

İLERLEMİŞ PROSTAT KANSERLERİNDE ESTRACYT TEDAVİSİ İLE ALINAN SONUÇLAR

(25 olgu üzerinde bir klinik araştırma)*

Şevket Tunçer**

Higgins tarafından 1947 de ortaya konmuş olan antiandrojen etkili hormonal tedaviden bu yana 30 seneyi aşkın bir süre sonra bugün de prostat kanserinin tedavisi henüz çözülmemiş bir problem olarak karşımızda durmaktadır.

Özellikle ilerlemiş kanserlerde -metastazlara bağlı kemik ağrıları, böbrek yetmezliğine kadar götüren üriner obstrüksiyonlar gibi- klinik semptomlar bizleri tıbbi uygulamaya zorlamakta ise de, terapötk imkânlarımız maalesef henüz çok sınırlı bulunmaktadır.

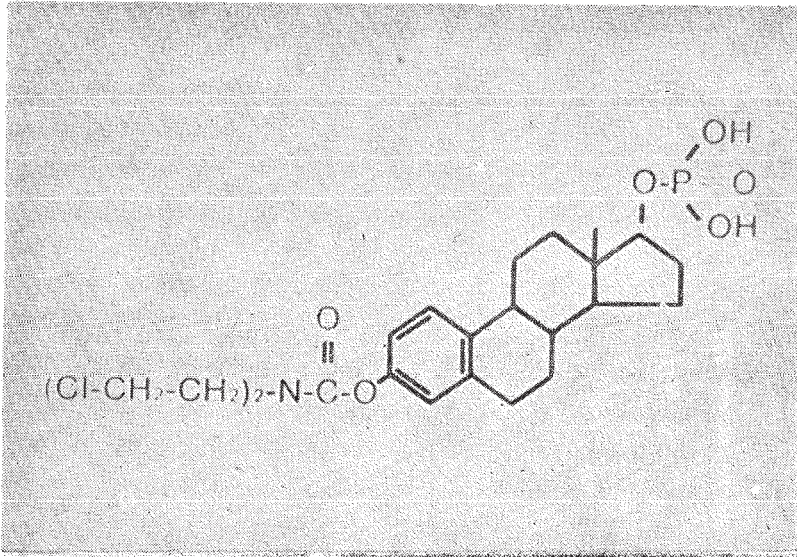
Prostat kanserli hastaların bir kısmında radikal prostatektomi (7,13,33) veya supervoltaj ışın tedavisi (4,12,13) ile şifa şansı bulunmaktadır. Fakat bunlar batı ülkelerinde dahi çok sınırlı kalmaktadır. Buna karşın olguların büyük bir kısmında, sıklıkla görülen kardio-vasküler komplikasyonlar dolayısı ile hormonal tedavinin hayatı uzatıcı etkisinn şüpheyile karşılanmasına rağmen (6,31) östrojen ve kastrasyon tedavisi uygulanması zorunlu bulunmaktadır. Fakat bu olguların oldukça büyük bir kısmında da (% 5-20) östrojen'e primer veya sekonder resistans görülmektedir. İşte östrojen tedavisi ve kastrasyonun etkisiz kaldığı hallerde ağrı dindirici olarak lokal metastazlara ışın tedavisi uygulamaları (19,21), cerrahi veya radyoaktif olarak hipofiz fonksiyonunun önlenmesi (8,17,20,29), kortiko-steroid'lerle sürrenal fonksiyonunun baskı altına alınması, yüksek dozda östrojen tedavisine yeniden cevap sağlayabilmek için kısa süreli androjen verilmesi (27) denenmiştir. Yine bu gibi ilerlemiş olguların tedavisinde çok çeşitli sitostatik ilaçlar da kullanılmıştır, fakat bunlar da ya sadece bir kısım olgularda geçici remisyonlar sağlamışlar veya tamamen etkisiz kalmışlardır (3,10,11,14,25,26,28,32).

* Bu araştırma Batı Berlin Urban hastahanesi Üroloji Departmanında yapılmıştır.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Kürsüsü Doçenti

Özellikle ilerlemiş prostat kanserlerinde ESTRACYT (xxx) isimli ilaçla iyi sonuçlar alındığına dair 1969 dan itibaren bazı yayınlar yapılmıştır (1,2,15,16,18, 19,21,22,23,24,30). Bu nedenle biz de, ilerlemiş ve hormon tedavisinin etkisiz kaldığı prostat kanserleri hastalarda ESTRACYT'in etkisini araştırmak istedik. Araştırmanın gayesi de böyle hastalarda bu preparatla JÖNSSON ve HÖGBERG'in (15) bildirdiği gibi bir gerileme ve böylece hastaların kötü genel durumlarında klinik bir iyileşme elde edilip edilemeyeceğini tesbit etmektir.

ESTRACYT (Estramustin Phosphat) esas olarak bir sitostatiktir. Nor-N-Testosteron'un carbamat şeklinde östradiol 17 fosfat ile bağlandığı kimyasal bir bileşiktir. Açık formül (şekil 1) de gösterilmiştir.



Şekil 1 : ESTRACYT = Östradiol - 3 [N,N bis (2 chlorethyl) - carbamat] - 17 β dihydrogen phosphat

Preparat suda çözülür. Distile su içindeki eriyik kesin surette intravenöz olarak enjekte edilir. Oral kullanmak üzere 1972 de kapsül şeklinde de (140 mg.) hazırlanmış olup 1975 den beri kapsülleri de batı ülkelerinde piyasada bulunmaktadır.

Başlangıçta preparat parenteral kullanım için hazırlanmış olduğundan, daha çok bu yolla kullanılmış (1,2,15,16,18,23), daha sonra kombine olarak uygulama-

*** LEO, Helsingborn, İsveç firması tarafından imal edilmiştir. Batı Almanya'daki temsilcisi Bastian-Werke, 8 München 60, firmasıdır. 150 veya 300 mg. toz ilaç ihtiva eden 10 ar şişelik orijinal ambalaj içinde olup 150 mg.lık 10 şişenin fiyatı 258.05 DM., 300 mg. olanların 414.35 DM.dır. Kapsülleri ise (140 mg.) 100 adetlik şişelerde ve fiyatı 658. DM. dir. Preparat henüz memleketimizde mevcut değildir.

yanlar (21,22,30) olduğu gibi, sadece peroral kullanarak (19) bunun etkisini araştıranlar da olmuştur.

Peroral verildiğinde tedavi etkisi, parenteral etkisine benzerdir (19,21). İlacın eliminasyonu, alkile edici kısım ve östradiol ayrılmış olarak idrar ve feçesle olmaktadır (15).

İlacın etki tarzı henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (15,19). ALFT-HAN'a göre madde, malign dokularda kısmen yüksek konsantrasyonda bulunan Carbamidas fermenti etkisiyle Nor-N-Lost ve Östradiol fosfat'a parçalanır (1). Her iki komponentin biolojik aktivitesi ancak bundan sonra ortaya çıktığı için, etkinin en fazla malign dokularda olacağı ve generalize ekinin ise düşük tutulacağı beklenir (2,15).

Hemopoetik sistem üzerine toksisitesi önemsiz derecededir. Östrojenin genel ve antiandrojenik etkisi de az fakat hipofizin gonadotropin sekresyonunu önlemeye yeterlidir (15). Bizzat kanser dokusunda ise, bir taraftan östrojen sayesinde direkt hormonal, diğer taraftan da azotun sitostatik etkisi sayesinde iki kat bir etki hesap edilmektedir (1).

MATERYEL VE METOD

Bindokuzyüzyetmişaltı ve Bindokuzyüzyetmişyedi yıllarında olmak üzere histolojik olarak tesbit edilmiş prostat kanserli 25 hasta bu araştırmaya alındı

Tedavinin başlangıcında bulgular

Hastaların en genci 46, en yaşlısı 84 yaşında ve yaş ortalaması 65 idi. Bu hastaların hepsi daha önce östrojen ve kastrasyon tedavisi görmüşlerdi. Hastalardan 23'ü FLOCKS'un (9) klasifikasyonuna göre D evresinde, sadece 2 si C evresinde idiler (Tablo 1).

Hastaların kliniğe sevk nedenleri; 20 sinde yaygın kemik ağrıları ve inmobilizasyon, 8 inde ileri derecede miksiyon şikâyetleri ve güçlüğü, 1 inde de yüksek sedimantasyonu (Tablo 2).

Histolojik olarak kanserlerin 18'i indifferansiye, 6 sı orta derece diferansiye ve biri iyi diferansiye bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 1 : Olguların klasifikasyonu

Evre	Olgu sayısı
C	2
D	23

Tablo 2 : Kliniğe sevk nedenleri

Yaygın kemik ağrıları ve immobilizasyon	20
Miksiyon güçlüğü	8
Yüksek sedimantasyon	1

Tablo 3 : Diferansiyasyon dereceleri

İndiferansiye kanser	18
Orta derecede diferansiye kanser	6
İyi derecede diferansiye kanser	1

Klinik muayenede; kemik metastazları 19, organ metastazları 15 hastada tesbit edilmiş, 14 hastada yukarı idrar yollarında tek veya iki taraflı ürostaz, 5 hastada bir böbrekte fonksiyon kaybı, 14 hastada yüksek serum asit ve prostatik fosfataz seviyesi tesbit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4 : Başlangıçta klinik bulgular

Kemik metastazları	19
Organ metastazları	15
Tek veya iki taraflı ürostaz	14
Yüksek serum asit ve prostatik fosfataz	14
Bir böbrekte fonksiyon kaybı	5

Hastalarda rutin olarak şu muayeneler yapıldı :

1 — Laboratuvar muayeneleri :

Eritrosit, lökosit ve trombosit sayımları, lökosit formülü, Hb., hematokrit, Sedimantasyon, transaminazlar, fosfatazlar, azotemi, total bilirubin, brom sulfotaleyn testi, elektroforez, elektrolitler ve EKG.

2 — Röntgen muayeneleri :

Tedavinin başlangıcında bütün olgularda infüzyon ürografisi, toraks, kemik pelvisi, lomber ve dorsal vertebra grafileri ile total kemik sintigrafisi yapıldı ve kontrollerde gerekli görülenler tekrarlandı.

3 — Klinik muayeneler :

İlk muayeneden sonra kontroller önce bir haftalık, sonra 3 haftalık ve daha sonra da kliniğe her kontrole gelişte olmak üzere 3 er aylık aralıklarla yapıldı. Her

kontrolde hastalar; miksiyon durumları, genel durumları, iştahları, ilaca tahammülleri, ağırlıkları, ağrı durumları, ağrı ilaçlarına ihtiyaçları v.s. gibi subjektif şikâyetleri bakımından tam bir sorguya tabi tutuldular ve ödemler, organ metastazları, rezüdüel idrar miktarı, rektal palpasyon bulgusu yönünden muayene edildiler.

TEDAVİ

Estracyt ile tedaviye parenteral başlandı ve 21 günlük i.v. kür şeklinde uygulandı. Bu süre sonunda ise peroral tedaviye geçildi. Genellikle hastalar 3 haftalık parenteral uygulamayı takiben, ilaca per oral devam etmek üzere taburcu edildiler. Peroral tedaviye geçilmeden gaye de, tedavinin ambulans olarak devamını sağlamaktı.

Tedavi süresi :

Bir hafta ile 18 ay arasında değişmektedir. 5 hasta sadece 1 ile 4 hafta arasında, geri kalan 20 hasta ise ortalama 10 ay tedavi edilmişlerdir. Kısa süre tedavi gören bu 5 hastadan 1'i tedaviyi sonradan reddetmiş, 1'inde tahammülsüzlük nedeniyle ilaç kesilmiş ve 3'ü de esas hastalıktan vefat etmişlerdir.

İlacın hazırlanması ve uygulanması :

Preparat 150 veya 300 mg. lık şişelerde ve eritici olarak 10 cc.lik ampul distile su ile birlikte bulunmaktadır. Enjektabl solüsyonun, kullanılacağı zaman taze hazırlanması ve sadece distile su kullanılması gerekmektedir. Solüsyon hazırlanırken de distile suyun gayet yavaş bir şekilde ve şişenin duvarı boyunca akıtılması şişenin çalkalanmaması lâzımdır. Aksi halde önlenemeyen aşırı derecede bir köpüklenme meydana gelmektedir. Hazırlanan solüsyonun bir defalık kullanmaya mahsus enjektöre çekilerek, kullanıldıktan sonra enjektör ve iğnenin atılması önerilmektedir. Tromboflebitten kaçınmak için enjeksiyonun gayet yavaş (3-5 dakika) ve ince bir iğne ile dikkatlice mutlaka vena içerisine yapılması, paravasal kaçırmaması gereklidir. İnfüzyon şeklinde kullanılması, i.v. uygulamaya hiç bir üstünlüğü bulunmadığından önerilmemektedir.

Doz :

İlk 2 günde günlük doz 150 mg. i.v. ile başlandı, iyi tahammül halinde ondan sonraki günlerde günde 300 mg. i.v. (150 mg. sabah, 150 mg. akşam) olmak üzere 21 gün devam edildi. Bu sürenin sonunda da sabah 2 ve akşam 3 kapsül olarak (140 mg. lık kapsülleri ile) ağızdan tedaviye geçildi.

BULBULAR : (Tablo 5)

Primer tümörün küçülmesi; asit fosfatazın, azoteminin ve üriner stazın geri-
elmesi; kemik ve organ metastazlarının, rezüdüel idrarın kaybolması veya azal-

ması objektif tedavi sonuçları olarak değerlendirildi. Subjektif değerlendirme olarak da; genel durumun düzelmesi, iştahın artması, analjeziklere ihtiyaçla bağlantılı olmak üzere ağrıların azalması veya kaybolması dikkate alındı.

Tedaviye ilk başlandıktan sonra tedavinin kesildiği 2 ve ölen 3 hasta dışındaki 20 hasta, 21 günlük kür uygulandıktan sonra taburcu edildiler. Bunlardan 10 hasta daha esas hastalıktan vefat ettiler ki, bunlar ortalama 3-5 ay arasında Estracyt tedavisi görmüşlerdir.

Ağrı ve genel duruma etki :

(Tablo 2) de bildirilen 20 hastada Estracyt tedavisine başlamanın asıl nedeni yaygın kemik ağrıları ve immobilizasyondur. Bu 20 hastadan 11 inde ağrıların azalması ve genel durumun düzelmesi belirgin olarak gözlemlendi. 4 hastada ise ağrılar tamamen kayboldu. Geri kalan 5 hasta ağrılarında önemli bir azalma olmadığını belirtmişlerdir. Bu kemik ağrıların azalması veya kaybolmasının, tedavinin başlangıcından 7-10 gün gibi kısa bir süre sonra ortaya çıkması dikkati çekiyordu.

Miksasyon durumu :

Enfeksiyon tehlikesi dolayısıyla ve hastaların düşük genel durumları dikkate alınarak imkân derecesinde kateterizasyondan sakınıldı ve ürografik kontrol (desenden sistografi) ile rezüdünün radyolojik olarak tahmini yapıldı. Hastaların büyük bir kısmında önceden palyatif bir TUR (Transuretral elektroreseksiyon) yapılmıştı. Fazla miksasyon şikâyeti ile gönderilen 8 hastadan - ki bunlar daimi kateterle gelmişlerdi- 4 günde miksasyon mümkün oldu ve az bir rezüdü ile idrarlarını boşaltabilir hale geldiler. Diğer 4 hastada ise bir değişme olmadığından, sekonder olarak palyatif bir TUR yapılması zorunlu oldu. Geri kalan 12 hastadan 9'u fazla bir miksasyon şikâyeti olmadan, hiç rezüdüsüz veya az bir rezüdü ile idrarlarını boşaltabiliyorlardı; öyleki, bunlardan birinde önceden mevcut rezüdü tamamen kaybolmuştu. 3 hastada ise fazla rezüdü dolayısıyla palyatif TUR yapıldı.

Rektal bulgu :

3 hastada rektal bulgu o kadar geriledi ki, artık tuş ile bir kanser şüphesi bile vermiyordu. Bir kısmında da kısmi bir düzelme, yumuşama olmuşsa da, çoğunda yaygın bulgular değişmeden kalmıştır.

Üriner staz :

4 hastada yukarı üriner sistemdeki staz belirgin şekilde düzeldi. 3 hastada da artma meydana geldi. Geri kalan 7 hastada ise bir değişiklik olmadı. Yalnız bu olguların takriben yarısında, yükselmiş olan azotemi de normale döndü. Bir böbreği fonksiyondan kalmış 5 hastadan birinde, diğer böbrekte de staz başlamış olduğu için, acil nefrostomi yapıldı.

Kemik ve organ metastazları :

2 hastada kemik metastazları gerileme gösterdi. Buna karşın 5 hastada belirgin ilerleyici bir durum görüldü. Metastazlarda kaybolma gözlenmedi. Bununla beraber olguların fazla ve tedavi süresinin yeter uzunlukta olmayışı nedeniyle metastaz konusunda tam bir değerlendirme mümkün olamamaktadır.

Asit fosfataz :

Tedavinin başlangıcında 11 hastada normal, 14 hastada ise serum asit ve prostatik fosfatazda yüksek değerler bulundu. 11 hastadaki normal değerler devam etti. Yüksek değer gösteren 14 hastadan 3'ü ölmüştü. 9'unda iki hafta ile 3 ay arasında normale dönüş görüldü. 2 hastada ise yüksek değer devam etti.

Tablo 5 : Bulgular

	Düzelme	Değişme yok	Kötüleşme
Ağrı ve genel durum	15	5	
Rezidüel idrar	13	4	3
Rektal bulgu	3	17	
Ürostaz	4	7	3
Metastaz (Kemik)	2	7	5
Asit fosfataz	9	2	

YAN ETKİLER (Tablo 6).

Enjeksiyon sahasında tromboflebit teşekkülü en sık rastlanılan bir yan etki olarak bildirilmektedir. Bizim olgularımızda da, çok sık olmamakla beraber (takriben olguların 1/3 ünde) izlenmiştir. İnce kalibrili (12 No.lu) iğne kullanmaya özen gösterilmesi ve daha dikkatli bir i.v. enjeksiyon yapılması ile bu vena iltihapları ve lokal reaksiyonlar çok daha azaltılabilir. Az da olsa, bir kısım ilaç paravenöz enjekte edildiği takdirde, bazan doku nekrozuna kadar varabilen kuvvetli lokal reaksiyonlar meydana gelebilmektedir.

Estracyt enjeksiyonu esnasında 3 hasta perineum bölgesinde ağrı ve kaşıntıdan şikâyet etmiştir. Fakat ilacın aplikasyonundan bir kaç dakika sonra bu şikâyetler kaybolmaktadır.

Kan tablosundaki değişiklikler, özellikle zaman zaman gözlenmiş olan trombopeni'ler bizim hastalarımızda görülmemiştir. Kanama ve pıhtılaşma zamanı da Estracyt ile etkilenmedi. Hemopoetik sistem üzerine belirgin bir toksik etki de görülmedi. Anemi ise devam ediyor veya artıyordu, fakat esasen ilerlemiş durumdaki hastalıkta bunu ilacın etkisine bağlamak mümkün değildir.

Bulantı, iştahsızlık, epigastrik ağrılar gibi intestinal sistem yönünden olan şikâyetler 5 hastada görüldü. Fakat bunlar tedavinin başlangıcında ve geçici natürde idi. Fazla olanlarda da ilacı bir süre kesmek veya kısmakla geçiyordu.

Sadece bir hastada belirgin, diğer 2 hastada ise hafif bir Jineko.masti meydana geldi. Yalnız şunu da belirtelimki, kliniğe yatan ve östrojen tedavisi yapılacak olan prostat kanserli her hastada göğüse rutin olarak röntgen ışını uygulanmıştır.

Sıklıkla ortaya çıkan kardio-vasküler komplikasyon bizim olgularımızda görülmedi. Rutin olarak her yatışta tekrarlanan EKG'ler de belirgin bir değişiklik göstermemiştir.

Serum bilirubin yükselmesi ve bromsulfoftalein reaksiyonu artması ile kendini belli eden karaciğer fonksiyon bozulması 3 hastada görüldü. Bunların hepsinde de yüksek değerler ilacın kesilmesinden sonra normale döndü.

Tablo 6 : Yan etkiler :

Tromboflebit	8
Karaciğer fonksiyon bozukluğu	3
Perineal yanma	3
Gastro-intestinal semptom	5
Jinekomasti	1

TARTIŞMA

Özellikle iskandinav ülkelerinden yapılan yayınlara göre, ilerlemiş prostat kanserinin Estracyt (Estramustin fosfat) ile tedavisi cesaret verici sonuçlar göstermiştir (15,18,22,23,24). Bu arada diğer bazı batılı araştırmacılar tarafından da denenmiş ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (1,2,16,19,21,30).

İlaç, primer östrojen rezistansı gösteren veya sekonder olarak östrojen'e cevap vermeyen prostat kanserlerinin tedavisinde bilhassa önerilmektedir (1,2,15).

Biz ilerlemiş prostat kanserli (C ve D evresinde) 25 hastaya, maksimal 18 aya kadar varan bir süre bu ilacı uyguladık. Bu hastalardan 5 inde (biri sonradan tedaviyi reddetmiş, birinde tahammülsüzlük nedeniyle ilaç kesilmişti ve üçü de 3 haftalık tedavi kürü tamamlanmadan esas hastalıktan ölmüşlerdi) objektif bulgularda yeterli bir değerlendirme mümkün olamamıştır. Geri kalan 20 hastanın yarısından fazlasında, özellikle ağrıların azalması veya kaybolması, genel durumda düzelme, rezüdüel idrarın azalması, yüksek asit fosfatazin normale dönmesi, üriner stazın gerilemesi preparatın iyi bir palyatif etkisini göstermektedir ki, bunlar diğer araştırmacıların bulgularını doğrulamaktadır (2,15,18,19,21,22,30). Metastazların gerilemesinin bizim olgularımızda az görülmüş olması, bu konuda iyi sonuç almış olduklarını bildiren aynı araştırmacıları doğrulamamaktadır.

Hernekadar JÖNSSON ve HÖGBERG (15) tarafından, özellikle indifferansiye kanserlerde ilacın iyi etki ettiği görüşü ileri sürülmekte ise de, biz diferansiye ve

indiferansiye olgularımız arasında belirgin bir fark tesbit etmiş değiliz. Keza MAYER (19) de bizimle aynı görüşte olup her diferansiyasyon derecesinde iyi ve kötü sonuçlar gözlenmiştir.

Tromboflebit ve lokal reaksiyonlar i.v. aplikasyonda az veya çok mutlaka görülmektedir. Bizim olgularımızda da 1/3 oranında olmak üzere görülmüş olmakla beraber bunun, daha dikkatli ve mutlaka ince bir iğne (12 No.) ile yapılmasına özen gösterilmesi ile minimal seviyeye indirilmesi mümkündür. Ayrıca ağızdan kullanmakla da bu yan etki tamamen önlenmiş olmaktadır.

Bir olgumuzda belirgin, 2 olguda da hafif jinekomasti gelişmiştir. Önceden bütün hastalarda rutin olarak memeler üzerine röntgen ışını uygulaması yapılmış olmasına rağmen jinekomasti meydana gelmesi, sistemik bir östrojen etkisinin olduğunu göstermektedir. Diğer 2 araştırmacı da, ısınlamaya rağmen aynı şekilde jinekomasti olgusu bildirmişlerdir (19,30), ki bu da bizi doğrulamaktadır. Bu durum ise östrojen'e ait generalize etkinin düşük olduğunu bildirenler i(2,15) doğrulamaktadır.

Metastazlarda sadece kısmi bir gerileme 2 olgumuzda görülmüş olup, JÖNSSON ve HÖGBERG'in (15) aksine tamamen kaybolma söz konusu değildir. MAYER (19) de keza 2 hastada sadece gerileme tesbit etmiştir.

Hastalardan 3 ünde meydana gelmiş olan karaciğer fonksiyon bozukluğunun ilacın kesilmesi ile düzelmesi, etknin doğrudan doğruya ilaca bağlı olduğunu göstermektedir. Nitekim vefat eden bu hastalardan birinde yapılan otopside karaciğerde metastaz bulunmaması da bunu doğrulamıştır. JÖNSSON ve HÖGBERG (15) karaciğer fonksiyon bozukluğu gösteren ve ilacın kesilmesinden sonra düzelten 2 olgu, NAGEL ve KÖLLN (21) 4 olgu, MAYER (19) bir olgu bildirmektedir. Bu da göstrieriyor ki Estracyt tedavisi esnasında karaciğer fonksiyonunun muntazam aralıklarla kontrolü gerekmektedir.

Hemopoetik sistem üzerine yan etkiler bizim olgularımızda görülmemiştir. SZENDRÖL (30) ise 10 hastada kemik iliği depresyonu bildirmektedir ki, bu da karaciğer fonksiyonu yanında hemopoetik sistemin de kontrol edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Gastro-intestinal semptomlar, diğer araştırmacıların da bildirdikleri gibi, daha ziyade tedavinin başlangıcında ve gelip geçici natürde görülmektedir.

Olguların azlığı ve prostat kanseri için nisbeten kısa olan gözlem süresi nedeniyle, yaşama süresi (sürvi) hakkında bir karar verebilme imkânı yoktur.

Sıklıkla ortaya çıkan ve Amerikan Veterans Administration çalışmalarında gözlemlendiği bildirilen (31) kardio-vasküler komplikasyonlar bizim hastalarımızda görülmemiş olmakla beraber, olgularımızın azlığı ve gözlem süresinin kısalığı bize bu konuda da yeterli bir kani belirtme imkânını vermektedir.

Günlük doz i.v. aplikasyonda 300-450 mg., peroral 600 - 900 mg. olarak bildirilmekle beraber (15,19,21,22,30) yüksek dozlarda, özellikle i.v. aplikasyonda

tahammülsüzlük belirtileri arttığı için, genellikle 300 mg. olarak uygulanmaktadır. Bu sebeple biz de günlük doz olarak i.v. 300 mg. ve peroral 700 mg. (2 + 3 kapsül) vermeyi uygun gördük.

Preparatta etkinin hangi ölçülerde östrojen veya NorN--Lost kısmına ait olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir (19). Östrojen'e resistan olgularda daha iyi sonuç alınması, stostatik komponentin (Nor-N-Lost) etkisini düşündürmektedir.

Şimdiye kadarki gözlemlere göre, klasik antiandrojen tedaviye sekonder olarak cevap vermeyen metastazlı prostat kanserinde veya primer olarak östrojen'e resistan tümörlerde Estracyt tedavisinin uygun olacağı kanısındayız.

SONUÇ

1 — ESTRACYT, primer veya sekonder olarak östrojen'e resistans gösteren ilerlemiş prostat kanserlerinde tavsiyeye değer bulunmuştur.

2 — Preparat, özellikle ağrıların azalması veya kaybolması, genel durumda düzelme, rezüdüel idrarda azalma, yüksek asit fosfatazın normalleşmesi gibi iyi bir palyatif etki göstermektedir.

3 — Karaciğer ve hemopoetik sistem üzerine az da olsa yan etkisi olabildiğinden, tedavi esnasında muntazam kontrol gerekmektedir. Diğer yan etkiler ise önemsiz ve geçicidir.

4 — Günlük doz olarak genellikle i.v. aplikasyonda 300 mg., peroral 600-900 mg. olarak uygulanmaktadır.

5 — İlacın etki tarzı henüz tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir.

ÖZET

Ekserisi «D» evresinde olan prostat kanserli 25 hasta i.v. ve oral Estracyt ile tedavi edildi. Günlük doz olarak i.v. 300 mg. ve oral 700 mg. (2 + 3 kapsül) uygulandı. Ortalama tedavi süresi 10 ay, maksimal 18 ay oldu.

Kemik ağrılarının süratle gerilemesi ve genel durumun düzelmesi dikkat çekmekteydi. Ayrıca yüksek serum asit fosfataz seviyesi de ekseriya düzeldi. Oral uygulama ambulans tedaviyi kolaylaştırmaktadır.

C ve D evresindeki prostat kanserlerinde Estracyt tedavisi metetmeye değer bulunmuştur.

ZUSAMMENFASSUNG

(Estracyt-Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakarsinom)

25 Patienten mit Prostatakarsinom meist in Stadium D wurden mit intravenösem und oralem Estracyt in Dosierung von 300 mg. i.v. bzw. 700 mg. oral (2 + 3 Kapsel) täglich behandelt. Die Behandlungsdauer lag im Durchschnitt bei 10 Monaten, maximal bei 18 Monaten.

Bemerkenswert war die haeufige Rückgang der Knochenschmerzen und Die Besserung des Allgemeinzustandes. Ausserdem gingen in meisten Faellen die erhöhten sauren Phosphatasen zurück.

Die orale Verabreichungsform erleichtert die ambulante Behandlung.

Die Behandlungsversuche mit Estracyt bei Prostatakarzinom in Stadium C und D erscheinen lohnend.

KAYNAKLAR

1. Alfthan, O.S., J. Rusk : Estracyt in advented prostatic carcinoma. Ann. Chir. Gyn. Fem. 58 : 324-340, 1969
2. Anderes, A. et al. : Die zytostatische Therapie des Prostatakarzinoms. Studie über Estramustinphosphat. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 38 : 1276-1279, 1971
3. Arduinò, L.J. : Chemotherapy in urologic cancer. Surg. Clin. North Amer. 45 : 1351-1363, 1965
4. Bangshaw, M.A., H.S. Kaplan, R.H. Sagermann : Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII .Carcinoma of the prostate. Radiology 85 : 121-129, 1965
5. Belt, E., F.H. Schroeder : Total perineal prostatectomy for carcinoma of the prostate. J. Urol. 107 : 91-96, 1972
6. Blackard, C.E., G.T. Mellinger, D.F. Gleason : Treatment of stage 1 carcinoma of the prostate J. Urol. 106 : 729-733, 1971
7. Byar, D.P., F.K. Mostofi : Carcinoma of the prostate : prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomy. Cancer 30 : 5-13, 1972
8. Fergusson, J.D., W.D .Hendry : Pituitary irradiatoin in advance carcinoma of the prostate. Analysis o f100 cases. Brit. J. Urol 4.3 : 514-579 ,1971
9. Flocks, R.H. : International symposium on the treatment of carcinoma of the prostate, Berlin Nov. 13-15 (1969). Permagon Press. Oxford (1971)
10. Flocks, R.H., S.F. Cheng : Combination therapy for prostatic carcinoma with special emposis on the role of chemotherapy. J. Iowa Med. Soc. 58 : 125-129, 1968
11. Fox, M. : The effect of cyclophosphamide on some urinary tract tumors. Brit. J. Urol. 37 : 399-409, 1965
12. Grout, D.C., J.T. Grayhack, W. Moss, J.M. Hooand : Radiation therapy in the treatment of carcinoma of the prostate. J. Urol. 105 (1971) 411
13. Hünig, R., R. Sauer : Die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Praxis 63 : 124-127, 1974
14. Jonsson, G. : Cytotoxic agents in the tretament of prostatic carcinoma. International symposium of the treatment of carcinoma of the prostate. Berlin Nov. 13-15 (1969), Pergamon Press Vieweg.
15. Jönsson, G., B .Högberg : Treatment of advanced prostatic carcinoma with Estracyt. Scand. J. Urol. Nephrol. 5 : 103-107, 1971

16. Klein, D. : Behandlung mit Estramustinphosphat beim fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Wien. Med. Wschr. 122 : 458-460, 1972
17. Levy, A. : Zur Hypophysektomie beim metastasierenden Mamma- und Prostatakarzinom. Praxis 63 : 117-119, 1974
18. Lindberg, B. : Treatment of rapidly progressing carcinoma with Estracyt. J. Urol. 108 : 303-306, 1972
19. Mayer, E.J. : Orale Estracyt-Behandlung beim Prostatakarzinom. Ther. Umsch. 32 : 114-119, 1975
20. Morales, A.D., W. Blair, J. Steyn : Yttrium 90 pituitary ablation in advanced carcinoma of the prostate. Brit. J. Urol. 3 : 520-522, 1971
21. Nagel, R., C.P. Kölln : Erfahrungen mit Estracyt beim metastasierenden Prostatakarzinom. Akt. Urol. 3 : 241-246, 1972
22. Nilsson, T., G. Jönsson : Clinical results with estramustine phosphate : a comparison of the intravenous and oral preparation. Cancer Chem. Rep. 59 : 229-231, 1975
23. Nilsson T., J. Münzig : Estracyt in advanced prostatic carcinoma. Scan. J. Urol. Nephrol. 6 : 11-16, 1972
24. Nilsson T., J. Münzig : Histochemical and biochemical investigation of advanced prostatic carcinoma treated with estramustine phosphate (Estracyt). Scand. J. Urol. J. Urol. Nephrol. 7 : 18 - 22, 1973
25. Pavone-Macaluso, M., G. Caramia, M. Vecchioni : La chimiotherapie antitumorale dans le traitement du cancer de la prostate. J. d'Urol. Nephrol. 7-8 : 621 - 634, 1972
26. Persky, L., K. Guerrier, R. Rabin, D.J. Albert : Mitramycin and Metastatic carcinoma of the prostate. J. Urol. 104 : 884 - 887, 1970
27. Prout, R. Jr., W.R. Brewer : Response men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. Cancer 20 : 1871 - 1878, 1967
28. Scott, W.W., R.P. Gibson, D.E. Johnson, O.R. Prout, J.D. Schmidt, J. Saroff, G.P. Murphy : The continued evaluation of the effects of chemotherapy in patients with advanced carcinoma of prostate J. Urol. 116/2 211 - 213, 1976
29. Straffon, R.A., W.S. Kieser, M. Robitaille, D.F. Dohn : Yttrium⁹⁰ hypophysectomy in the management of metastatic carcinoma of the prostate gland in 13 patients. J. Urol. 99 : 102 - 105, 1968
30. Szenrögl, Z. : Mit Estracyt erreichte Ergebnisse bei 130 Prostatakarzinom-Patienten. Vortrag 27. Tag. der Dtsch. Gesel. f. Urologie, Düsseldorf. 1-4 Okt. 1975
31. The Veterans administration co-operative urological research group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg. Gyn. Obst. 124 : 1011 - 1017, 1967
32. Weyrauch, H.M., J.D. Nesbit : Use of triethylene thio-phosphoramidate (thio-TEPA) in treatment of advanced carcinoma of prostate. J. Urol. 81 : 185 - 193, 1959
33. Young, J.A., A.W. Bowe : Carcinoma of prostate : Treatment and survival with radical prostatectomy. J. Urol. 107 : 1041 - 1042, 1972