

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA BİLATERAL ORŞİEKTOMİ İLE MAKSİMAL ANDROJEN BLOKAJININ KARŞILAŞTIRILMASI

THE COMPARASION OF THE BILATERAL ORCHIECTOMY AND MAXIMUM ANDROGEN BLOCKADE IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CARCINOMA

BİRİ, H., SINIK, Z., KÜPELİ, B., ŞEN, İ., KARAOĞLAN, Ü., BOZKIRLI, İ.

ÖZET

İleri evre prostat kanserli hastalarda uygulanan tedavi protokollerinden MAB ile sadece bilateral orşiektominin tedavi etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Beş yıllık yaşam bilateral orşiektomi +antiandrojen alan grupta % 6.67, LH-RH analogları+anti androjen alan grupta % 5.88 ve sadece bilateral orşiektomi yapılan hastalarda % 12.50 olduğu gözlenmiştir. Maksimal androjen blokajı (MAB) yapılan grupta, tam cevap % 6.38, bilateral orşiektomi yapılan hastanın tam cevap % 12.5 bulunmuştur. İstatistiki olarak her iyi grup arasında fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

İleri evre prostat kanserli hastanın MAB, ile sadece bilateral orşiektomi yapılan hastalar arasında yaşam açısından fark olmaması ve yan etkilerin daha az görülmesi nedeni ile sadece orşiektomi önerilen tedavi protokolüdür.

ABSTRACT

A retrospective analysis of the results of MAB and orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer.

In this study, 63 patients with advanced prostate cancer during their regular controls were evaluated.

Five year survey was observed as 6.67 % in patients with bilateral orchiectomy+antiandrogen, 5.88 % in patients with LH+RH analogs +antiandrogen group, 12.5 % in patients with bilateral orchiectomy ($p>0.05$). Complete response was observed 6.38 % in patients with MAB and 12.5 % in bilateral orchiectomy applied patients ($p>0.05$). Between MAB and bilateral orchiectomy alone there was no statistically significant relationship ($p>0.05$).

Since, there was no significant difference in 5 year survival time between MAB and bilateral orchiectomy, we prefer orchiectomy which has minor side effects in the treatment of advance prostate cancer.

ANAHTAR KELİMELELER: Prostat kanseri, orşiektomi, antiandrojen tedavi

KEY WORDS: Prostate cancer, orchiectomy, antiandrogen therapy

Dergiye geliş tarihi: 30.12.1997

Yayına kabul tarihi: 13.05. 1998

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı / Ankara

GİRİŞ

GİRİŞ

Prostat kanseri mortalite ve morbidite yönünden erkeklerde görülen en yaygın hastalıklardan biridir.¹ Hastaların % 50 fazlası başvuru anında ileri evre prostat kanseri şeklindedir.² İleri evre prostat kanserli hastalarda sadece kemik metastazı olması değil aynı zamanda radikal prostatektomi veya radyoterapi sonrası yükselen PSA ve metastaz olmaksızın yüksek PSA seviyelerinin olması ileri evre prostat kanserini düşündürür. Bilateral orşiektomiye takiben plazma testosteron seviyesi % 90 üzerinde azalır.³ Adrenal glandlarca üretilen androjenik steroidler prostat dokusunda aktif androjenlere dönüşür.³ Adrenal kaynaklı androjenler, prostat kanser hücrelerinde proliferasyonu stimüle ettiği görüşü tartışmalıdır.⁴ Bununla birlikte, maksimum androjen blokajı (medikal veya cerrahi kastrasyona ek olarak antiandrojen tedavi) bu hastalarda önerilen tedavi yöntemidir. Androjen deprivasyon tedavisi ileri evre prostat kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği olsada metastatik hastalıklara da yaşam süresinin arttırdığına dair avantajı açık değildir.^{5,6} Çeşitli antiandrojenler son 20 yıl içerisinde geliştirilmiştir. Bu ilaçlar hem hedef hücrede hemde diğer organlarda testosteron ve metaboliti olan dihidrotesteronun (DHT) kompetitif antagonistidir. Flutamid efektif non steroid antiandrojen olup hem kendisi hemde metabolitleri hedef dokuda androjenlerin nükleer bağlanmasını ve upteyini engeller (1), siproteron asetat steroid yapısında anti androjen olarak tedavide kullanılmaktadır.

Bu çalışmaların amacı, flutamitli veya siproteron asetatlı bilateral orşiektomi veya LH-RH analoglarının kullanıldığı maksimal androjen blokajı ile sadece bilateral orşiektomi yapılan hasta gruplarında, 5 yıllık hastalık spesifik yaşam, tedaviye cevap ortalama progresyon zamanı ve yan etkiler retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD

1991-1996 yılları arasında tedavi edilen ve düzenli kontrolleri yapılmış ileri evre 63 prostat kanserli hasta retrospektif olarak incelenmeye alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 68.3 (58-82)

olarak tesbit edilmiştir. Tedavi öncesi evreleme için bütün hastalara prostatik asit fosfataz (PAP), prostata spesifik antijen (PSA) ve rutin laboratuvar incelemeleri, tüm vücut kemik sintigrafisi, transrektal ultrasonografi (TRUS), pelvik bilgisayarlı CT ve rektal tuşe yapılmıştır. Evrelemede lenfadenektomi kullanılmamıştır. Evlereme sistemi olarak modifiye Jewett sistemi, hastaların patolojik değerlendirilmesinde ise Gleason sistemi kullanılmıştır. Hastaların yaş, Gleason skoru ve evresi tablo 1'de, uygulanan tedavi protokolleri tablo 2'de gösterilmiştir. Maksimum androjen blokajı amaçlanan vakalardan, 30 (% 63.8) vaka, bilateral orşiektomiye takiben antiandrojen (flutamid günde 3 kez 250 mgr veya siproteron asetat 250 mgr/gün) verilmiş, 17 (% 36.2) hastaya ise LH-RH analogunun yanında aynı şekilde antiandrojen tedavi (flutamid veya siproteron asetat) verilmiştir. Cerrahi kastrasyon planlanan 16 (% 25.4) hastaya iki taraflı orşiektomi yapılmıştır.

Tablo 1. Hastaların özellikleri.

		N	%
YAŞ	50-59	8	12.64
	60-69	26	41.08
	>70	29	45.82
STAGE	C2	20	31.6
	D1	25	39.5
	D2	18	28.44
Gleason Skoru	=<7	17	26.86
	> 7	46	72.68

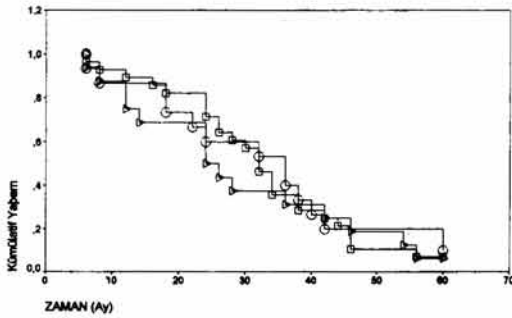
Tablo 2. Tedavi gruplarına göre hastaların dağılımı.

	Vaka sayısı (n)	%
Maksimal Androjen Blokajı	47	74.6
- Orşiektomi+Antiandrojen tedavi	30	63,8
- LH-RH anal.+Antiandrojen tedavi	17	36,2
Orşiektomi	16	25.4

Ortalama takip süresi 38 ay (6-60 ay) olarak tespit edilmiştir. Hastaların, ilk yıl kontrolleri 3 ayda bir, daha sonraki 6 ay bir yapılmıştır. Kontrol sırasında fizik muayene, PAP, PSA ve biyokimya testleri rutin olarak, tedaviye cevap alına-

madığı düşünölen hastalara tüm vöcut kemik sintigrafisi yapılmıştır. Hastaların değörlendirilmesi: Komplet cevap, parsiyel cevap, hastalığın stabil kalması ve progresyon kullanılmıştır. Tam cevap olarak; semptomların kaybolması, kilo kaybının olmaması, yeni lezyonların ortaya çıkmaması ve PSA seviyesinin 0 olması. Parsiyel cevap; 4 haftalık tedaviyi takiben herhangi bir metastazın % 50 azalması, asid fosfatazın normale dönmesi, % 10'dan fazla kilo kaybının olmaması ve PSA seviyesinin 10 ve 10'un altına düşmesi. Progresyon; klinik ve radyolojik olarak yeni metastazların gelişmesi, ağrı ve kilo kaybının % 10'un üzerinde olması, PSA seviyesinin yükselmeye başlaması progresyon olarak kabul edilmiştir. Ayrıca komplikasyonlar açısından hastalar değörlendirilmiştir. Hastaların survey analizi 3 grup halinde yapılmıştır.

İstatistiki analiz: 5 yıllık hastalık spesifik yaşam için Kaplan-Meier ve Logrank istatistik test ortalama progresyon zamanı için Anova istatistik ve tümör cevabını değörlendirmek için Kî-Kare testi kullanıldı (Önemlilik seviyesi 0.05.)



Şekil 1: Kaplan-Meier 5 yıllık hastalık spesifik survey analizi. Logrank istatistik=0.37, $p>0.05$

SONUÇLAR

Hastalara uygulanan tedavi protokol değörlendirilirken hastalık spesifik yaşam ve ortalama progresyon zamanları açısından hastalar üç gruptan incelenmiştir. Sadece bilateral orşiektomi yapılan grup, bilateral orşiektomi + antiandrojen ve LH-RH +anti androjen alan hasta grupları olarak. Tam cevap; MAB uygulanan grupta % 6.38, sadece orşiektomi yapılan grupta %12.5 olduğu tespit edilmiştir ($p=0.5950$). Parsiyel cevap; MAB yapılan grupta % 40.41, sadece bilateral orşiektomi uygulanan grupta % 50'inde değışiklik gözlenmemiştir ($p=0.3831$), (tablo 3). Tedaviye cevap açısından, her iki grup arasında istatistiki fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ortalama progresyon zamanları tablo 4'de izlemekte olup, ortalama progresyon zamanları arasında istatistiki olarak fark gözlenmemiştir ($p=0.6316$, $p>0.05$). 5 yıllık hastalık spesifik yaşam sonuçları tablo 4'de ve kaplan- Meier analizi şekil 1'de izlenmektedir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Longrank test=0.37, $p>0.05$).

Tablo 3. Uygulanan tedavi protokollerine hastalardaki tümör cevabı.

	MAB(%)	Bil. Orşiektomi(%)	P
Hasta sayısı	47(74.6)	16(25.4)	
Tam cevap	3 (6.38)	2(12.5)	$p=0.5950$
Parsiyel cevap	19(40.41)	8(50)	$p=0.6786$
Değişiklik yok	22(46.79)	5(31.25)	$p=0.3831$

Tablo 4. 5 yıllık hastalık spesifik yaşam ve ortalama progresyon zamanları.

	5 yıllık kümülatif yaşam (%)	Ort. prog. zamanı *
Maksimal Androjen Blokajı		
- Orşiektomi+		
Antiandrojen tedavi	6.67	34.26
- LH-RH anal. +		
Antiandrojen tedavi	5.88	29.88
Bilateral Orşiektomi	12.50	34

* Ortalama progresyon zamanı

Genelde antiandrojen tedavi iyi tolere edilmiştir. Major yan etkiler ateş basması, santral si-

- Γ Bilateral Orşiektomi + Anti androjen
▷ LH-RH + Anti Androjen
mBilateral Orşiektomi

nir sistemi belirtileri "dizziness" (en yaygını), jinekomasti ve gastrointestinal rahatsızlıklar görülmüştür. Komplikasyon açısından değerlendirilmedi, sadece bilateral orşiektomi yapılan grupta yan etkilerin daha az olduğu gözlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Yan etkiler

Yan Etkiler	MAB		Bilateral Orşiektomi	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Ateş Basması	19	30,6	14	22,6
Hepatotoksiste	2	3,2	-	-
Diare	8	12,9	2	3,2
Bulantı-Kusma	8	12,9	2	3,2
Konstipasyon	2	3,2	1	1,6
S.S. sistemi belirtileri	1	1,6	1	1,6
Karaciğer Yetmezliği-Exitus	1	1,6	-	-
Jinekomasti	5	8	3	4,8
Dizziness	10	16,1	7	11,2

TARTIŞMA

İleri evre prostat kanserlerinin optimal tedavisi konusunda yeni tartışmalar gündeme gelmiştir. Son zamanlarda MAB alternatifi olarak İntermittan hormonal tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda MAB ile sadece bilateral orşiektomi yapılan grup açısından tam, parsiyel cevap ve progresyon arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer bulgular Zalcberg ve ark.⁷ 222 hastayı içeren placebo kontrollü çalışmalarında görülmüştür. MAB'nın prostat kanserinin kontrolünde sadece kastrasyonla karşılaştırıldığında daha etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Caubet ve ark. (8) çok merkezli yaptıkları bir meta-analizde MAB ile sadece orşiektomi ile karşılaştırıldığında progresyon zamanında belirgin uzama olduğu gözlenmiştir.⁹ Beland ve ark. total androjen blokajı ile orşiektomiyi karşılaştıran çalışmalarda; kombine tedaviye cevabın sadece cerrahi kastrasyondan daha iyi olduğu göstermişlerdir.¹⁰ Total androjen arınması 1945'te Huggins ve Scott (7) tarafından tarif edildikten sonra ileri evre prostat kanserinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{9,10,11}

1977'de Bracchi kastrasyon sonrası siprotein asetat alan hastalarda progresyonsuz surveyin sadece kastrasyon yapılan hastalara göre daha uzun olduğunu gözlemlemiştir (12), 1983 yı-

linda Crawford ve arkadaşları kastrasyon veya LHRH analogları ile flutamidli ve flutamidsiz tedavi protokollerinin karşılaştırılmasını yapmıştır. 'Komplet androjen blokajının daha etkili olduğunu göstermişlerdir.¹³ EORTC'nin 1984'de başlattığı bir çalışmada, medikal veya cerrahi kastrasyonla kombine tedaviler arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, LHRH analogları veya orşiektomi ile nonsteroid antiandrojenlerle kombine edilen prostat kanserli hastalarda kombine tedavinin daha yararlı olduğu gözlemlenmiştir.¹³⁻¹⁵ Dalesio'nun yaptığı randomize bir çalışmada cerrahi veya medikal kastrasyona anti androjen eklenmesinin, mortalite ve progresyon zamanına etkisinin açık olmadığını idda etmiştir.¹⁶ Aynı şekilde, Schroeder ve ark.¹⁷ 71 hastalık monoterapi ile kombine tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, orşiektomi yerine LH-RH analogları kullanmışlar ve progresyon süresine etkisi olmadığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar Crawford ve arkadaşlarının¹⁸, çalışmalarında desteklemektedir. Benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da görülmüştür. Son zamanlarda intermitan hormonal tedavi uygulanmaya başlanmış ve Goldenburk¹⁹ ve arkadaşlarının çalışmalarında surveyin uzadığı (>3 yıl) gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, ileri evre prostat kanserlerinin tedavisi ile ilgili farklı çalışmalarda zıt görüşler olsada, bizim sonuçlarımıza göre; MAD ile sadece orşiektomi arasında kümülatif survey, ortalama progresyon zamanı ve tedaviye cevap açısından istatistiki olarak bir fark görülmemiştir. Aynı zamanda, sadece orşiektomi yapılan hastalarda yan etkiler daha az görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Crawford, E.D., Nabors, W.L.: Total Androgen Ablation: American Experience. Urol. Clin. North Am., 18(1):55-63,1991.
- 2- Crawford, E.D.: Combined Androgen Blockade. Eur. Urol.,29(2):54-61,1996.
- 3- Young, H.H II., Kent, J.R.: Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. J. Urol.:99:788-92,1968.
- 4- McConnell, J.D.: Physiologic Basis of Endocrine Therapy for Prostatic Cancer. Urol. Clin. North Am., 18(1):1-14,1991.

- 5- Huggins C., Hodges, C.V.: Studies on prostatic cancer. 1. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. *Cancer Res* 1:293-297,1941.
- 6- Newling, D.W.W.: Anti-androgens in the treatment of prostate cancer. *Br. J.Urol.*, 77:776-784,1996.
- 7- Zalcberg, J.R., Raghaven, D., Marshall, V., Thompson, P.J.: Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate- an Australian multicentre trial *Br. J. of Urol*:77:865-869,1996.
- 8- Caubet, J.F., Tosteson, T.D., Dong, E.W., Naylor, E.M., Whiting GW., Ernstof, M.S. and Ross, S.D.: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: A meta- Analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*:49(1):71-78,1997.
- 9- Benson, R.C.: Total androgen blockade: The United States Experience. *Eur Urol* 24(2):72-76,1993.
- 10- Beland, G., Elhilali, M., Fradet, Y., et al.: Total androgen ablation: Canadian experience. *Urol. Clin. North. Am.*, 18(1):75-82,1991.
- 11- Labrie, F., Dupont, A., Belanger, A.: A complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In de Vita V.T. Hellman S. Rosenberg SA(Eds): *Important Advances in Oncology*. Philadelphia, J.B Lippincott, 193-198,1985.
- 12- Bracchi, U.: Present procedures in the treatment of prostatic cancer. in Bracchi U, Di silverio, eds, *Hormonal Therapy in Prostatic Cancer*. Palermo: Coffese, 177-92,1977.
- 13- Crawford, E.D., Eisenberger, M.A., McLeod, D.G.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N., Eng. J. Med.*, 321:419-24,1989.
- 14- Denis, L., Whelan, P., Canetro de Mouva, J.L. Goserelin acetate+flutamide versus orchidectomy- Phase III EORTC trial 30853 *Urology*, 42:119-30,1993.
- 15- Denis, L., Smith, P., Carneiro de Moura, J.L., et al.: Total androgen ablation: European experience. *Urol. Clin. North America*.18(1):65-74,1991.
- 16- Dalesio, O.: Complete androgen blockade in prostate cancer: an overview of randomized trials. *Prostate*, 4:111-4,1992.
- 17- Schroeder, F.H., Lock, T., Chada, D.R., et al.: Metastatic cancer of the prostate managed with buserelin versus buserelin plus cyproterone acetate. *J. Urol.*, 137:912, 1987.
- 18- Crawford, ED., Bennet, CL., Stone, NN., Knight SJ., DeAntoni E, Sharp, L., Perterfield, HA.: Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data. *Urology*, 50(3):366-372,1997.
- 19- Goldengerg, S.L., Bruchovsky, N., Gleave, M.E., Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology*, 45:839-45,1995.