

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİLATERAL ORKİEKTOMİ İLE BİLATERAL ORKİEKTOMİ - CPA TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Orhan Yiğitbaşı*

Hamit Ersoy**

Ekrem Özmen*

Prostat kanseri genellikle androjene bağımlı (% 85) olduğundan bilhassa D evresindeki hastaların tedavisinde tercih edilen yöntem hormonal tedavidir (2).

Gerçekte androjen etkisi dört yolla engellenebilir. Bunlar; androjen yapım kaynağının ortadan kaldırılması, hipofizer LH'nin baskılanması, androjen sentezinin engellenmesi ve androjenlerin hedef organ üzerindeki etkisinin engellenmesi şeklinde özetlenebilir (2).

Androjen kaynağının ortadan kaldırılmasında kullanılan yöntem cerrahi kastrasyon yani bilateral orkiektomidir. Bu yöntemle hastadaki testosteron seviyesi % 90 oranında azaltılabilir (5). Buna karşılık sürrenal kaynaklı androjenlerin yeniden prostat kanserinin progresyonuna sebep olabileceği klinik ve laboratuvar çalışmaları ile belirlenmiştir (5). Geller ve arkadaşları (4) prostat kanserinde orkiektomiden sonra önemli miktarda intraprostatik dihidrotestosteron (DHT) tesbit etmişlerdir.

Bu sonuçtan gidilerek; sürrenal kaynaklı androjenlerin hem hedef organ düzeyinde hem de hipotalamus düzeyinde engellenmesi ile tam bir androjen blokajı yapılabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla ilk defa 1966 yılında Scott ve Schirmen (7) tarafından anti-androjen olan cyproteron acetat prostat kanseri tedavisinde kullanılmış ve sonuçları yayınlanmıştır.

Biz de prostat kanserli hastalarımızın bir grubuna sadece orkiektomi, diğer grubuna ise orkiektomi ile birlikte cyproteron acetat kullanarak bu anti-androjen ilacın kombine tedavideki değerini araştırdık.

* SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Uzmanı

** SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Doçenti

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 1987 - 1991 yılları arasında SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniğinde teşhis edilen B₁, B₂, C₁ ve D₂ evrelerinde 32 prostat kanserli hasta alınmıştır.

Çalışma protokolü gereğince tüm hastalara rektal tuşenin yanında abdominal ultrasonografi, prostat biopsisi, kemik sinsigrafisi ve tümör belirleyicileri (PSA, AF, PAF, AIF) yaptırılarak teşhis ve evrelendirilmeye gidilmiştir.

Olgunun 16'sı biletaral orkiektomi, kalan 16'sı da bilateral orkiektomi yapıldıktan sonra günde 100 mg (50 mg x 2/gün) CPA tedavisine alınmıştır.

Hastalar tedavi başlangıcından itibaren iki ayda bir kontrollere çağırıldı. Her kontrolde tümör belirleyicileri ve gerektiğinde kemik sinsigrafileri yaptırıldı.

Tedavi ile alınan yanıtlar National Prostatic Cancer Project (NPCP) kriterlerine göre tam cevap (TC), kısmi cevap (KC), stabil cevap (SC) ve ilerleme (İ) şeklinde değerlendirildi.

Hastalar ortalama 10 - 28 ay arasında takip edilmiştir.

Bulgular "t" testi ile değerlendirilmeye alındı.

BULGULAR

Hastaların yaşları 52 - 85 arasındaydı. Orkiektomi grubunda kemik metastazı olmayan 4 hastanın 2'si C, 2'si de B, ve B₂ evresindeydi. CPA grubundaki yine 4 hastadan 3'ü C, 1'i ise B₁ evresindeydi (Hastaların evreleri rektal tuşe ve ultrasonografi yardımı ile belirlendi). Orkiektomi grubundaki 12 hasta D₂ evresindeydi ve bunlardan 4'ünde ağırlı kemik metastazı vardı. CPA grubunda yine 12 hasta D₂ evresindeydi ve bunların 6'sında ağırlı kemik metastazı mevcuttu (Tablo I).

Tablo I : Her iki tedavi grubundaki hastaların evreleri

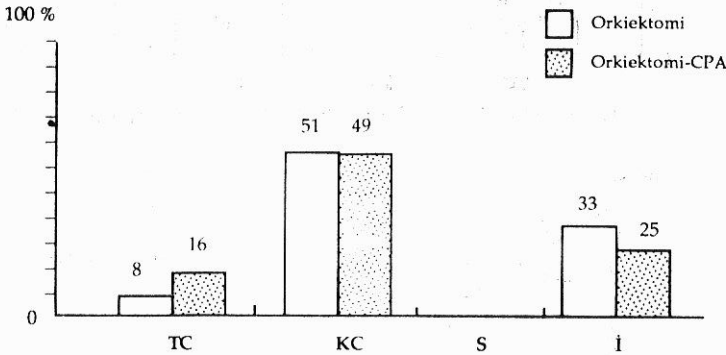
TEDAVİ	Evre B	Evre C	Evre D ₂ Ağrı —	Evre D ₂ Ağrı +
	Kemik Metastazı —	Kemik Metastazı —		
ORKİEKTOMİ	2	2	8	4
ORKİEKTOMİ + CPA	1	3	6	6

Birinci yılın sonunda takibe alınan hastaların tedavisiyle cevapları değerlendirildi. Her iki grupta da metastazı olmayan B ve C evresindeki olgularda tam cevap alındı. Ancak orkiektomi grubundaki bir hasta renal orijinli üremi nedeni ile kaybedildi.

Orkiektomi grubundaki D₂ evresindeki 12 hastadan 8'inde tam ve kısmi cevap alındı (% 67). Kombine tedavi yapılan gruptaki D₂ evresindeki 12 hastadan 9'unda tam ve kısmi cevap elde edildi (% 75). Orkiektomi grubundaki ağrılı kemik metastazı olan 4 hasta yıl içinde kaybedildi (% 33). Bu hastalarda 6. aydan itibaren progresyonda artış oldu ve hepsi 10 -12. aylar içinde öldüler. CPA grubunda ağrılı kemik metastazları olan hastalardan 3'ünde 8. aydan itibaren progresyonda artış oldu ve hepsi de 11. ayda kaybedildi (% 25) (Tablo II). Her iki grup arasındaki başarı oranı istatistiksel olarak anlamsızdı (p> 0,5).

Tablo II : Birinci yıl takip sonuçlarının değerlendirilmesi

TEDAVİ	Evre	Tam Cevap	Kısmi Cevap	Stabil	İlerleme
ORKİEKTOMİ	B ve C	3	—	—	1 (ex)
	D	1	7	—	4 (ex)
ORKİEKTOMİ	B ve C	4	—	—	—
	CPA	2	7	—	3 (ex)



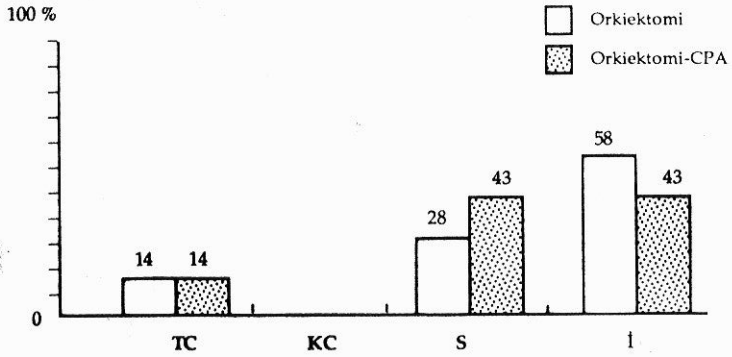
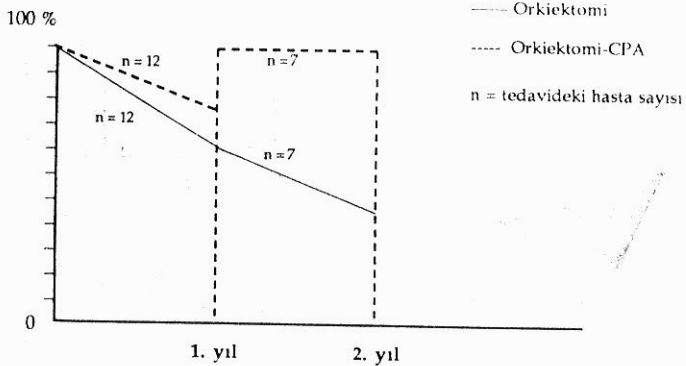
Şekil 1 : D₂ evresindeki hastaların birinci yıl takip sonuçlarının grafikte değerlendirilmesi.

İkinci yıl takiplerinde her iki grupta da 7'şer hasta vardı. Orkiektomi grubunda ilk yılda tedaviye tam cevap veren hastada yine klinik ve laboratuvar olarak tam cevap mevcuttu. İki hastada stabil durum belirlendi, buna karşılık kalan 4 hasta ise 20-26. aylar içinde kay-

bedildi. Bu hastalarda ortalama 14-20. aylar arasında progresyonda artış başlamıştı. CPA grubunda yine bir hastada tedaviye tam cevap devam ediyordu. 3 hastada stabil durum gözlemlendi. Bunların hepsinde tedavi öncesinde ağrısız kemik metastazları vardı. Progresyon gösteren 3 hastadan birinde ilk yılda tedaviden tam yanıt alınmıştı. Diğer iki hasta ağrılı ve ağrısız kemik metastazları olan hastalardı. Bu grupta ikinci yıl takipleri süresince ölen hasta olmadı (Tablo III, Şekil 3).

Tablo III : İkinci yıl takip sonuçlarının değerlendirilmesi

TEDAVİ	Evre	Tam Cevap	Kısmi Cevap	Stabil	İlerleme
ORKİEKTOMİ	B ve C	3	—	—	—
	D ₂	1	—	2	4 (ex)
ORKİEKTOMİ	B ve C	4	—	—	—
CPA	D ₂	1	—	3	3

Şekil 2 : D₂ evresindeki hastaların ikinci yıl takip sonuçlarının grafiği.

Şekil 3 : Tedavideki hastaların yaşam oranları (p > 0,2)

Orkiektomi grubunda ikinci yıl sonunda hastaların % 42'si, kombine tedavi yapılan gruptaki hastaların ise % 100'ü hayatta kaldı ($p>0,2$) (Şekil 3).

Orkiektomi grubunda progresyon ortalama 12. ayda, diğer grupta ise 15. ayda başlamaktaydı ($p>0,5$).

Her iki tedavi grubunda da yan etkiler minimaldi. Orkiektomi grubunda 10 hastada sıcak basması görülmesine rağmen CPA grubunda sadece 2 hastada hafif bir sıcak basması oldu. Kardiovasküler problemi olan hastalara anti-androjen tedavi vermediğimiz için hiçbir hastada bu tür bir komplikasyon olmadı. İki gruptaki hastaların % 80'inde libido kaybı oldu. CPA kullanan diabetes mellituslu bir hastada hiperglisemi geliştiği için 11. ayda bu ilaçtan vazgeçilerek başka bir anti-androjen verildi (Tablo IV).

Tablo IV : Her iki tedavi grubunun yan etkileri

Tedavi	Sıcak Basması	Kardiovasküler Problem	Libido Kaybı	Jinekomasti
ORİEKTOMİ	10	—	13	—
ORKİEKTOMİ				
CPA	2	—	13	1

TARTIŞMA

Prostat kanserinin hormonal tedaviye cevabı ve sürrenal kaynaklı androjenlerin serum seviyelerinin hastalığın ilerlemesine olan katkıları ile ilgili laboratuvar ve klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Cerrahi veya medikal kastrasyonla prostat kanserli hastaların % 60 - 80'inde ilk yılda objektif yanıt alınabilir (6,8). Kendi çalışmamızda orkiektomi grubunda % 67. kombine tedavi yapılan grupta ise % 75'lik bir başarılı yanıt alınmıştır ($> 0,5$). Becker'in (1) yaptığı karşılaştırmalı tedavide orkiektomi grubunda % 67 CPA grubunda ise % 77 başarı elde edilmiştir. De Silverio (3) ise CPA grubunda % 83 olumlu yanıt almıştır. Literatürde de görüldüğü gibi her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Buna karşılık ikinci yıl tedavileri sonunda ölüm oranları arasında farklılık görülmüş-

tür. Orkiektomi grubunda hastaların % 42'si, diğer gruptakilerin ise % 100 ü hayatta kalmıştır. ($p > 0,2$). Bu durum sürrenal kaynaklı androjenlerin hastaların prog-resyonu hızlandırıp prognozunu kötüleştirdiğinin bulgusu olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda sadece orkiektomiden sonra kanda hala % 40 oranında dihidrotestosteron düzeyi tesbit edilmiştir.

Schroder ve arkadaşları (9) 1987'de medikal katrasyon ve medikal kast-rasyonla birlikte CPA tedavisi uyguladıkları iki grup hastada % 41 ve % 37'lik progresyon tesbit etmişlerdir. 1981 yılında EORTC'nin başlattığı çalışmalar 1987 de sonuçlanmış ve orkiektomi ve CPA tedavileri arasında tıpkı Schroder'in çalışmasında olduğu gibi progresyon ve hayatta kalma oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (11).

Dolayısı ile prostat kanserinin tedavisinde problem sadece total androjen blokajı değildir, aynı zamanda tümör hücrelerinin androjen bağımlılığı da önem kazanmaktadır. Yani prostat kanseri anti-androjen tedavi ile belirgin bir süre kontral altında tutulabilmektedir. Bunun iki sebebi olduğu kabul edilir : Birincisi kanser hücrelerinin heterojen yapısına yani ne oranda androjen bağımlı hücrelerden oluştuğuna bağlı olmaktadır, diğeri ise hücre seviyesinde yetersiz androjen blokajı olması sonucunda bu hücrelerin mutasyona uğrayarak androjen duyarsız hale gelmesidir (10).

Yan etkiler açısından değerlendirmeye alındığında, bilhassa sıcak basmasının CPA tedavi grubunda % 12,5 oranında görülmesi nedeni ile ($p < 0,02$) prostat kanserinin hormonal tedavisinde CPA komplikasyonların önlenmesi amacı ile ilâve tedavi olarak önerilebilir.

ÖZET

D. evresindeki 32 prostat kanserli hastadan 16'sına bilateral orkiektomi, kalan 16'sına da bilateral orkiektomi ile birlikte anti-androjen olan cypteron acetate (CPA) (100 mg/gün) vererek anti-androjen tedavinin klinik etkinliğini araştırdık. Orkiektomi grubunda ilk yılda % 67, CPA grubunda ise % 75 başarılı yanıt alındı. İkinci yılda ise grupta % 58, diğer grupta % 43 oranında progresyon görüldü. Literatür uyumlu olarak CPA ile kombine anti-androjen tedavinin cerrahi kastrasyona üstünlüğünü gözlemedik. Ancak CPA grubunda sıcak basması gibi komplikasyonların anlamlı olarak azlığı tedavide bu yönde üstünlük kazandırdı.

Anahtar Kelimeler : Prostat kanseri, Anti-androjen tedavi, Cypteron asetat.

SUMMARY

Bilateral Orchiectomy Versus Bilateral Orchiectomy And Cyterone Acetate In Prostate Cancer Patients

We performed bilateral orchiectomy to the 32 stage D prostate cancer patients and by giving CPA (100 mg/day) to the 16 of them we searched for the clinical effectiveness of the anti-androgen therapy. While the response was % 67 in the only bilateral orchiectomy performed group. The succesfull response was % 75 in the CPA therapy added group. Progression was observed in the % 58 of the first group and % 43 the CPA receiving group respectively. We didn't observe the superiority of the anti-androgen therapy with CPA over castration surgery with benefit of the literature. On the other hand decreased flushing as a castration complication in the CPA supported group gives superiority to this therapy by this way.

Key Words : Prostate cancer, Anti-androjen therapy,
Cyteron asetat.

KAYNAKLAR

1. Becker Klosterhalfen H : Clinical experience with Androcur in the treatment of prostatic cancer. In H. Klosterhalfen (ed) : New Developments in Biosciences 4. sayfa 97 Walter de gruyter Berlin, 1988.
2. Catalona WJ Scott WW : Carcinoma of prostate. Campbell's Urology, 5Th ed. vol. 2 Philadelphia : WB Saunders. 1986.
3. Di Silverio F Sciarra F : Result of long term treatment with cyproterone acetate in advanced prostatic cancer patients. In Klosterhalfen (ed) : New Developments in Biosciences 4 sayfa 115 Walter de Gruyter Berlin, 1988.
4. Geller J Albert J Yen SSC : Medical castration of males with megestrol acetate and small doses of diethylstilbestrol. J. Clin. Endoc. Metab. 52 : 576, 1981.
5. Klugo RC Farah RN Cerny JC : Bilateral orchiectomi for carcinoma of prostate. Responses of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. Urology, 17 : 49, 1981.
6. Labrie F Dupond A Belanger A Lachance R : Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with LHRH agonist. J. Urol 1987 : 138, 804.

7. Neumann F Radimaier A Borcmacher K : İlerlemiş prostat kanserinin hormonal tedavisi, Schering (basın).
8. Resnick MI Grayhack JT : Treatment of stage IV carcinoma of prostate. Urol. Clin N. Amer. 2 (1975) 141.
9. Schroeder FH Klijn JG John FH : Metastatic cancer of the prostate managed by buserelin acetate versus buserelin acetate plus cyproterone acetate. J. Urol 1986, 135 : Özet 392.
10. Tunn UW : Rationale of total androjen blockade by cyproterone acetate. In H. Klosterhalfen (ed) : New Developments in Biosciences 4. sayfa 87 Walter de Gruyter Berlin, 1988.
11. Wein J Alan Malkowicz S Bruce : Cancer of the Prostate Part IV sayfa 23, Schering Plough International, 1990.