

Uzm.Dr.Kürşad KAPTAN\*  
Uzm. Dr.Ahmet ÖZET\*\*  
Uzm,Dr.Fikret ARPACI\*\*  
Prof. Dr. A. Önder BERK\*\*

Hastalığı daha iyi tanımak ve tedavisinde daha başarılı olabilmek için tedavisi dışındaki bazı özelliklerine kısaca göz atmakta yarar görüyoruz.

### İNSİDENS

50 yaşından önce nadir olup, yaşla insidensi artar. Erkekler arasında; tanısı yeni konan vaka sayısının yılda yüzünü geçmesi ile akciğer kanserinden daha fazla görülmekte ve en sık görülen maligniteyi oluşturmaktadır (1,2,3). 55 yaşın üzerinde yıllık otuzbinden fazla ölümle, erkek kanser ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı alır (1,2,4). Yüksek mortalitenin nedeni; 50 yaşın üzerindeki erkekler arasında insidensinin yüksekliği ve tanının kür sağlanacak evreyi geçtikten sonraya kadar gecikmesindedir (5). İnsidens giderek artış göstermektedir, 1973-1985 periyodunda tanıda %30 artış olmuştur (6).

### ETYOLOJİ

Etyolojisi bilinmemektedir (4). Puberte öncesi kast edilen erkeklerde prostat kanseri (PK) gösterilememiştir. Hastalık kastrasyonu takiben ve östrojen tedavisi ile gerilemektedir. Fakat hormonal bir etyoloji saptanamamıştır. Benign prostat hipertrofisi (BPH) ile ilişki içinde görülmemektedir. Çevresel faktörler etkili olabilir. Çünkü PK'nin sık olmadığı bir bölgeden, sık olduğu bir bölgeye göç eden şahıslarda hastalık daha sık görülmektedir. Onkogenik viruslar PK hücrelerinde saptanmıştır. Fakat direk etyolojik ilişki saptanamamıştır (4).

### SINIFLAMA

ilk ortaya çıkış şekline göre şu şekilde sınıflandırılabilir: 1) Latent kanser: Postmortem olarak saptanır. Sıklığı %26-73'dür (1,7). 2) Tesadüfi kanser: Klinik olarak benign hastalıkta, çıkarılan prostat dokusunda saptanır, sıklığı %6-20'dir (1,7,8). 3) Gizli kanser: Primer tümöre ait semptom olmaksızın, metastazın semptomatik olması ve metastazdan tanı konulmasıdır. Sık olmayan bir durumdur (1,7). 4) Klinik prostat kan-

seri: Dijital rektal muayenede ve klinik olarak şüphelenilir. Histolojik olarak tanı konur (1,7).

PK li olgu ile ilk karşılaşıldığında %85'i klinik olarak lokalize hastalıklı, %15'i ise sistemik yayımlıdır (9). Hastalığın klinik olarak yaygınlığının belirlenmesinde en yaygın olarak TNM ve Jewett-Whitmore-Prout sınıflandırmaları kullanılır (4,10) (Tablo 1).

### PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Patolojik tanı; nükleer anaplazi, invaziv büyüme özelliği ve prostat yapısının bozulmasına dayanmaktadır. Tanı için bu üç özellikten en az biri bulunmalıdır. Sekretuar hücrelerde büyük nükleolus varlığı tanı için en önemli kriter olarak kabul edilir (11).

PK'nin patolojik sınıflaması:

- A. Epitelial Tümörler:
  1. Asineradenokarsinoma (>%95)
  2. Duktal adenokarsinoma  
(Transisyonel. squamoz, endometroid, miks)
  3. Küçük hücreli karsinoma
  4. Müsinöz karsinoma
- B. Non-Epitelial Tümörler:
  1. Sarkoma
  2. Melanoma

Adeno kanserler genellikle prostatın periferik bölgesinden köken alır. Fakat benign hipertrofinin kökenini aldığı periüretal dokuya sıklıkla invazyon yapar. Böylece üretral obstrüksiyon oluşturur. Üretral obstrüksiyon da oluşturabilir. Bunu ya mesane içine direk yayılımla ya da seminal veziküller ile mesane yoluyla yapar (4).

Uzak yayılım lenfojen ve hematojen yolla olur. En sık olarak, pelvik lenf nodüllerine ve özellikle pelvis ve lomber vertebralara olmak üzere, iskelet sistemine metastaz yapar. Organ metastazları daha geç ve daha az sıklıkla. Organ metastazlarını en sık olarak akciğer, karaciğer ve adrenal glandlara yapar (4).

Önceden kestirilemeyen bir doğal gidişi vardır. Bazı şahıslarda tedavisiz, yıllarca iyi kalacak şekilde, ya-

\* GATA İç Hastalıkları BD,

\*\* GATA Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Tablo 1. Jewett-Whitmcie-Prout ve TNM Sınıflaması

JWP	TNM	
	Tx	Pirimer tümör yoktur.
	To	Pirimer tümör bulgusu yoktur.
A	T1	Tesadüfi
A1	T1a	<3 fokus
A2	T1b	>3 fokus
B	T2	klirik veya gros olarak glandda sınırlı
B1	T2a	<1.5 cm
B2	T2b	>1.5cm/>birlob
C	T3	Lokal invaziv
C1	T3	invazyon: prostatik apekse/ kapsül boyunca/mesane boynunt sémal vezikul/fikse değil
C2	T3	Rkse veya diğer komşu yapılar invazyon
D	T4	Dissémine
D1	N+	
	Ni	Tek <2 cm
	N2	Tak»2 cm<5 om, multiple>5 cm
	N3	<5 om
D2	M+	
O3		Hormon tedavisine rezistant

vaş bir progresyon gösterebilir. Bazılarında da hızla progresyonla, erken ölüme neden olur (4). Tanı konduktan sonra hastalığın gidişini etkileyen en önemli faktörler; uzak metastazların varlığı, tümörün histolojik evresi (diferansiyasyon) ve hastanın genel durumudur (yaş ve diğer hastalıkların varlığı) (9).

## SEMPTOMLAR

Hem erken hem de ilerlemiş prostat kanserleri tanı sırasında asemptomatik olabilir. Hastaların %80'den fazlası tanı sırasında C veya D evresindedir (2).

Üretraya yayıldığında; disüri, idrar yapma güçlüğü, idrar sıklığında artış, üriner retansiyon, sırt ve kalçaya vuran ağrı. heimatüri gibi benign hiperplaziden ayrılmayacak üretral obstrüksiyon semptomlarına neden olabilir (4). Eğer tümör ureter obstrüksiyonu yapacak kadar progresyona uğrarsa, hasta üremi ile gelebilir. Kemik ağrıları ve patolojik kırıklar gibi ilerlemiş hastalık semptomları ile hastalığın başlangıcında karşılaşılabilmektedir (4).

## FİZİK MUAYENE

Mevcut semptom ve bulgular araştırmayı prostata yöneltilir Dijital rektal muayene hastalığın tüm dönemlerinde tanı için en iyi yoldur. Lateral lobun posterior yüzü, kanserin en sık başladığı yer olarak kolaylıkla palpe edilebilir. Rektal muayenede prostat normalden veya benign hipertrofidan daha sert olarak hissedilir.

Glandın normal sınırları kaybolmuş olabilir. Prostatta lokalize indürasyon alanı saptanan olguların yaklaşık %50'si maligndir. Geri kalanı ise; prostatik kalku-

lus, inflamasyon, prostatik infarktüs veya cerrahi sonrası değişiklik olarak değerlendirilebilir. Eğer kanser şüphesi uyandıran bir indürasyon saptanırsa, muayene yapan bunun fokal ya da diffüz yapıda olduğunu, prostat sınırlarını geçip geçmediğini saptamalıdır. Skrotal ve/veya alt ekstremitede lenf ödem pelvik lenf nodüllerinin infiltrasyonuna bağlı olarak gelişir ve yaygın hastalığın bulgusudur (4).

## TANI YÖNTEMLERİ

Dijital Rektal Muayene (DRM): İyî yapılmış bir DRM'nin hızla yapılabilmesi ve rölatif düşük ücret gibi avantajları vardır (2,7,8). Çoğu kanser posterior lob periferel zonda asemptomatik şahıslarda bu yolla saptanabilirken, %24 oranında transisyon zonundaki olgular DRM ile saptanamaz (2,11). DRM palpabl prostat patolojilerinin tanısı için en duyarlı yöntemdir. Fakat malignite için spesifitesi yoktur (2). Anormal DRM sonucunun pozitif duyarlılığı %25-50'dir (7,8). Yapılan çalışmaların bazıları düzenli DRM'nin düşük evrede tümörü yakaladığına dikkat çekerken bazıları tam tersini göstermektedir (1,2). Ancak bazı merkezlerde yıllık DRM uygulaması tarama amacı ile yapılmaktadır (2).

Prostat Spesifik Antijen (PSA): Prostat antijeni bir glikoprotein. serin proteasdır. 34.000 dalton moleküler ağırlıktadır. Normal prostatik epitelden oluşur. Fakat PK için spesifik değildir. Düzeyi prostat volüm ve ağırlığı ile ilişkilidir. Bu da PSA'nın niçin benign prostat hiperplazisinde (BPH) arttığını açıklar. PK'nin saptanması ve izlenmesinde en yaygın olarak kullanılan testtir (1,2,7,8,12).

PSA'nın duyarlılığı bu testi radikal prostatektomi ve küratif radyoterapiden sonraki izlemlerde kullanılan bir test haline getirmiştir (7,8,12). Radyoterapi sonrası en düşük değerlere ancak bir yılda ulaşılır (10 ng/ml'nin altı) (12). Hormon manipülasyonu ile tedavi edilen olgularda PSA düzeyindeki değişiklikler prognostik bilgi sağlar; 6 aylık izlemede PSA'nın düşük seviyeleri (<10 ng/ml) yanıtın uzayacağını bir işaret iken, artış ise rezistansı gösterir (7,12). Ancak PSA değerlerine göre semptomların ortaya çıkacağını söylemek mümkün değildir (12).

Tanı için yalnızca PSA kullanıldığında hatalı pozitif oranı kabul edilemeyecek oranda fazla iken, PK'li olguya da %25-50 oranında tanı konulamaz (2,7). PSA düzeyleri: biyopsi, sert prostatik masaj, transüretral radikal prostatektomi, üretral işlemler, enfeksiyon ve akut retansiyon ile geçici olarak artar (2,7,8). Bu yüksekliğin süresi, prostat dokusundaki hasarın derecesine bağlı olarak, oldukça uzun (birkaç hafta) olabilir (8). BPH'de PSA değerlerindeki yükseklikte benign, malign ayırımı güçtür. En iyi ayırım prostat volümü ile PSA değerlerinin kombine kullanımınıdır (6).

Her ne kadar PSA yüksekliği tanı ve evreleme için kullanılamazsa da, bir kural olarak, PSA'nın artan düzeyleri PK'nin artan evresi ile uyumludur (2,7,8,12). Si-

nırlı hastalıklarda nadiren 15 ng/ml'yi geçerken 50 ng/ml'nin üzeri kuvvetle metastazı düşündürür (7).

Prostatik Asit Fosfataz (PAP): Ortofosforik monoester fosfohidrolazdır. Yüzbin moleküler ağırlıkta bir glikoproteindir. Postpubertal erkeklerde prostat epiteliyal hücreleri tarafından sekrete edilir (7,10). Diğer izoenzimleri karaciğer, trombositler, kemik ve kas dokusunda bulunur ve bunlara ait bozukluklarda plazma değeri artar. Benign durumlarda da; prostatitis, prostat infarktı, prostat manipülasyonunda artış gösterir (10). PAP iyi bir gösterge olarak spesifite ve sensitivitesini yitirmiş ve PSA'nın klinik kullanıma girmesi ile önemi azalmıştır (7). PAP değerleri evre ile ilişkilidir, organda sınırlı hastalıklarda nadiren artar. Yüksek değerler %70 sensitiv ve metastatik olgular için %100 spesifiktir (10). Hastaların tedaviye yanıtının veya rekürrensiz izlenmesinde kullanılabilir (7).

Transrektal Ultrasound (TRUS): Makroskopik tümörler için yüksek sensitiviteli bir testtir (1). Tipik lezyonlar periferik zonda genellikle hipoeoik alanlar olarak belirlenir (2,8). Çapı 5 mm küçüklükteki lezyonlar bu yolla saptanabilir. PK'nin saptanmasında TRUS ve DRM'nin sensitiviteyi aynıdır, ancak saptanan PK'nin evrenmesinde TRUS daha üstündür (2,13). Palpabl olmayan PK'nin tanısı, hipoeoik lezyon biyopsisi, DRM'de saptanamayan seminal vezikül invazyonun saptanması gibi avantajları vardır (2).

Prostat İğne Biyopsisi (PİB): Transrektal ve transperineal olarak uygulanır (2,8). Biyopsilerin ancak %50'si malign sonuçludur. Malign tümör hücrelerinin biyopsi yoluna implantasyonu oldukça nadir bir olaydır (2).

Prostat ince İğne Aspirasyon Biyopsisi: Basit, hızlı, emniyetli, anestezi gerektirmeyen ve pahalı olmayan bir tekniktir. Tecrübeli sitopatolojist gerektirir (2,8). TRUS ve TRUS rehberliğinde PİB'sisi aspirasyon biyopsisini ikinci planda bırakmıştır. Tanısal etkinlikleri eşit olduğu için, palpabl anormalliklerin tanısında başlangıç yaklaşımı olarak önerilmektedir (2,8).

Transüretral Próstatektomi (TUR): PK'li klinik olarak benign olan hastalıklar için uygulanan TUR'ların %10'unda saptanmıştır (2,11).

Akım Sitometrik Çalışma da; aneuploid tümörler diploidlerden daha kötü gidişlidirler. Bu çalışmalar prognostik faktörlerin saptanmasında önemli ise de, tedaviyi yönlendirmeye ve rutin uygulamaya elverişli değildir (2,13,14).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)'in en fazla uygulaması, PK'nin evrenmesinde, ekstraprostatik yayılım ve lenf nodülü tutulumunu göstermesindedir (2,8,13). Nodal tutulumun gösterilmesinde NMR, BT'den daha değerlidir ve etkinliği %60-80'dir (13). Nodal tutulumun saptanması genellikle lenf nodülü diseksiyonu gerektirir (10).

Radyonüklid Kemik Sintigrafisi, kemik metastazlarının saptanmasında etkin yoldur (13). Lezyonlar genel-

likle aksial iskelet sisteminde ve asimetriktir. Genelde 5 mm'den daha büyük lezyonların saptanmasında yeterlidir. Şüpheli lezyonlar radyografi ve NMR ile değerlendirilebilir (10).

Tanısal testlerin, pozitif tanısal değerleri kombinasyonla kullanıldıklarında artmaktadır. Tanıda uygun kombinasyon için fikir birliği yoktur. Ancak genel olarak DRM, PSA, TRUS, PİB kullanımı önerilmektedir. Genel kabul gören yaklaşım, PSA'nın tanıda ve tedavinin izlenmesinde seçilecek test olduğu, PAP'ın ekstraprostatik yayılımı saptamada en iyi ayırıcı olabileceğidir (1,2,8,11).

Vakaların erken saptanabilmeleri için PSA, DRE, TRUS uygulandığında ve hepsi negatif ise muayene beş yıl sonra tekrarlanır. Eğer testlerden bir ya da daha fazlası pozitif ise, fakat tanı konulamamışsa testler bir yıl sonra tekrarlanır (6).

## Tedavi (Tablo 2)

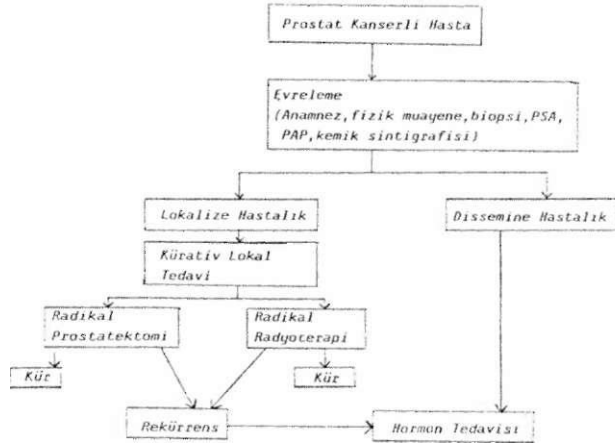
Cerrahi: Lokalize PK'li hastaların büyük kısmı tedavi gerektirmez. Çünkü tümörün uzun bir doğal gidişi vardır ve hastaların yaşam süresi tümörden ilgisiz faktörlerle kısıtlanır. Lokalize PK'li hastalarda hangi tedavinin uygulanacağına; hastanın yaşı, sağlık durumu, grade ve evre koşullarına bakarak karar verilir (9,14). Organda sınırlı hastalık (Evre A-B) cerrahi tedavi için uygundur. Evre A1'de yaşlı olgularda (>70 yaş) uzun doğal gidiş ve düşük progresyon ihtimali ile sadece izleme yeterlidir. Ancak 65 yaşın altındaki olgularda radikal prostatektomi gerekir (4,14). Evre B1 yaşlı olgularda, beklenen yaşam süresi en az on yıl olanlara kesin tedavi endikedir. Evre A2 ve B'de tedavi radikal prostatektomidir. Bu tedavi uygulanan lokalize olgularda 15 yıllık yaşam oranı PK olmayan eşidi gurup ile aynıdır (4). Evre B1'de lenf nodülü tutulumu insidensi düşüklüğünden, lenf nodülü diseksiyonu nadiren endikedir. B2'de ise nodüler tutulum %20-30'dur. Bu nedenle cerrahi uygulanan olgularda lokal kontrol için ameliyat sonrası radyoterapi uygulanır.

Evre C'de cerrahi uygulandığında; nodul tutulum-suz, prostat çeperinde tutulum olan olgularda adjuvan tedavi uygulanmalıdır. Klinik nodul tutulum-suz, lokal yayımlı hastada neoadjuvan hormonal manipülasyon tümör volümünü, çeper tutulum insidensini azaltır ve radikal prostatektominin kür oranını artırır.

Radikal prostatektomide, anatomik yaklaşım uygulanmasının, 5 yıllık lokal kontrolü sağlamada diğer serilere göre eşit ya da daha iyi sonuç sağladığı bildirilmektedir (15).

Radyoterapi (RT): Eksternal ışınlama ile ya da interstisiyel kaynaklar yoluyla yapılır. Alternatif bir tedavi şeklidir. PK'nin 10 ve 15 yıllık tedavi sonuçları değerlendirildiğinde; evre T2a (B1) olgularda eksternal RT ile radikal prostatektomi uygulananlarda yaşam şanslarının eşit olduğunu gösteren çalışmalar vardır (16). Evre T2b (B2)de ise yaşam şanslarının (10 yılda %61, 15 yılda

Tablo 2. Prostat kanserinde modern tedavi stratejisi (9)



%33) ve hastaliksız yaşam şanslarının daha iyi olduğu bildirilmektedir (16-20). Prostatik apeks veya seminal veziküllere ulaşan veya prostat çeperinde tutulumu olan olgularda seçilecek tedavi şekli RT'dir. Tümörün ekstrakapsüler yayılımını önler. Radikal prostatektomi istenmediğinde ya da yaş ve sağlık koşulları nedeniyle cerrahi uygulanmadığında kullanılır. Ağrılı kemik metastazlarının palyatif tedavisinde veya spinal kord kompresyonu gibi komplikasyonlarda majör role sahiptir (4,9,14,16,21-23).

Radikal prostatektominin ana komplikasyonu (%80-100) impotans ve (%30-50) üriner stres inkontinansdır (9). Radikal RT sonrası yaklaşık 2 yılda %50 impotans gelişir. 6-12 ay boyunca rektumdan intermitent kan gelebilir veya cerrahi tedavi ya da kan transfüzyonu gerektiren devamlı veya ciddi rektal kanama olabilir (%2) (9).

Endokrin Tedavi: Hormonal tedavi evre D olgular için tedavinin esasını oluşturur. Ancak %25-30'u tedaviye yanıtıdır (4,9,24). Ortalama hastaların %70'i endokrin tedavi sonrası sübjektif bir düzelme gösterirler. Maalesef bu tedavi ancak palyatif özelliكتedir, küratif değildir. Palyatif tedavinin primer amacı, yaşam süresinin uzatılmasından çok, yaşam kalitesinin artırılmasıdır (9). Ortalama yaşam süresi metastazların saptanmasından sonra 24-36 aydır (24-26).

Sınırlı etkinliği ve yan etkileri nedeniyle lokalize hastalığın tedavisinde uygulanmaz (9). Erken dönemde hormonal tedavinin plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir (27).

PK'nin androjen bağımlı olduğunun gösterilmesinden sonra, hormonal tedavi prostatik tümörleri dolaşımdaki androjenlerden mahrum bırakmaya yönlendirilmiştir. Böylece primer ve metastatik lezyonların regresyonu sağlanır (4,9). Dolaşımdaki testesteronun %95'i testiküler kaynaklıdır. Adrenal glandlarda testesteronun Drekürsörleri olan andrestenedion ve dehidroepiandro-

steronu oluşturur (26). Yetişkin erkeklerde androjenlerin yaklaşık %40'ı adrenal orijinli inaktif steroid prekürsörlerinden periferik dokuda lokal olarak sentezlenmektedir (6).

Genel olarak tümör hücrelerinin androjenden yoksun bırakılması iki yoldan mümkündür; endojen androjen konsantrasyonunun azaltılması ve androjenin etkilerinin inhibe edilmesi. Bu amaçla değişik tedavi şekilleri uygulanabilir.

Kastrasyon ile total androjen konsantrasyonunun %95'i elimine edilir (6,9,28). Ancak prostat dihidrotestosteron (DHT) içeriğinde yalnız %75'lik azalma olur (6). Çünkü adrenal androjenler PK hücrelerinde bulunur ve DHT'a dönüşmeye devam eder (9,29). Serum testesteron seviyesini hızla düşürür. İleri derecede metastazlı, medikal tedavinin başarısız olduğu veya tolere edilemediği olgularda ve relapsda seçilebilir (17,26). Psikişik travmaya ve ateş basmasına neden olur (30). Ancak hızlı, güvenli ve kalıcıdır, uzun hasta kompliansı gerektirmez (9).

Östrojenler, etkilerini santral sistem üzerinde gösterirler. Santral reseptörleri aktive ederek, LH-RH sekresyonunu inhibe ederler ve plazma testesteronunu kastrasyon seviyesine indirirler. Ancak adrenal androjen salgılanması devam eder (4,9,23,26). Dietilstilbestrol (DES) 3 mg/gün dozunda uygulanır (4,26). DES'in düşük dozları inkomplet supresyon oluşturur, 3 mg/gün üzerindeki dozlar daha fazla supresyon oluşturmaz ve kardiovasküler komplikasyon insidensini artırır. Dietilstilbestrol-difosfonat (200-500 mg/gün) ve uzun etkili ayda bir uygulanan impreparat polyestradiolfosfat da vardır (23-26). Her ne kadar östrojen tedavisi, etkin bir tedavi şekli ise de, kardiovasküler yan etkileri fazladır (29). Bunlar tromboflebitis, pulmoner emboli, serebrovasküler aksedan ve miyokard enfarktüsüdür. Bu komplikasyonlar platelet fonksiyon bozukluğundan ileri gelir ve hastaların %50'sinde ilk yılda olur, %10-20'si fataldir (27). Diğer majör yan etkileri; impotans, ağrılı jinekometri, bulantıdır (23-26). Bu yan etkiler yanında, kür sağlayamamakta ve objektif regresyon vakalarının yarısından azında saptanmıştır. Böylece östrojen tedavisi palyatif bir yaklaşımdır, yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlanmıştır (9,23,26,29).

Androjen ablasyonu, LH-RH analogları ile de sağlanabilir (4,26). Fizyolojik etkinin yüz katına kadar etkileri ile pituitar reseptörlerin desensitizasyonu, pituitar salınımı suprese eder (9,26). Yalnız başlarına veya anti-androjenlerle kombine olarak kullanılırlar (4,7). Bu şekilde yapılan total blokaj, tedaviye hızlı yanıt, yüksek yanıt oranı, belirgin yaşam süresinde uzama nedeniyle önerilmektedir. Ancak bu uygulama tümörün hormondan bağımsız klonlarının selektif proliferasyonuna yol açabilir (23). LH-RH analogları; Dekapeptil, nafarelin, buserelin, goserelin (3.6 mg/ay sc), leuprolidid (1 mg/gün sc) (4,9,23). Analoglardan herhangi biri ile te-

davının başlangıcında LH ve sonuçta testesteronda artış olur. Bu da tedavinin ilk 7-14 gününde kemik ağrısı ve/veya obstrüktif alt üriner sistem semptomlarında artışa yol açar ve alevlenme fenomeni olarak isimlendirilir (9,26,31). Bu nedenle yoğun vertebral metastazlı, spinal kord kompresyon tehlikeli ve/veya bilateral ureteral obstrüksiyonlu olgularda yalnız LH-RH analogu tedavisi kontrendikedir (26). Antiandrojenlerle beraber kullanımı bu tehlikeyi önler (9). Uzun süreli kullanımlarındaki diğer yan etki ateş basmasıdır (32). LH-RH analogları bilateral orşiektomi kadar etkilidir (33). Kardiovasküler tehlikesi yoktur (9). Bu nedenle LH-RH analogu ile tedavi hem orşiektomi hem de östrojen tedavisinin önünde yer alır (6).

Antiandrojenler, androjenlerle rekabete girerek androjenlerin etkilerini hedef organlardaki reseptörler düzeyinde bloke ederler (23,28). Androjenlerin en önemlisi testesteron hücreye girdikten sonra 5alfa-reduktaz enziminin etkisi ile aktif şekil olan 5alfa-dihidrotestesterona (DHT) dönüşür. DHT, sitoplazmik reseptörlere bağlanıp kompleks oluşturduktan sonra, hücre çekirdeğine girerek buradaki reseptörlere bağlanıp etkisi için gerekli sentezleri başlatır (28). Antiandrojenlerin, DHT'nün yerine reseptörlere bağlanması etkinin oluşmasını engeller (28,29). Bu yolla testiküler ve adrenal androjenlerin etkileri engellenir (12). Antiandrojenler tek başlarına yeterli olamazlar. Etkinlikleri için LH-RH analogları ile kullanımı önerilir (9,29). Antiandrojenlerin kullanımına bağlı olarak, hastaların yaklaşık %50'sinde sıcak basması olup, birkaç ayda düzelir ve %30'unda da jinekoma oluşur (9).

Nonsteroidal antiandrojenler: flutamid, nilutamid ve C 176.334'dür. En sık kullanılan, 3x250 mg/gün po. dozunda, ana yan etkisi diyare olan flutamiddir (6,14,28). Nilutamidin yarı ömrü daha uzundur ve daha iyi tolere edilmektedir. Bu ajanlar östrojenler veya orşiektomi ile konvansiyonel hormonal tedavi kadar etkin görünmektedir (23). Bunların kullanımında libido ve seksüel etkinlik sağlam kalır (6).

Steroid antiandrojenler; megesterol asetat (MPA) ve siproteron asetatdır (CPA). MPA, sentetiktir, aynı zamanda progestasyonel etkilidir. Östrojene benzer etkisi vardır. LH, FSH, testesteron oluşumunu baskılar. 160 mg/gün dozunda kullanılır (9,23). CPA, hafif progestasyonel etkilidir, 300 mg/gün dozunda kullanılır. Bu doz 3 mg DES kadar etkilidir (5.9.23,26,29). Ancak kardiovasküler yan etkileri daha azdır (%5) (26,34).

Androjen sentezini inhibitörü olarak aminoglutetimid, antifungal -• lokonazol ve trilostane kullanılır. Kullanımları ayrıdır (23).

PK hızları düşük androjen seviyelerinde dahi büyürler ve radyasyon duyarlı hücrelerle kastrasyonu takiben kalabilirler. tpsfr-ıeron ile tümör progresyonu olur (6,35,36). Bu imar... kombine tedavi ile total androjen ablasyonu yapılmaya çalışılmaktadır. Kombinasyon tedavilerinde remisyon sayısı artmamakla beraber, progresyonsuz süre ve total yaşam süresi daha uzundur. Metastazları az ve performansı iyi olan olgularda prognoz daha iyidir (6,37). Hormonal tedavi endike olduğu zaman, bu kombinasyon tedavisi olmalıdır (antiandrojen+medikal veya cerrahi kastrasyon) (6). Değişik kombinasyonlar mevcuttur. Bunlardan hangisinin seçileceği: etkinlik, toksisite, tolerans ve hastanın seçimine bağlıdır (6).

Relaps Tedavisi: Tedaviye uyumsuzluk, tümör içindeki hormondan bağımsız klonların tümörü hormondan bağımsız kılması, adrenal orijinli rezidüel androjenlerin etkinlik kazanması ve testesteron düzeyinin artmasına bağlı antiandrojen tedavinin başarısız kalması gibi nedenlerle relaps ve progresyon gelişebilir (5,23,26).

Hemen tüm olgular ilk basamak endokrin tedavinin kontrolünden çıkarlar ve ortalama 12-18 ayda relaps olur. Relaps tedavisi genelde başarısızdır (9,23,38). Hangi ikinci basamak rejim seçilse de yanıtlar oldukça benzerdir, nadiren 6 aydan uzun sürer. Hastaların çoğu bir yılda ölür (38). Bu nedenle ikinci basamak tedavi hasta tam semptomatik olana kadar geciktirilebilir (13,38). Bu hastalarda amaç yaşamın uzatılmasından çok, yaşam kalitesinin artırılmasıdır (6,38). Tedavi seçenekleri; alternatif hormonal manipülasyonlar, kemoterapi, bunların kombinasyonu, yeni ilaçlar ve radyoterapidir (38).

Kemoterapi: Sonuçlar oldukça ümit kırıcıdır. Tek ajan olarak doxorubicin, mitomisin-C, siklofosamid, 5-FU, estramustin, etoposid veya son ikisinin kombinasyonu uygulanmaktadır (23,38). Tek ajanla tedavinin faydası kesin değildir. Ancak bugüne kadar uygulanan kombinasyonların relapsda avantajı yoktur (38).

Gelecekte major hedef, hormona dirençli hücre popülasyonuna karşı etkin olabilecek yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesidir.

## KAYNAKLAR

1. Lee F, Littrup PJ, Christensen LL. Predicted prostate specific antigen results using transrectal ultrasound gland volume. *Cancer* 1992; 70(1):211-20.
2. Schmidt JD. Clinical diagnosis of prostate cancer. *Cancer* 1992; 70(1):221-4.
3. Sant Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 70(1):254-68,
4. Brendler CB. Disease of the prostate. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:1351-5,
5. Giuliani L, Pescatore D, Giberti C, Martorana G, Natta G. Treatment of advanced prostatic carcinoma with cyproterone acetate and orchiectomy-5 year follow-up. *Eur Urol* 1980; 6:145-8.

6. Progress in prostate cancer: Highlights from the first U.S. national conference on prostate cancer, held in San Francisco, 1992, February 13 to 15.
7. Mahler C. Monitoring prostate cancer by tumor markers. *Reviews on endocrine-related cancer*. 1990; 35:5-10.
8. Ram TA, Brawer MK, Cooper EH. Diagnosis and markers in prostate cancer. *Cancer* 1992; 70(1):357-8.
9. Mameghan H. Drug therapy of prostatic cancer, an update for the GP. *Current Therapeutics* 1992; 33(7):33-40.
10. Graham SD. Critical assessment of prostate cancer staging. *Cancer* 1992; 70(1):269-74.
11. Mastofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; (1 ):235-53.
12. Cooper EH, Robinson MRG, Whelan P. Tumor markers in prostate cancer. *Cancer* 1992; 70(1):225-9.
13. Wayment B, Blackledge GRP. Assessment of prognostic in prostate cancer. *Reviews on Endocrine-Related Cancer* 1990; 35:11-7.
14. Smith JA. Management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1992; 70(1):302-6.
15. Ronald AM, Mitchell SS, Patrick CW. Cancer control following anatomical radical prostatectomy. An interim report. *The Journal of Urology* 1991; 39(2):231-7.
16. Hanks GE. Radiotherapy or surgery for prostate cancer? *Acta Oncologica* 1991; 30(2):231-7.
17. Elder JS, Jewett MJ, Walsh PC. Radical perineal prostatectomy for clinical stage B2 carcinoma of the prostate. *J Urol* 1986; 127:704-6.
18. Cataiona WJ, Biggs SW. Nerve sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J Urol* 1990; 143:538-44.
19. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988; 7:47-60 (Abstract).
20. Perez CA, Pilepich MV, Garcia D, Simpson JR, Zixnuska F, Hederman MA. Definitive radiation therapy in carcinoma of the prostate localized to pelvis: Experience at the Mallinckrodt Institute of Radiology. *NCI Monogr* 1988; 7:85-94 (Abstract).
21. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1992; 70(1):307-10.
22. Reed NS. Current role of radiation therapy in prostate cancer. *Reviews on Endocrine-Related Cancer* 1991; 38:11-6.
23. Hamilton DA, Tyrell CV. Relapse after initial endocrine therapy in prostatic cancer. *Reviews on Endocrine-Related Cancer* 1991; 37:5-13.
24. Mulders PFA, Debruyne FMJ, Oosterhof GON. Predicting treatment response in metastatic prostate cancer. *Reviews on Endocrine-Related Cancer* 1991; 38:5-9,
25. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson JL. Stage D prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. *Cancer* 1992; 70(1 ):311-23.
26. McLead DG, Crawford D, Blumenstein BA. Controversies in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer* 1992; 70(1):324-8.
27. Byar DP. The veteran's administration cooperative urological research group's studies of cancer of prostate. *Cancer* 1973; 32:1126-30.
28. Neumann F, Radlmaier K, Bormacher K. Hormonal treatment of advanced prostate cancer. Berlin: Kupijai and Prochnow, 1989.
29. Povone-Macaluso M, De Pouw M, Suclu S, Sylvester R, de Voogt H, Lardenois B, Nasta A, Zofanelli R, Barasolo E, and the EORTC Urological group. MPA, DES, and CPA in the treatment of prostatic cancer, Interim report of prospective study of the EORTC Genitourinary treat Co-operative group. *Excerpta Med Int Congr Ser* 1982; 611:436-44,
30. Ginsburg J, O'Reilly B. Climacteric flushes in a man. *Brit Med J* 1983, 287:262-8.
31. Aulitzky W, Frick J, Joos H. Inhibition of LHRH analogue induced testosterone surge by blockade of androgen receptors. *J Urol* 1987; 137:256A (part 2).
32. Winfield H, Trachtenberg J. A comparison of powerful LHRH analogue agonist and estrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *J Urol* 1984; 131:1107-9.
33. Parmar H. Orchiectomy versus long acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Brit J Uro* 1987; 59:248-54.
34. De Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Suncio S and members of the EORTC Urological group. Cardiovascular side effects of DES, CPA, MPA and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European-Organization for Research on Treatment of Cancer Trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986; 135:303-7.
35. Fourcade RO, Cartou G, Coloby P. Total androgen blockade with zoladex plus flutamide vs. zoladex alone in advanced prostatic carcinoma: Interim report of a multicenter, double-blind, placebocontrolled study. *Eur Urol* 1990, 18(Suppl3):45-47.
36. Boccardo F, Decensi A, Guarneri D and other Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) investigators: Zoladex with or without flutamide in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: Interim analysis of an ongoing PONCAP study. *Eur Urol* 1990; 19(Suppl 3):48-53.
37. Crawford ED. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic. *New England J of Med* 1989; 321:419-24.
38. Mahler C, Denis L. Management of relapsing disease in prostate cancer. *Cancer* 1992; 70(1):329-34.