



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

(Türk Urol. Derg.)

Cilt : V, 3, s : 141-145 1979

RAPOR : II/6

PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL VE NON-HORMONAL KEMOTERAPİ VE YERİ

Dr. Metin ARAN (*)

Lokalize prostat kanserinin yönetilmesi bugün standardize edilmemiştir. Evre-I (veya A) da uygulanan ilk cerrahi tedaviden sonra **ek tedaviye gerek var mıdır, bilinmiyor**. Hatta esasında Evre-I deki hastaların pek çoğunda radikal bir prostatektominin endike olabileceğine işaret edenler bile bulunmaktadır (Blakard 1975). Fakat aynı grup, yapılan başka çalışmalarında bu lezyonların büyük bölümünün klinik olarak asla manifest olmadıklarını (Whitmore 1973, Byar 1972) ve hatta **yardımcı hormonal tedavinin** etkili olduğunu ileri sürerler (Byar 1973). Bazı uygulayıcılar ise, geniş lezyonlarda veya zayıf diferansiyasyon gösterenlerde radikal prostatektomi ya da radyoterapiyi önerirler (Prout 1973).

Evre-II (veya B) deki hastalarda radikal prostatektomi (özellikle küçük ve düşük dereceli lezyonlarda) ya da eksternal veya intertisiyel irradiasyon uygulanır. Cerrahi uygulanan hastaların % 10-25 kadarında lokal rekürrensler veya metastazlar oluştuğu dikkate alınarak, bazı çalışmacılar, **prostatik yatağın, örneğin thio-tepa gibi, sitostatiklerle infiltrasyonunu, yardımcı intertisiyel veya eksternal radyasyonu veya masif doz venici östrojenleri** önerirler.

Evre-III (veya C) deki hastaların büyük bölümünde pozitif pelvik ve paraortik lenf bezleri vardır. Bazıları bunun için radikal veya süper-radikal cerrahiye öne sürerlerken diğer bir grup geniş alanların irradiasyonu ya da **yardımcı hormonal tedavi ile / veya onsuz** olarak diğer iki yöntemin kombinasyonu üzerinde durmaktadırlar. Nihayet fazla aktif olmayan bir grup bu çevredeki prostatik kanserde yalnızca palyasyonun yeterli olduğu görüşündedir.

(*) S.S.K. Okmeydanı Hastanesi Radyobioloji ve Onkoloji Kliniği

Metastatik hastalık ise genellikle hormonal manipülasyonlar ile tedavi edilmektedir. Bugünkü görgülerimiz gelecekte kemoterapinin de çok şeyler verebileceğine işaret etmektedir.

Hormonal Tedavi :

Prostat karsinomasının hormonal bağıllığı deneysel ve klinik olarak bundan otuzbeş yıl evvel ortaya konulmuştur (**Huggins ve Hodges 1941, Herbst 1941**). Bu çalışmalara göre, kastrasyonla androjen oluşumunun supresyonu veya östrojenlerin uygulanması ile objektif tümör regresyonu yapılabilmektedir. Karşıt olarak, androjenler tümör gelişmesini stimüle etmektedir. Asid fosfataz ve fibrinolizin çalışmaları ile de (**Tangon ve ark. 1953**) bu husus ayrıca belirtilmiştir.

Bu temel üzerinde binlerce hasta aditif veya ablatif hormonal tedavi ile yönetilmiş, fakat 1960 yılına kadar yapılan uygulamalar kontrollü çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bununla beraber birbirini izleyen üç klinik deney bu konuya aydınlık getirmiştir (**Clayse 1976**).

Birinci grupta 2000 üzerinde hasta incelenmiştir (**Byar 1973, Vacurg 1967**). Radikal prostatektomi uygulanan Evre-I ve II deki bu hastalara random olarak ilâveten plasebo veya dietilstilbesterol (5 mg/gün) verilmiştir. Evre-I grubundaki plasebolu hastalar diğerlerinden açık şekilde daha güzel sürvi göstermişlerdir. Evre-II de belirli bir fark saptanmamıştır. Evre-III ve Evre-IV deki hastalara gene random olarak plasebo, dietilstilbesterol (5 mg/gün), orşiektomi ve plasebo veya orşiektomi ve aynı miktarda dietilstilbesterol uygulanmıştır. İçinde dietilstilbesterol bulunan iki tedavi grubunda prostatik kanserden ölümler daha az fakat kardiovasküler ölümler fazla görülmüş, halbuki plasebo grubunda bunun aksi saptanmıştır; Kardiovasküler ölümlerin riskindeki büyük fark ilk yıl içinde oluşmuştur. Evre-II ve Evre-IV deki hastalarda kastrasyon ve ardından plasebo yapılanlar, yalnızca plasebo yapılanlarla karşılaştırıldığında sürvi eğrisi yalnızca kanserden ölenlerle idantik gitmiştir. Orşiektomi ve östrojen kombinasyonu tek başına östrojenden daha ileri görülmemiştir.

İkinci grupta Evre-I ve Evre-II vak'alarında radikal prostatektomi ve plasebo ile tek başına plasebo karşılaştırılmıştır. Son bildirilere kadar iki grup arasında sürvi veya ilerleyici kanserin gelişmesinde fark görülmemiş, fakat verilen ayrıntılarını analiz edebilmek için vakit erken kabul edilmiştir (**Byar 1973**). Evre-III ve Evre-IV de plasebo ile dietilstilbesterolün üç dereceli dozu (0.2 mg - 1 mg/gün) karşılaştırıldığında sürvinin değerlendirilmesinde, plasebo Evre-III de dietilstilbesterolün 1 mg'ı kadar güzel sonuç vermiş, fakat Evre-IV de plasebo sonuçları açık şekilde çok kötü bulunmuştur. Böylece diğerlerinden üstün olarak, dietilstilbesterolün 1 mg'lık dozu, prostatik kanserin her iki evresinde, 5 mg'lık doz kadar etkili ayrıca kardiovasküler ölümlerin insidansının de çok düşük olduğu saptanmıştır. Sonraları, yalnızca palyatif etkisi olan östrojen tedavinin semptomların dü-

zemesi için yardımcı olduğu sonucuna varılmış ve en uygun doz 1 mg/gün olarak kabul edilmiştir.

Üçüncü çalışmada Evre-I ve Evre-II için tedavi aynı ikinci çalışmadaki gibi yapılmış, fakat Evre-III ve Evre-IV deki hastalarda premarin medroksiprogosteon asetat ve dietilstilbesterol ile medroksiprogesteron asetat uygulanmıştır (Blackard 1975). Bugüne dek bunların hiçbirisinin gerek kanserdeki etkileri gerekse sürvi yönünden tek başına dietilstilbesterole üstünlük sağlamadıkları görülmüştür.

İlkel hormon tedavisi için yapılan değişik yayınlarda % 40-80 cevap oranı bildirilmiştir. Faydalı süre önceden saptanamaz ve remisyonun 1-2 yıl uzaması ender değildir. Cevap çok defa subjektiftir. Ağrı, özellikle kemik metastazları ile ilgili olanlar, azalır ve hastanın genel durumu düzelir. Bununla beraber, objektif regresyonun delilleri de vardır. Örneğin ilkei tümör veya metastazların hacmi küçülebilir, osteolitik lezyonların rekalsifikasyonu ile önceden yüksek olan asid fosfataz veya kalsiyum seviyeleri düşebilir.

Eksaserebasyonlarda sekonder hormon manipülasyonları, hastaların yalnızca % 17-37 sinde faydalı olmaktadır ve süresi de genellikle kısadır. Bundan sonraki tedavide şöyle bir yol izlenmesinde fayda vardır: İlkel tedavi olarak östrojen alan hastalarda orşiektomi (eğer testisler küçük ise az fayda sağlamaktadır), evvelce orşiektomi geçirmiş hastalarda östrojenler, östrojen dozunda arttırma, diğer östrojenle dönüş, androjenler, progestinler ve yüksek doz kortitteroidler. Adrenalektomi ve hipofizektomi iyi seçilmiş hastalarda % 40 faydalı olabilir. Bu manipülasyonlarla objektif tümör regresyonundan daha çok kemik ağrısının palyasyonu sağlanmaktadır. Hormonal tedavideki bazı yeni gelişmelerin de hakkını vermek gerekir. Progestinler, özellikle cyproterone acetate ile deney hayvanlarında endojenik ve eksojenik andiojenik aksiyonun inhibe edildiği birçok araştırıcı tarafından gösterilmiştir. Bu ajan gonadotrofinlerin ekskresyonunu azaltır ve prostatik hücrelerin androjen reseptörleri seviyesinde bir rakip gibi etki ettiği düşünülür (Scott 1973). Ayrıca diğer bazı antiandrojenler de ümit verici görülmektedir. Scott aynı zamanda, pitüiter etkili olduğu düşünülen östrojenlerle lokal seviyeye etkili olduğu kabul edilen progestinlerin androjenik aksiyonun maksimum inhibisyonu sağlayabileceğine işaret etmektedir. Bir östradiol fosfat ve non-nitrojen mustard bileşimi olan "Estracyl" de tedavide uygulanmaktadır. Son zamanlarda, bir prolaktin inhibitörü olan, 2-bromo-alpha-ergocryptine ile gerek in vitro gerekse deney hayvanlarındaki in vivo çalışmalarla prostat aktivitesinin kontrolünde etkili olunabileceği üzerinde durulmuştur (Coune ve ark. 1975).

Kemoterapi :

Prostatik kanserde nonhormonal sitostatik tedavi hudutludur, çünkü bu tümörde kemoterapi yönünden asla yeterince çalışma yapılmamış, böylece değeri kesin sınırlarla belirtilememiştir. Bunun nedeni, sitostatik te-

daviden daha etkili palyatif hormonal tedavinin uygulanmasıdır. Kemoterapi ancak endokrin minapüstasyonlara ilk cevaptan sonra progresyon gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Stokratik tedavinin terminal safhadaki hastalarda kullanılması pek tabiidir ki, bu ajanların prostatik kanserdeki değerlerini düşürmektedir. Genellikle etkili ajanlar olarak alkilleştirici ajanlar, 5-fluorourasil ve hidroksiurea görülmektedir. Bunun dışında metotreksat vinkristin, aktinomisin-D, prokarbazin hatta adriamisin'in girdiği kombinasyonlar da denenmektedir.

Kemoterapinin değerlendirilememesinde prostat kanserli hastaların pek çoğunun kolaylıkla ölçülebilir lezyonlara sahip olmamaları da etkili rol oynamaktadır. Son yıllarda deney hayvanı modelleri veya in-vitro sistemlerdeki sitotostik ajanları inceleyen yöntemler etkili ajanın seçimi için büyük yardımlarda bulunmaktadır (**Scott 1973, Yagoda 1973, Sandberg ve ark. 1975, Sloon ve ark. 1975**). Bu sistemlerle yapılan çalışmalarda vinkristin, siklofosamid heksametilmelamin ve 5-fluorouracil en etkili olarak gözlenmektedir. Metastatik kemik ağrıların azaltılması için radyoaktif fosfor ve mitramisin de etkili görülmüştür (**Persky ve ark. 1970, Flocks 1969**).

KAYNAKLAR

- 1 — **Blackard, C. E.** (1975). The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies of carcinoma of the prostat; a review. *Cancer Chemother. Rep.* 59:225.
- 2 — **Byar, D. P.** (1973). The Veterans Administration Coperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*, 32:1126.
- 3 — **Byar, D. P.** (and the veterans Administration Coperative Urological Research Group (1972). Survival of patients with incidentally found microscopic cancer of the prostate: results of a clinical trial of concervative treatment. *J. Urol.* 108:908.
- 4 — **Clarysse, A., Kenis, Y. and Mathe, G.** (1976). Recent Results in Cancer Research, *Cancer Chemotherapy*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- 5 — **Coune, A. and Smith, P.** (1975). Clinical trial of 2-bromo-alpha-ergocryptine in human prostatic cancer. *Cancer Chemother. Rep.*, 59:209.
- 6 — **Flocks, R. H.** (1969). Carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 104:884.
- 7 — **Herbst, W. P.** (1941). The effects of estradiol dipropionate and diethylstilbesterol on malignant prostatic tissue. *Trans. Amer. Ass. Genitourine Surgery.* 34:195.
- 8 — **Huggins, C. and Hodges, C. V.** (1941). Studies on prostatic cancer: In: The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection or serum phosphatates in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1:292.
- 9 — **Persky, L., Guerrier, K., Rabln, R. and Albert, L. J.** (1970). Mithramycin and metastatic carcinoma of the prostat. *J. Urol.*, 104:884.
- 10 — **Prout, Jr. J. R.** (1973). Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Cancer*, 32:1096.

- 11 — Sanderg, A. A., Kirdani, R. Y., Yamanaka, H., Varkarakis, M. J., and Murphy, G. P. (1975). Potential test system for drugs against prostatic cancer. *Cancer Chemother. Rep.* 50:175.
- 12 — Scoot, W. W. (1973). Rational and results of primary endocrine therapy in patients with prostatic cancer. *Cancer*, 32:1119.
- 13 — Sloan, W. R., Heston, W. D. W., Coffey, G. S. (1975). New model for studying the effects of cancer chemotherapeutic agents on the growth of the prostatic gland. *Cancer Chemother. Rep.*, 59:185.
- 14 — Tagnon, H. J., Schulman, P., Whitmore, Jr., W. F. and Leone, L. A. (1953). Prostatic fibrinolysin. Study of a case illustrating role in hemorrhagic diathesis of cancer of the prostate. *Amer. J. Med.*, 15:875.
- 15 — Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (1967). Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg. Obstet. Gynec.*, 124:1011.
- 16 — Whitmore, Jr., W. F. (1973). The natural history of prostatic cancer. *Cancer*, 32:1104.
- 17 — Yagoda, A. (1973). Non-Hormonal cytotoxic agents in the treatment of prostatic adenocarcinoma. *Cancer*, 32:1131.