

ilerlemiş Prostat Adenokanserini Busereline ile Tedavisinin Erken Sonuçları

Mesut ÇETİNKAYA
Selahattin BEYRİBEY
Bekir MURAT
Enver ÖZDEMİR
Engin ÖZEĞE

EARLY RESULTS IN THE TREATMENT OF ADVANCED
PROSTATIC ADENOCANCER WITH BUSERELINE

Ankara Numune Hastanesi İi.Üroloji Kliniği

Geliş Tarihi: 8 Mart 1990
Kabul Tarihi: 14 Temmuz 1990

ÖZET

Histopatolojik olarak prostat adenokanseri teşhisi almış, ileri evrede, daha önce hiçbir tedavi almamış 19 olguya cerrahi kastrasyon yapmadan "Busereline" tedavisi uygulandı. Elde edilen erken sonuçlara göre:

I. Bu busereline ilerlemiş prostat adenokanserli hastalarda kastrasyon ve östrojen tedavisine bir alternatiftir.

II. Prostat adenokanserinin östrojenle tedavisinde ortalama % 30 oranında rastlanan kardio-vasküler komplikasyonlar ve tromboembolik olaylar gibi ciddi yan etkilerin nadir görülmesi ve jinekomasti ve hot flushes gibi diğer yan etkilerin de nadir görülmesi bir avantajdır.

III. Pahalı olması ve sprey formuna hastalarımızın alışma zorluğu bir dezavantajdır.

Biz ortaya çıkan verilerin ışığında "Busereline" in ilerlemiş prostat adenokanseri olgularda etkili ve güvenilir olduğuna inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler Busereline, İlerlemiş Prostat Adenokanseri

T Kİ Tıp Bil. Araş Dergisi C.8, S.J, 1990.503-506

GİRİŞ

Prostat kanseri ABD'de erkeklerde kanserden ölüm sebepleri arasında 3. sırada yer almaktadır (1,2,20). Prostat kanserliler hekime başvurduklarında % 50'den fazlasında metastaz gelişmiş olmaktadır. İlk defak Huggins ve Hodges ilerlemiş prostat kanserinde cerrahi kastrasyonun ve östrojen terapinin semptomları hafiflettiğini

SUMMARY

Busereline treatment without surgical castration applied to 19 cases, histologically defined as prostatic adenocancer, clinically advanced and not treated previously.

Early result as follows:

I. Busereline is a good alternative to castration and estrogen treatment for patients with advanced prostatic adenocancer.

II. Rarity of severe side effects such as cardiovascular complications and thromboembolic events seen with estrogen in the treatment of prostatic adenocancer with the frequency of approximately 30 per cent and also rarity of other side effects, such as gynecomastia and hot flushes are advantages.

III. High cost and patients difficulty in application with spray form are disadvantages.

As a conclusion, we believe busereline is an efficient and dependable alternative for the treatment of advanced prostatic adenocancer.

Key Words: Busereline, Advanced Prostatic Adenocancer

T J Research Med Sci V. 8, N.5, 1990, 503-506

gözlenişlerdir (3,4). Kastrasyonun negatif psikolojik etkisi ve östrojenin kardiovasküler yan etkileri, trombo-embolik hadiseler, ağrı jinekomasti gibi yan etkileri sebebiyle LHRH analogları ile ilerlemiş prostat kanserinin (C ve D evresinde) tedavisi alternatif olarak ortaya çıkmıştır. LHRH analogları hipofizin gonadotropin miktarında belirgin bir depresyon meydana getirip, GnRH reseptörlerinin kaybına ve

hipofizer gonadotropin depolarının boşalmasına yol açmaktadır. Uzun süreli uygulamada testosteron sentez ve salgılanmasını inhibe ederek testosteron seviyesini erkeklerde orşiektomi yapıldığında elde edilen seviyeye indirmekte, böylece bir nevi tıbbi kastrasyon yapmış olmaktadır.

Bizim bu çalışmamızda ilerlemiş prostat adenokanserli 19 hastaya bir LHRH analogu olan "Busereline" verilmiş, sonuçları değerlendirilmiş ve literatür ile karşılaştırılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamıza Aralık-1986 - Eylül 1989 arasında kliniğimize yatırılarak tedaviye alınmış ilerlemiş prostat adenokanserli 19 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 57-80 arasında değişmekte olup, ortalaması 68'dir. Hastaların 14'ü evre C'de, 5'i evre D'de idi. Tedavide hastalara ilk hafta 8 saat aralıklarla günde 3 defa Ug subkutan enjeksiyon, ilk haftadan sonra intranazal olarak her iki burun deliğine ayrı ayrı 6 x 100 Ug sprey formu uygulanmıştır. Tedaviye cevap kriterleri kan biyokimyası (üre, kreatinin, AKŞ, kan elektrolitleri, SGOT, SGPT, karaciğer fonksiyon testleri, alkalin fosfat, prostatik asit fosfat serum testosteron düzeyi) 4,8,12. haftalarda ölçülerek değerlendirilmiştir. Ayrıca semptomlar ve tuşe bulguları aynı haftalarda kaydedilmiş, metastazların takibi akciğer grafisi, tüm kemik scanningi ile 3'er aylık aralıklarla yapılmıştır.

BULGULAR

Olguların hastaneye başvurma sebepleri Tablo T de görülmektedir.

Görüldüğü gibi prostatizm semptomları önde gelmekte olup, metastaz semptomları daha sonra gelmektedir.

Tablo 1. Olguların Hastaneye Başvurma Sebepleri

Şikayetler	Olgu Sayısı	Görülme Oran
Dizüri	9	%47
Pollakiüri	14	%73
Niktüri	14	%73
İdrar akımında zayıflık	8	%42
Hematüri	4	%21
Kemik ağrıları	6	%31
Zayıflama	3	% 15
Karın alt kadranında ağrı	2	% 10.5

Olguların Grade'lerine göre değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

Grade 1.....	2 olgu
Grade 2.....	4 olgu
Grade 3.....	6 olgu
Grade 4.....	7 olgu

Olguların 4. haftada tedaviye cevapları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Olguların 4. Haftada Tedaviye Cevapları

Bulgular	Olgu Sayısı	Oran
Prostatizm sempt. azalma	16	%84.2
Rektal tuşede kitlenin küçülmesi	15	% 78.9
PAP'ın normale inişi	8	% 42.1
Serum testosteron düzeyi 100 ng/dl'ye yada daha aşağı inmesi	12	% 63.1

Olguların tedaviye 8. haftada verdikleri cevapları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Olguların 8. Haftada Tedaviye Cevapları

Bulgular	Olgu Sayısı	Oran
Prostatizm sempt. azalma	14	%73.6
Rektal tuşede kitlenin küçülmesi	15	% 78.9
PAP'ın normale inişi	11	% 57.8
Serum testosteron düzeyi 100 ng/dl'ye yada daha aşağı inmesi	19	% 100

Tablo 4'de olguların 3. ay sonunda tedaviye cevapları özetlenmiştir.

Tablo 4. Olguların 3 Ay Sonunda Tedaviye Cevapları

Bulgular	Olgu Sayısı	Oran
Prostatizm sempt. azalma	14	% 73.6
Rektal tuşede kitlenin küçülmesi	17	%89
PAP'ın normale inişi	14	% 73.6
Serum testosteron düzeyi 100 ng/dl'ye yada daha aşağı inmesi	19	%100

3. ay sonunda değerlendirildiğinde bütün hastaların yaşam kalitelerinin arttığını, ağrılarında belirgin bir azalma olduğunu gördük. Sekizinci haftadan sonra tüm olgularda serum testosteron düzeyi kastrasyon değerinin altına inmiştir. Üç ay sonunda PAP düzeyi 5 olguda normalden yüksek seyretmiştir. Akciğer grafilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesinde başlangıçtaki durum ile 3. ayın sonundaki durum arasında belirgin bir fark göremedik. Kemik grafileri değerlendirildiğinde ilerleme kaydedilen 2 hastada metastaz bulguları tesbit edildi.

Genel bir değerlendirme yapıldığında 3 olguda ilerleme, 5 olguda stabilleşme, 11 olguda hastalıkta gerileme tesbit edildi. D evresinde olup, tedaviden sonra stabilleşen 1 olgu kalb yetmezliği sebebiyle 5. ayda exitus olmuştur. Yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde tüm olgularda libido kaybı görülmüştür. Olguların 5'inde hot flushes (ateş basması), 4 olguda nazal irritasyon gözlenmiştir. Buna rağmen tedavi kesilmemiştir. Olgularımızın 8'i henüz 1 yılı doldurmadığından yukarıdaki oranların zamanla değişebileceğini belirtmek isteriz.

TARTIŞMA

Cerrahi kastrasyonun negatif psikolojik etkileri, östrojenin kardiovasküler yan etkilerinin fazla oluşu ilerlemiş prostat adeno kanserinin tedavisinde yeni tedavi yollarının aranmasına neden olmuştur. 1971'de Schally ve arkadaşları LHRH'yı izole ettiler. Daha sonra LHRH'nın daha aktif ve enzimlere daha dirençli yeni analogları sentez edildi (8,9). Bir müddet sonra da anti-

androjenler geliştirildi, bunlar tek başına yada cerrahi kastrasyonla birlikte kullanılmaya başlandı. Tedavi sonuçlarımıza göre 3 olguda tedaviye rağmen ilerleme kaydedildi, bu oran literatürde % 28'dir. Stabilleşme 5 olguda olmuştur (% 26.3), literatürde bu oran % 32'dir. Tedaviye cevap 11 olguda % 57 olarak bulunmuş olup, bu oran literatürde % 40'dır (10). Literatürde 24 hastalık bir çalışmada Busereline tedavisine parsiyel cevap oranı % 54, klinik stabilizasyon % 38 olarak bildirilmiştir. Bu ve buna yakın sonuçlar veren birçok araştırma mevcuttur (11,12, 13,14,15,10, 16,17,18).

Bizim sonuçlarımız da yukarıdaki araştırmacılarinkine paralellik göstermektedir. Buscreline'nin yan etkilerinden libido kaybı bizim hastalarımızda % 100 olmuştur, bazı yayınlarda hot flushes bazı yayınlarda da "F İare" olarak geçen, hastaların ateş basması olarak tarif ettikleri belirti bizim çalışmamızda % 26.3 olmuştur, nazal irritasyon da % 21 olmuştur. Bir çalışmada libido kaybı % 25, hot flushes %54, nazal irritasyon % 43 olarak bildirilmektedir (19). Bir başka çalışmada 2. ay sonunda libido kaybı % 100, hot flushes % 90 olarak verilmektedir (2). Görüldüğü gibi yen etki yönünden bizim sonuçlarımız literatürdeki bazı sonuçlara yakınlık göstermekte, bazılarıyla da farklılık göstermektedir. Olguların tamamında kastrasyon düzeyi yada altında testosteron seviyesine ulaşılmışken 3 olguda hastalığın ilerlemesini bu olgularda androjene bağımlı olmayan prostat Ca olabillir şeklinde yorumlayabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Labrie F, Dupont A, Belanger A: Complete androgen blockade for treatment of prostate cancer. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Important Advances in Oncology. Philadelphia JB, Lippincott, 1985.
2. Tolis G, Koutsilieris M, Herrera R, Stellos A, Martinez A, Dufresne M: Advanced Prostatic Adenocarcinoma: Biological Aspects and Effects of Androgen Deprivation Achieved by Castration or Agonistic Analogues of LHRH. Med Oncol and Tumor Pharmacother. Vol.1, No.2, pp. 129-136,1984. Printed in Great Britain.
3. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV: Studies on Prostate Cancer. II. The effect of castration on clinical patients with carcinoma of prostate gland. Arch Surg 43: 209,1941.
4. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer III: The effect of desoxycorticosterone and estrogen on clinical patients with metastatic carcinoma of prostate. J.Urol (Baltimore), 46: 997,1941.
5. Sandow J, Von Rechenberg W, Jerzabek G: Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone releasing Fertil Steril 30: 205,1978.
6. Schally AV et al: Isolation and Properties of The FSH and LH releasing Hormone. Biochem Biopsy Res Comm. 43: 393,1971.
7. Schally AV, Kastin AJ, Arimura A: FSR releasing hormone and LH releasing hormone. Vit Horm 30:
8. Coy DH, Vilchez Martinez JA, Loy EJ et al: Analogs of LIIRH with increased biological activity produced by D. aminoacid subtitas in position. J Med Chem 19: 423, 1976.
9. Manahan MW, Amoss MS, Anderson HA et al: Synthetic analogs of the hipotalamic LIIRH factor with increased agoins or antagonist propertie. Biochem 12: 4616,1973.

10. Smith J, Glode L M . Wettlaufer JN et al: Clinical effect on GnDH analogue in metastatic carcinoma of the prostate. Urology 25: 106, 1985.
11. Borgmann V, Nagel R. Al Abadi et al: Treatment of prostatic cancer with LHRH analogues, Prostate 4: 553. 1983.
12. Fauer N et al: Preliminary results on the clinical efficiency and safety of androgen inhibition by an LHRH agonist alone or combined with an antiandrogen in the treatment of prostatic carcinoma. Prostate, 4: 601, 1983.
13. Klijn JGM, De Jong PHD et al: LHRH agonist treatment in metastatic prostate carcinoma. Eur J Cancer Clin Oncol, 20: 483, 1984.
14. Koutsilieris M, Tolis G: GnRH agonist in the treatment of advanced prostatic carcinoma. Prostate 4: 569, 1983.
15. Labric F, Dupont A. Bélanger M et al: Combination therapy with Flutamide and castration LHRH against orchiectomy, in advanced prostate cancer. J Steroid Biochem 23, 833, 1985.
16. Tolis G, Ackman D, Stellos A et al: Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with LHRH against. Proc Natl Acad Sci USA. 79: 1658, 1982.
17. Trachtenberg J, Zadra J: Is total androgen ablation superior to testicular androgen ablation in the treatment of metastatic prostatic cancer? J Urol 133: 374, 1985.
18. Tueter KJ, Otnes B, Hannestad R; Treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. J Urol Nephrol 12: 115, 1978.
19. Sogani PC and Fair WR: Treatment of advanced prostatic cancer in urology. Clin of North Am. Vol 14, No.2 May 1987. 20- Campbell's Urology. Page 1463, 1986