat kanseri hücrelerinin androjene bağımsız hale gelmesinin geciktirildiği ileri sürülmektedir. Total androjen blokajında kullanılan flutamidin CPA'ya göre; DHT seviyesini ve DNA sentezini azaltmadaki etkisi prostat kanseri hücrelerinin androjene bağımsız hale gelmesini geciktirecektir. Literatür çalışmalarında belirtilen progresyon süresinin flutamidde CPA'ya göre uzun olması bu teoriyi desteklemektedir.

Flutamid ve CPA grubunda görülen yan etkiler

arasında sıcak basması dışında anlamlı farklılık yoktu. Flutamid grubunda % 58 CPA grubunda ise % 4 oranında sıcak basması görüldü ($p>0,001$). Bu yan etki hastanın yaşam kalitesi açısından çok önem taşımaktadır. Bu önemli yan etkinin CPA kullanılan grupta görülmemesi birçok araştırmacı tarafından CPA'nın prostat kanserinin kombine tedavisinde bir seçenek olarak değil de sadece bu şikayetin önlenmesinde kullanılmasını sağlamıştır.

Standart hormonal tedaviye anti-androjen ilave edilmesiyle meydana gelecek az miktarda ilerleme ve sağ kalım oranlarındaki olumlu sonuçlara karşılık maliyet yükü gündeme gelmektedir. Her iki tedavi grubunda çok anlamlı bir fark olmamasına rağmen orşiektomi ile birlikte flutamid kullanılan prostat kanserli hastalarda başarı şansı artmakta ve yaşam süresi üzerine olumlu etki görülmektedir. Ancak total androjen blokaj tedavisinin maliyet yükü ve bilhassa sıcak basması gibi yan etkiler açısından incelendiğinde CPA'nın üstün olduğu gözlenmektedir. Bu durumda tedavinin kişisel olarak değerlendirilmesi söz konusu olabilir kanısındayız.

KAYNAKLAR:

- 1) Crawford, E.D., Nabors, W.L.: Total Androjen Ablation: American Experience. Urol. Clin. North. Am., 18(1): 55-62, 1991.
- 2) Kozłowski, J.W., Ellis, W.J., Grayhack, J.T.: Advanced prostatic carcinoma. Urol. Clin. North. Am. 18(1): 15-24, 1991.
- 3) Harper, M.E., Pike, A., Peeling, W.B. Et Al.: Steroids of adrenal origin metabolized by human prostate tissue both in vivo and in vitro. J. Endocrinol.: 60: 117-125, 1974.
- 4) Labrie, F., Luthy, Z., Veilleux, R. Et Al: New concepts of androgen sensitivity of prostate cancer. Prog. Clin. Biol. Res. 243 A: 145-172, 1987.
- 5) Bracci, U.: Anti-androgens in the treatment of prostatic cancer. Eur. Urol. 5: 303, 1979.
- 6) Di Silverio, F., Sciarra, F.: Results of long term treatment with cyproterone acetate in advanced prostatic cancer patients. In Klosterhalfen H. (ed.): Endocrine Management of Prostatic Cancer, Berlin de Gruyter p: 115, 1988.
- 7) Becker, H., Klosterhalfen, H.: Clinical experience with Androcur in the treatment of prostatic cancer. In Klosterhalfen H. (ed): Endocrine Management of Prostatic Cancer. Berlin de Gruyter, p: 67, 1988.
- 8) Schroeder, F.H., Lock, T., Chada, D.R. Et Al.: Metastatic cancer of the prostate managed with buserelin versus buserelin plus cyproterone acetate. J. Urol. 137: 912, 1987.
- 9) Di Silverio, F., Serio, M., D'Eramo, G.: Zoladex vs. Zoladex plus cyproterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: A Multicenter Italian Study. Eur. Urol. 18: 54-61, 1990.
- 10) Denis, L.J., Whelan, P., Newling, D., Depauw, M., Et Al.: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: A Phase III EORTC Trial (30853). Urology. Vol. 42(2): 119-130, 1993.
- 11) Crawford, E.D., Eisenberger, M.A., McLeod, D.G. Et Al.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N. Egn. J. Med., 321, 419, 1989.
- 12) Poyet, P., Labrie, F.: Comparison of the antiandrogenic activities of the flutamide, cyproterone acetate and megestrol acetate. Mol. Cell. Endocrinol. 42: 283-288, 1985.
- 13) Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A.: New approach in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens. Prostate, 4: 579, 1983.