

## PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİLATERAL ORKİEKTOMİ İLE BİLATERAL ORKİEKTOMİ VE FLUTAMİD TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Orhan Yiğitbaşı\*

Hamit Ersoy\*\*

Fatih Yalçınkaya\*

Prostat kanserinin tedavisinde androjen kaynağının ortadan kaldırılmasına yönelik bilateral orkiektomi ile % 60 - 80 oranında objektif yanıt alınabilir (11,13). Geriye kalan sürrenal kaynaklı androjenlerin prostat kanserinin ilerlemesine sebep olabileceği belirtilmektedir. (2,4). Bu etkiyi önlemek için hipofizektomi, adenalektomi, gibi cerrahi yöntemlerin yanında steroid ve non-steroid birçok anti-androjen ajanlar geliştirilmiştir. Bu anti-androjen ajanlardan birisi de non-steroidal anti-androjen olan flutamid'dir (12,14).

Kesin etki mekanizması bilinmemesine rağmen flutamid'in testesteronun hücre tarafından alınımı veya dihidrotestesteronun hücre çekirdeği reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek etkili olduğu kabul edilir (1,14). Böylece sürrenal kaynaklı androjenlerin etkisi de hedef organ düzeyinde engellenmiş olur.

Bu çalışma da, hastalarımızın bir grubuna sadece bilateral orkiektomi, diğer grubuna da orkiektomi ile birlikte flutamid tedavisi vererek prostat kanserinde anti-androjen tedavinin klinik etkinliğini araştırdık.

### MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 1987 - 1991 yılları arasında SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniğinde teşhis edilen B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> evrelerinde 31 prostat kanserli hasta alınmıştır.

\* SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Uzmanı.

\*\* SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Doçenti

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

Olguların 16'sına bilateral orkiektomi, kalan 15'ine ise bilateral orkiektomi ile birlikte günde 750 mg (250 mg x 3/gün) flutamid verilmiştir.

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

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

Hastalar 10 - 28 ay arasında takip edildi.

Bulgular «t» testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastaların yaşları 52 - 73 arasındaydı.

Orkiektomi grubunda kemik metastazı olmayan 4 hastanın 2'si C, 2'si de B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub> evresindeydi. Flutamid grubunda yine kemik metastazı olmayan 3 hastadan 2'si C<sub>2</sub>, diğeri ise B<sub>1</sub> evresindeydi (Hastaların evreleri rektal tuşe ve ultrasonografi yardımı ile belirlendi).

Orkiektomi grubundaki 12 hasta D<sub>2</sub> evresindeydi ve bunlardan 4'ünde ağırlı kemik metastazı vardı. Flutamid grubundaki yine 12 hasta D<sub>2</sub> evresindeydi ve 5'inde ağırlı kemik metastazı tesbit edildi (Tablo 1).

Tablo 1 - Her iki tedavi grubundaki hastaların evreleri

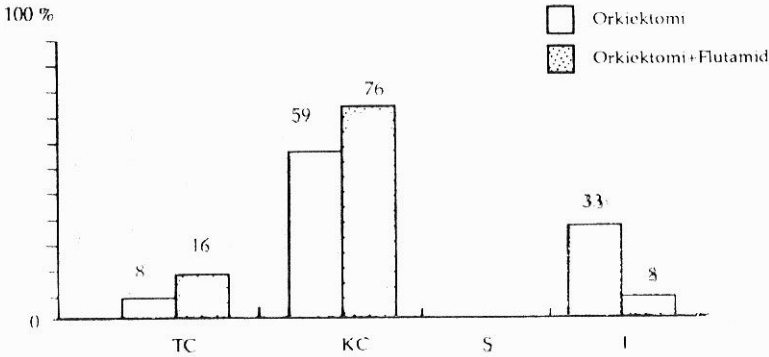
TEDAVİ	Evre B	Evre C	Evre D <sub>2</sub>	Evre D <sub>2</sub>
	Kemik Metastazı —	Kemik Metastazı —	Ağrı —	Ağrı +
ORKİEKTOMİ	2	2	8	4
ORKİEKTOMİ + FLUTAMİD	1	2	7	5

Hastalar tedavinin birinci yılı sonunda değerlendirmeye alındı. Her iki grupta da metastazı olmayan B ve C evresindeki hastalarda tedaviden tam cevap alındığı gözlemlendi. Ancak orkiektomi grubundaki bir hasta renal orjinli üremi nedeni ile kaybedildi.

Orkiektomi grubunda D<sub>2</sub> evresindeki 12 hastadan 8'inde tam ve kısmi cevap alındı (% 67). Diğer grupta yine D<sub>2</sub> evresindeki 12 hastadan 11'inde tam ve kısmi cevap gözlemlendi (% 92). Orkiektomi grubundaki ağırlı kemik metastazı olan 4 hasta yıl içinde kaybedildi (% 33). Bu hastalarda 6. aydan itibaren progresyonda artış oldu ve hepsi 10-12. aylar içinde öldüler. Diğer gruptaki ağrısız kemik metastazı olan bir hastada 9. aydan itibaren progresyon gösterdi ve 11. ayda kaybedildi (% 8). Her iki grup arasındaki başarı oranı istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi (p>0,2).

Tablo II - Birinci yıl takip sonuçlarının değerlendirilmesi

EVRE	EVRE	TAM CEVAP	KİSMİ CEVAP	STABİL	İLERLEME
ORKİEKTOMİ	B ve C	3	—	—	1 (ex)
	D <sub>2</sub>	1	7	—	4 (ex)
ORKİEKTOMİ + FLUTAMİD	B ve C	3	—	—	—
	D <sub>2</sub>	2	9	—	1 (ex)



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

Orkiektomi grubunda ikinci yılda takip edilen 7 hastadan birinde tedaviye tam cevap devam etmekteydi. İki hastada ise stabil durum gözlemlendi. Bu hastalar ilk yılda tedaviye kısmi olarak cevap vermişlerdi. Kalan 4 hastada ise progresyon gözlemlendi ve hepsi de 20 - 26.

aylar içinde kaybedildi (% 58). Bu hastalarda ortalama 14 - 20. aylar arasında progresyon başlamıştı (Tablo III, şekil II).

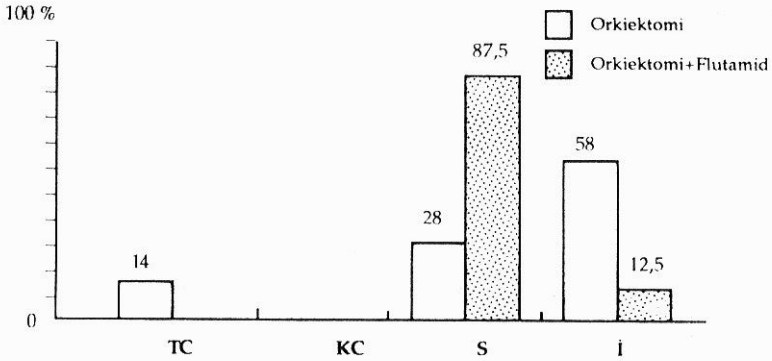
Flutamid grubunda ikinci yıl içinde takip edilen 8 hastadan 7'sinde stabil durum gözlemlendi. Bu hastaların ikisinde tedavi öncesinde ağrılı kemik metastazı vardı. Tedavi öncesi ağrısız kemik metastazı olan bir hasta 23. ayda kaybedildi.

Orkiektomi grubunda ikinci yıl sonunda hastaların % 42'sinin, flutamid grubundaki hastaların ise % 87,5'inin hayatta kaldığı anlaşıldı ( $p > 0,2$ ) (Şekil III).

Orkiektomi grubunda progresyon ortalama 12. ayda, diğer grupta ise 16. ayda başlamaktaydı ( $p > 0,5$ ).

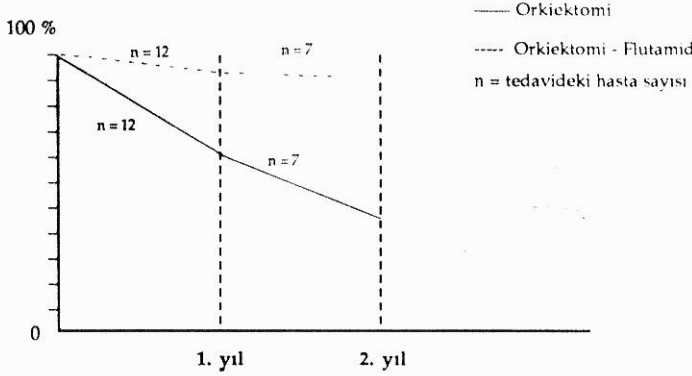
Tablo III - İkinci yıl takip sonuçlarının değerlendirilmesi

TEDAVİ	EVRE	TAM CEVAP	KİSMİ CEVAP	STABİL	İLERLEME
ORKİEKTOMİ	B ve C	3	—	—	—
	D <sub>2</sub>	1	—	2	4 (ex)
ORKİEKTOMİ + FLUTAMİD	B ve C	3	—	—	—
	D <sub>2</sub>	—	—	7	1 (ex)



Şekil 2 : D<sub>2</sub> evresindeki hastaların ikinci yıl takip sonuçlarının grafiklerle değerlendirilmesi

Orkiektomi grubundaki 10 hastada, diğer grupta 8 hastada sıcak basması gözlemlendi. Hiçbir hastada kardiovasküler problem gelişmedi. Ancak flutamid grubundaki iki hastada gastrointestinal şikayetler görüldüyse de bunlar medikal tedavi ile önlemlendi. Flutamid grubundaki iki hastada şiddetli sıcak basması nedeni ile sürekli medikal tedaviye alındı.

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

Tablo IV - Her iki tedavi grubunun yan etkileri

Tedavi	Sıcak	Kardiovasküler	Libido	Jinekomasti	Gastrointestinal
	Basması	Problem			Problem
ORKİEKTOMİ	10	—	13	—	—
ORKİEKTOMİ + FLUTAMİD	8	—	12	1	2

## TARTIŞMA

Labrie ve arkadaşları (8) 1982'de medikal kastrasyonla birlikte anti-androjen tedavi yaparak prostat kanserli hastalarda % 93 oranında başarı elde etmişlerdir Crawford (3) 1989 yayınında LHRH analogu ve flutamid tedavisi ile prostat kanserinde % 92 oranında objektif yanıt aldığını belirtmiştir. Kendi çalışmamızda da kombine tedavi uyguladığımız hastalarda ilk yıl % 92, diğer grupta da % 67 başarılı sonuçlar alınmıştır. Sadece orkiektomi yapılan hastalarda % 60 - 80 oranında başarı sağlanması yanında bu sonuçlar sürrenal kaynaklı androjenlerin prostat kanserinin büyümesine etkisini göstermektedir. Ayrıca Labrie'nin (10) yaptığı araştırmada da olduğu gibi kendi çalışmamızda da iki yıllık yaşam oranı orkiektomi grubunda % 42, kombine tedavi grubunda ise % 87,5 olmuştur.

Labrie'ye (9) göre prostat kanseri hücrelerinin tümü androjene bağımlıdır, ancak hücrelerin ihtiyacı olan androjen miktarı farklı olmaktadır. Medikal veya cerrahi kastrasyonla prostat kanseri hücreleri androjenden yoksun bırakılmış olur. Buna rağmen sürrenal kay-

naklı androjenler prostat kanseri hücrelerini az miktarda da olsa stimüle etmeye devam ederler. Bu hücreler daha sonraki peryotta mutasyona uğrayarak androjene bağımsız hale gelirler. Sonuç olarak Labrie kombine tedavi ile prostat kanseri hücrelerinin androjene bağımsız hale gelmesinin geciktirildiğini ileri sürmektedir.

Sadece orkiektomiden sonra kandaki dihidrotastesteron (DHT) seviyesi % 40 oranında azalmaktadır (4,7). Flutamid ile kombine tedaviden sonra bu oran % 95'e çıkmaktadır. Yapılan ölçümlerde kombine tedaviye rağmen halâ DHT seviyesinin 0,2 ngr/gr doku olduğu anlaşılmıştır (10).

Labrie'nin bu teorisine karşı Isaacs ve Kyprianov (5) tarafından başka bir teori geliştirilmiştir. Buna göre prostat kanseri androjene bağımlı ve bağımsız hücrelerden oluşmaktadır. Androjene bağımlı hücreler kastrasyon sonucunda ölünce androjene bağımsız hücreler zamanla pre-dominant olmakta ve hastalığın ilerlemesine yol açmaktadır. Burada her iki grup hücrenin doku içindeki miktarı önem kazanmaktadır.

Anti-androjen tedaviye rağmen halâ intraprostatik DHT seviyesinin bulunması ve prostat kanseri hücrelerinin heterojen özelliği hastada relaps olayına sebep olmaktadır (3,6).

Her iki tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasına rağmen orkiektomi ile birlikte flutamid uygulaması prostat kanserinin tedavisindeki başarı şansını arttırmakta ve yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olmaktadır.

## ÖZET

Hormonal tedavi gerektiren 31 prostat kanserli hastanın 16'sına bilateral orkiektomi, 15'ine bilateral orkiektomi ile birlikte non-steroidal anti-androjen olan flutamid (750 mg/gün) verilerek tedaviye alındı. Orkiektomi grubunda ilk yıl % 67, kombine tedavi grubunda ise % 92 başarılı yanıt alındı. İkinci yılda da orkiektomi grubunda % 58, diğer grupta da % 8 oranında progresyon saptandı. Her iki tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen; flutamid ile anti-androjen tedavinin daha başarılı olduğu gözlemlendi. Ancak prostat kanserinin heterojen özelliği ve anti-androjen tedaviye rağmen hala intra-prostatik dihidrotastesteron seviyesinin varlığı başarı şansını zamanla azalmakta ve relapsa sebep olmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Prostat kanseri, anti-androjen tedavi,

Flutamid.

## SUMMARY

### Bilateral Orchiectomi Versus Bilateral Orchiectomi And Flutamid In Prostate Cancer Patients

We performed bilateral orchiectomi to the 31 prostate cancer patients requiring hormonal therapy and added non-steroidal anti-androgen flutamid (750 mg/day) therapy to the 15 of them. While we got the % 67 success rate in the only orchiectomi performed group, the success rate was % 92 in the combined therapy receiving group for the first year. Progression was observed in % 58 in the former group and % 8 in the latter for the second year. Despite there was no statistically meaningful difference between two groups, we observed that the anti-androgen therapy was more successful by adding flutamid. The heterogeneity of the prostat cancer and the presence of intraprostatic dihydrotestosterone despite anti-androgen therapy decrease the success rate by the time being and cause relaps.

Key Words : Prostate cancer, anti-androjen therapy, Flutamid

## KAYNAKLAR

1. Bruchovsky N Rennis PS Goldenberg SL : Mechanizm and effect of androgen withdrawal therapies. In H. Klosterhalfen (ed) : New Developments in Biosciences 4. sayfa 5 Walter de Gruyter Berlin. 1988.
2. Cowley TH Brownsey BG Harper ME : The effect of ACTH on plasma testosterone and androstenedione concentrations in patients prostatic carcinoma. Acta Endocrinol Copen. 81 : 310, 1976.
3. Crawford ED Eisenberger MA McLeod DG : A controlled trial of Lauprolide with or without Flutamide in prostatic carcinoma. N. Eng. J. Med. 321 : 419, 1989.
4. Geller J : Rationale for blockage of adrenal as well as testicular androgens in the treatment of advanced prostate cancer. Semin. Oncol. 12 (1) : 28, 1985.
5. Isaacs J Kyprianov N : Development of androgen-independent tumor cells and their implication for the treatment of prostatic cancer. Urol. Res. 15 : 133, 1987.
6. Iversen P Christensen MG Friis E : A Phase III Trial of Zoladex and Flutamid versus orchiectomy in the treatment of patients with carcinoma of the prostate : Response to serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. Urology 17 : 49, 1981.

7. Klugo RC Farrah RN Cerny JC : Bilateral orcheotomy for carcinoma of the prostate : Response to serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urology* 17 : 49, 1981.
8. Labrie F Dupond A Belanger A : Antiandrogens and LHRH agoinsnt in the treatment of prostatic cancer. *Medicine/Science* 1/ : 435, 1985.
9. Labrie F Dupond A Belanger A : New approach in the treatment of prostate cancer : Complete instead of partial withdrawal of androgens. *Prostate* 4 : 579, 1983.
10. Labrie F Dupond A Cusan L Giguere M : Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in previousl untreated patients with clinical stage D2 prostatecancer : Today's therapy of choice. *J. Steroid Biochem* 30 : 107, 1988.
11. Labrie F Dupond A Belanger A Lachence R : Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a LHRH agonist. *J. Urol.* 138 : 804, 1987.
12. Resnick MI Grayhack JT : Treatment of stage IV carcinoma of the prostate *Urol. Clin. N. Amer.* 2 : 141, 1975.