

HORMONA DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ METODLARI

Deniz ERSEV(1), Uğur KUYUMCUOĞLU(2), Atıf AKDAŞ(3)

Prostat hücrelerinin metabolik aktivitelerini devam ettirmeleri androjenlere bağlı olduğundan, metastatik prostat kanserlerinde tercih edilen tedavi metodu, hormonal tedavidir. Androjen aktivitesini önlemek için çeşitli metodlar uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında belirgin bir fark görülmemekle birlikte, en sık kullanılan tedavi şekli bilateral orşiektomidir.

Hormonal tedaviden, başlangıçta % 70-80 oranında cevap alınmaktadır. Cevap kriterlerine göre bu rakamlar küçük farklılıklar gösterebilir. "British Prostate Group" kriterleri (Tablo I) en iyi seçilmiş cevap kriterleri arasında değerlendirilmektedir (1). Önceleri tedaviye cevap alınan olguların çoğunda 2-3 yıl içinde rölaps gelişmektedir (2). Bir kısım hastada ise başlangıçta hiç cevap alınmaktadır. Bu olaylar, prostat kanseri hücrelerinin heterojen yapısına bağlıdır. Değişik hücre gruplarının androjen gereksinimi farklıdır. Prostat kanser dokusunda hormona bağımlı, hormona bağımsız ve hormona duyarlı üç hücre tipi beraberce bulunur. Androjen hormonlarının varlığı veya yokluğu metabolik çevreyi değiştirir. Sonuçta bazı hücreler ölürlür, bazıları ise hayatta kalarak diğer büyüme faktörlerinin etkisi ile otonom olarak gelişirler ve bilinen tedavi yöntemlerinin hiçbirinden etkilenmezler (3). Bu durum, androjene bağımlı hücrelerin somatik mutasyona uğramasıyla açıklanmaktadır (4). Böylece, bir kısım hücreler androjen olmadan da aktivitelerini devam ettirebilirler (5). Sonuçta, prostat kanserinin hormonal tedaviye cevabı tümörün ne oranda androjene bağımlı hücrelerden oluştuğuna bağlıdır.

Tablo-I: TEDAVİDE DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ (British Prostate Group)

İlerleme (Aşağıdakilerden herhangi biri):

- Primer tümörün "T" kategorisinde büyüme
- Tümör yüzölçümünde % 50 veya daha fazla artma
- Serum asit fosfataz düzeylerinde yükselme
- Kemik lezyonlarında kantitatif veya kalitatif artma

Gerileme (Aşağıdakilerden herhangi biri):

- Primer tümörün "T" kategorisinde küçülme
- Tümör yüzölçümünde % 50 veya daha fazla azalma
- Serum asit fosfataz düzeylerinde düşme
- Kemik lezyonlarında kantitatif veya kalitatif azalma

Stabil Hastalık

- Yukarıda belirtilenler dışında kalan grup

Rölaps gelişen hastaların % 50'si altı ay içinde, geri kalanların çoğu da yaklaşık bir yıl içinde kaybedilmektedir. Bu tür, hormona dirençli metastatik prostat kanserli hastaların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Aslında, endokrin tedaviye tam cevap alınamayan olgularda hormona dirençli ye-

rine "endokrin kaçış" (endocrine escape) terimini kullanmak daha doğru olabilir. Çünkü, ileri evre prostat kanserinin tedavisinde hormonal tedaviye bir süre sonra cevap alınmadığı durumlarda, tümör hormonal tedavi ile kontrol edilemiyordur yani tümör endokrin kontrolden kaçıyor demektir. Günümüzde bu gibi durumlarda çeşitli tedaviler uygulanmaktadır fakat hiçbirinin sonuçları istenildiği kadar parlak değildir.

Bugüne kadar birçok tedaviler denenmiş ve hala da yeni çalışmalar devam etmektedir. Endokrin tedavinin başarısız olduğu olgularda uygulanan diğer hormonal tedaviler de genelde etkisiz kalmaktadır (6). Bu tedavi metodlarıyla objektif cevap düşük ve kısa sürelidir. Ayrıca önemli yan etkiler görülmektedir (2). Hormona dirençli prostat kanserlerinde, Johnson ve arkadaşları ketokanazol ile % 48 oranında bir cevap elde etmişlerdir (7). Williams ve arkadaşlarının da yine ketokanazol ile yaptıkları çalışmanın sonuçları başarılıdır (2). Bu araştırmacıların da belirttiği gibi ketokanazol ile bazen objektif cevaplar elde edilmektedir fakat serum testosteron düzeyleri her hastada kastrasyon seviyesine inmemektedir. Ayrıca olumlu bir sonuç elde edilmesi için ilaç dozlarının 8 saatte bir aksamadan uygulanması gerekmektedir (2).

Hormona dirençli prostat kanserinde, ikincil hormonal tedavi dışında diğer önemli bir tedavi modalitesi de sistemik kemoterapidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, National Prostatic Cancer Project çerçevesinde yapılan çalışmada, kemoterapinin sekonder endokrin tedaviden ve palyatif radyasyon tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (6). Şimdiye kadar, kemoterapi rejimleri tek ilaç (Tablo II) veya kombinasyon (Tablo III) şeklinde uygulanmışlar ve aralarında belirgin bir fark bulunmamıştır. Cevap oranları % 5-30 arasında, ortalama yaşam süresi ise dokuz ay civarındadır (6).

Antihelmintik bir ajan olan süramin, "antigrowth factor" aktivitesi nedeniyle, kanserin büyümesini engellemektedir. Linehan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hormonal tedaviye rağmen kötüleme görülen ve sistemik olarak süramin verilen 35 prostat kanserli hastanın 14'ünde ölçülebilir yumuşak doku metastazı mevcut olup, bu hastaların yedisinin metastazlarında % 50'den fazla küçülme saptandığı bildirilmiştir (8).

Son yıllarda, özellikle metastazları olan ve prostata bağlı üriner obstrüksiyonu olan hastalarda önerilen bir non-nitrojen mustard olan estramustine fosfatın, antimitotik ve antigonadotropik etkisinin birlikte görüldüğü ve esramustini bağlayan protein (EBP) yoluyla prostat dokusunda yeterli konsantrasyona eriştiği bilinmektedir (9).

Sonuç olarak, endokrin tedaviye cevap vermeyen prostat kanserinin tedavisi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Şimdilik, hastanın yaşam kalitesine zarar vermeyecek ve daha ziyade palyatif bir tedavi şekli önerilmektedir.

1) Kartal Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği Başaştırmanı

2) Kartal Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği Şefi, Üroloji Doçenti

3) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı, Üroloji Profesörü

Tablo-II: - PROSTAT KANSERİNDE TEK İLAÇ TEDAVİSİ

| İlaç | CR*+PR** | % | Ort.Yaşam(ay) |
|------------------|----------|----|---------------|
| Cis-Platin | 3/75 | 4 | 10 |
| Cyclophosphamide | 3/126 | 2 | 9 |
| Doxorubicin | 7/79 | 8 | 8 |
| Methotraxate | 3/58 | 5 | 9 |
| Mitomycin C | 5/42 | 11 | ? |
| Metil CCNU | 1/27 | 3 | 6 |
| Mitoxantrone | 2/85 | 2 | 10 |
| Vincristine | 1/34 | 2 | <8 |
| Vindesine | 5/27 | 18 | ? |

* CR: Tam gerileme ** PR: Kısmi cevap

Tablo-III: PROSTAT KANSERİNDE KOMBİNASYON KEMOTERAPİSİ

| Rejim | CR+PR | (%) | Ort.Yaşam (ay) |
|----------|-------|------|----------------|
| BCNU+D+C | 7/28 | (25) | <9 |
| CDP | 1/22 | (4) | <12 |
| CPPr | 0/22 | (0) | 9 |
| DC | 7/22 | (31) | 11 |
| DP | 1/17 | (5) | 10 |
| CDF | 0/52 | (0) | <8 |
| CF | 2/25 | (8) | 6 |

M: Methotraxate, P: Cis-platin,
Mc: Mitomycin C, Pr: Prednisone,
D: Doxorubicin, C: Cyclophosphamide,
Hu: Hydroxurea, F: 5-FU

KAYNAKLAR

1. Stone AR, Hargreave TB, Chischolm GD: The diagnosis of estrogen escape and the role of secondary orchiectomy in prostatic cancer. Br J Urol 52:535-538,1980.
2. Williams G, Kerle DJ, Ware H, et al.: Objective responses to ketoconazole therapy in patients with relapsed progressive prostatic cancer. Br J Urol 58:45-51,1986.
3. Isaacs JT, Schulze H, Coffey DS.: Development of androgen resistance in prostatic cancer. In: Prostate Cancer-Part A. (eds): Murphy G, Khoury S, Kuss R, Chotclain C, Denis L. New York, Alan Riss Inc. pp:21-31, 1987.
4. Eisenberger MA, Bezerdjian L, Kalash S.: A critical assesment of the role of chemotherapy for endocrine-resistant prostatic carcinoma. Urol Clin N Am 14:695-705,1987.
5. Catalona WJ, Scott WW: Carcinoma of th Prostate. In: Campbell's Urology (eds): Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA. Philadelphia, W.B.Saunders. pp:1463-1534, 1986.
6. Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, et al.: Effective treatment of hormonally unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide. Cancer 45:1300-1310,1980.
7. Johnson DE, Babaian RJ, von Eschenbach AC, et al.: Ketoconazole therapy for hormonally refractive prostate cancer. Urology 31(2):132-134,1988.
8. Linehan WM, La Rocca R, Stein CY, et al.: Use of suramin in treatment of patients with advanced prostate carcinoma. AUA 85th Annual Meeting, New Orleans, 13-17 May, 1990 (Abs.No:131).
9. Jamhnegt RA: An overview of ongoing studies on advanced prostatic carcinoma. In: Estracyt Scientific Edition. Amsterdam. pp: 5-16, 1989.