

# İlerlemiş Meme Kanserinde Hormonal Tedavi

Burçin KUTLAY\*  
Levent TATLIKAZAN\*\*

## ÖZET

*Hormonal tedaviye sistematik yaklaşımda amaç minimal yan etki ile birlikte maximum yarar sağlama ve hastalığın maximum kontrolü olmalıdır. Hormonal tedaviye alınan cevap vakanın o andaki endokrin durumu ile direkt ilişkilidir<sup>1</sup>. Bu menapozal yaşla değerlendirilir. Tedavi seçiminde esas tümör büyümesine etkili faktörlerin değerlendirilip, tümör büyümesine antagonist hormonal ajanların verilmesidir.*

*Anti-östrojenik ajan olan Tamoxifen ve adrenal kortikal sekresyon inhibitörü olan Aminoglutethimide'in ilerlemiş meme kanserli vakalarda kullanımı, sonuçları ve ilgili literatürler gözden geçirildi, konu sunuldu.*

## SUMMARY

### Hormon Therapy in Advanced Breast Cancer

*The aim of the systematic approach to hormonal therapy should be to obtain maximum benefit and maximum control of the disease with minimum side effects. The response to hormonal therapy is related with the current endocrinologic status of the patient<sup>1</sup>. This is determined by the menopausal age. Selection of treatment is based upon evaluation of the factors those effect tumor growth and administration of hormonal agents antagonistic to tumor growth.*

*The use and the results of anti-oestrogenic agent Tamoxifen and adrenal cortical secretion inhibiting agent Aminoglutethimide in the patients with advanced breast carcinoma, and the related reports were reviewed, the subject presented.*

## GİRİŞ

Yaygın hastalık halinde; uzun süren endokrin tedaviye örneğin hormonların verilmesine; overlerin, adrenallerin veya hipofizin çıkarılmasına; hormon reseptör

\* Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\* Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

alanlarını bloke eden ajanların (ör. anti-östrojenler) verilmesine veya hormon sentezini bloke eden ajanların (ör. Aminoglutethimide) verilmesine cevap alınabilir. Hormonal tedavi postmenopozal kadınlarda daha başarılı olmaktadır. Tedavi primer tümör veya metastazlarında östrojen reseptör protein varlığı esasına dayalı ise, alınan cevap premenapozal ve postmenapozal kadınlarda birbirine yakın olmaktadır<sup>2</sup>.

Hormonal tedaviye tatmin edici cevap; 1. Tümörü yavaş gelişen vakalarda, 2. Karaciğer, akciğer veya beyin gibi visceral organların aksine kemik, yumuşak doku veya pleura metastazı olan vakalarda, 3. Çok yaşlı vakalarda, 4. Önceki tedavilerde iyi sonuç alınmış vakalarda alınabilir. Östrojen reseptör durumu bilinmeyen vakalarda, endokrin tedaviyle sağlanan remisyon sonrası yaşam kalitesi sitotoksik kemoterapi ile sağlanana göre daha üstün olduğu sürece öncelikle endokrin tedavi yapılmalıdır<sup>2</sup>.

Vücut ağırlığını taşıyan kemiklerin destrüktif lezyonu için radyoterapi gerekli olduğu durumlar dışında aynı süre içinde radyoterapi, kemoterapi veya hormon tedavisi gibi sistemik tedavilerden yalnızca biri uygulanmalıdır. Tedavi rejimi yalnızca hastalığın gerçek progresyon gösterdiği zaman değiştirilmelidir. Stabil kaldığı sürece değiştirilmemelidir.

Endokrin tedavi seçeneği vakanın menopozal durumuna bağlıdır. Son menstrasyon sonrası birinci yıl içinde olan vakalar premenapozal, 1 yıldan fazla süre geçmiş olanlar postmenapozal olarak değerlendirilmelidir. İlk seçilecek tedavi primer hormonal tedavi, daha sonraki seçenekler sekonder veya tersiyer hormonal tedavi olarak adlandırılır<sup>2</sup>.

## HORMONAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

### I-a. Premenapozal vakada primer hormonal tedavi:

Geçmişte cerrahi veya radyasyon ile uygulanan ooferektomiye bugün Tamoxifen bir alternatif olarak getirilmiştir. Son çalışmalarda ooferektomi veya Tomoxifen'e alınan cevaplar benzerdir.

### I-b. Premenapozal vakada sekonder veya tersiyer hormonal tedavi:

Tamoxifen'e cevap alınmayan vakalarda sitotoksik tedavi uygulanmalıdır. Tedaviye cevap alınmış olup tekrar eden vakalarda ise sekonder tedavi seçeneği Aminoglutethimide'dir. Kortikosteroid ile kombine edildiğinde "medikal adrenalectomi" sağlanmış olur, cerrahiye göre morbidite ve mortalite daha azdır.

Progestasyonel ajan olan Megestrol acetat metastatik meme kanserinde Aminoglutethimide ile benzer sonuçlar sağlamaktadır. Verilmesindeki kolaylık dolayısıyla en popüler sekonder tedavi seçeneğidir.

### II-a. Postmenapozal vakada primer hormonal tedavi:

İlk seçenek Tamoxifen'dir. Dietilstilbesterol'e göre daha az yan etkileri olup, eşdeğer etkilidir.

### II-b. Postmenapozal vakada sekonder veya tersiyer hormonal tedavi:

Primer endokrin tedaviye cevap vermeyen vakalara sitotoksik ajanlar verilebilir. Tamoxifen'e önce cevap alınıp sonra progresyon görülmüşse Dietilstilbesterol verilmelidir. Aminoglutethimide Dietilstilbesterol'e cevap alınıp sonra progresyon görülen vakalar için saklanmalıdır. Tamoxifen ve Dietilstilbesterol sonrası progresyon görülen vakalarda progestinler (Örn. Megestrol asetat) ve androjenler alternatiftir.

— İlerlemiş meme kanserinde Tamoxifen kullanımı:

Anti-östrojen bir ilaç olan Tamoksifen östrojen-reseptör sistemi üzerine etkili olup, östradiol, 17- $\beta$  nin östrojen reseptörüne bağlanmasını inhibe eder<sup>3-4</sup>. Hücre çekirdeğindeki östrojen-reseptör kompleksi yerine, Tamoxifen-reseptör kompleksi geçmekte ve bu biyolojik olarak daha az aktivite göstermektedir<sup>5</sup>. Östrojenik etki Tamoxifen'in nükleus uptake'i sonucudur, ancak sonuçtaki sitoplazmik östradiol, 17- $\beta$  reseptörlerinin boşalması ilerdeki östrojenik aktiviteyi önler. Bu mekanizma Tamoxifen ve diğer anti-östrojenlerin antitümör etkisini açıklayan mekanizma olarak desteklenmektedir. Anti-östrojenlerin aktivitesi hedef hücrelerde östrojen reseptörlerinin varlığı yada yokluğu ile bağlantılıdır. Vücutta hidroksilasyon ve glukuronokonjugasyon ile metabolize olurlar<sup>4</sup>.

Tamoxifen ile yapılan çalışmalarda toksisitesinin ciddi olarak değerlendirilmeyeceği, cilt kuruluğu, kaşıntı, saç dökülmesi ve deride ışığa hassasiyet gibi belirtilerin görülebileceği tesbit edildi. Katarakt gelişimi olmadı<sup>4</sup>. Tümör ağırlarında artma ve hiperkalsemi görüldü<sup>6</sup>. Yüksek dozların normal dozlardan (20 mg/g) daha etkili olmadığı saptandı<sup>4</sup>.

Remisyon süresi ortalama 9 aydır. Tüm çalışmalarda remisyon oranı % 28-35 arasında değişmektedir<sup>4</sup>. Tümörde östrojen reseptörü var olan vakalarda remisyon % 60, beraberinde progesteron reseptörü de olan vakalarda ise % 80'e çıkmaktadır. Östrojen reseptörünün olmadığı vakalarda remisyon oranı sadece % 5-10 arasında kalmaktadır<sup>2</sup>.

— İlerlemiş meme kanserinde Aminoglutethimide kullanımı:

Cerrahi adrenalectomi veya hipofizektomi ile postmenapozal meme kanseri metastazı olan vakalarda remisyon oranı % 25-50 arasında değişmektedir<sup>7</sup>. Bu daha önceden ooferektomiye alınan cevaba yakındır. Ancak bu operasyonun % 4-15 morbidite ve mortalite oranı vardır<sup>8</sup>. Postop hormon replasmanı gerekmektedir.

Kortikosteroid tedavisi ile ACTH ve sekonder olarak adrenal kortikal supresyon sonucu remisyon düşük düzeyde ve kısa süreli olmuştur<sup>7</sup>. Yüksek dozlarda ciddi olarak görülen yan etkiler; gastrik hiperasidite, ülserler, obesite, diabet, hipertansiyon ve mental hiperexitabilitedir<sup>9,10</sup>.

1960'lı yıllarda antikonvülsan olarak kullanılan Aminoglutethimide'in yan etkileri arasında transient morbiliform rash'lar, tiroldomegali (Iodine organifikasyonunu bloke ettiği için) ve en ciddi olarak da adrenal kortikal sekresyon inhibisyonu yaptığı kaydedilmiştir<sup>7</sup>. Bundan sonra terapötik değeri üzerine yapılan çalışmalarda Aminoglutethimide'in kolesterolun delta 5-pregnenolone'a enzimatik konversiyonunu kuvvetle inhibe ettiği anlaşılmıştır<sup>7,8,9,10</sup>. Bu nedenle Aminoglutethimide "medikal adrenalectomi" amacıyla kullanılmaya başlandı, bu methoda fizyolojik tamamlama için tedaviye Dexametazon eklendi. Aminoglutethimide'in ilerlemiş meme kanserindeki esas tedavi edici etkisi perifer dokuda adrenal androjenlerin östrojene dönüşümü inhibe etmesidir<sup>5,11</sup>. Buna göre Aminoglutethimide'in Tamoxifen'e rezistan vakalarda etkili olacağı düşünülmektedir.

Aminoglutethimide ile medikal adrenalectomi yönteminde tedavi rejimi Aminoglutethimide 1000 mg/gün ve Dexametazon 2-3 mg/gün veya tercihan Hidrokortizon 40 mg/gün olarak belirlenmiş ve büyük kabul görmüştür<sup>7</sup>.

Doz arttırarak yapılan çalışmalarda minimal ve geçici yan etkiler görüldü. Bunlar sıklıkla 10-14. gün ortaya çıkıp 2-3 haftada spontan gerilediler<sup>7</sup>. Yan etkiler yaş

ve dozla ilgili bulundu<sup>8.9</sup>. Sıklıkla görülen yan etkiler Morbiliform kutanöz rash'lar, halsizlik ve ateş idi<sup>7.8.9</sup>. Merkezi sinir sistemine ait bulgular ise uyku hapi Glutetimid'e benzerdi. Bunlar; letarji, ataxi, baş dönmesi, görme bulanıklığı ve boşlukta yürüme hissi idi<sup>7.8</sup>. Ayrıca farklı serilerde nadir yan etki olarak nistagmus, hiponatremi, yüzde şişlik, kilo alma, ayaklarda kramp, bitkinlik, fenalık hissi, hipotansiyon, bulantı, kusma ve yetersiz ADH salınımı bulguları oldu<sup>7.8</sup>. Yan etkiler tam veya parsiyel remisyon görülenlerde cevap alınmayanlara oranla belirgin fazla idi<sup>7</sup>.

Kemik ve yumuşak doku metastazı olan vakalarda cilt ve visceral metastazlara oranla daha iyi cevap alındı<sup>5</sup>. Aminoglutetimide ile medikal adrenaektomiye alınan cevap cerrahi sonuca yakın olmuştur. Genelde bu metod ile % 45-50 arasında remisyon sağlandı<sup>5.8</sup>. Ortalama remisyon süresi 12 ay oldu<sup>5.9</sup>. Önceki endokrin tedaviye cevap alınmış vakalarda Aminoglutetimid'e alınan cevap da oldukça yüksektir. Aminoglutetimid'e cevap, önceki endokrin tedaviye cevap alınanlarda % 69-75 iken, alınmayanlarda % 20-35 bulunmuştur<sup>5.8</sup>.

Birlikte iyi tolere edilebilmeleri Tamoxifen'e cevap veren vakalarda Aminoglutetimid ile medikal adrenaektominin kabul gören bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. KENNEDY, B.J.: The Present Status of Hormon Therapy in Advanced Breast Cancer. Radiology. 69: 330-340, 1967.
2. WAY, L.W.: Treatment of Advanced Breast Cancer. In: Current Surgical Diagnosis and Treatment. Eight Edition. A Lange Medical Book, Connecticut, 1988, pp. 269-270.
3. JORDAN, V.C., KOERNER, S.: Tamoxifen (ICI 46,474) and the Human Carcinoma 8 S Oestrogen Receptor. Eur. J. Cancer Clin Oncol. 11: 205-206, 1975.
4. TAGNON, H.J.: Antioestrogens in Treatment of Breast Cancer. Cancer, 39: 2959-64, 1977.
5. MURRAY, R.M.L., PITT, P.: Medical adrenaectomy in patients with advanced breast cancer resistant to anti-oestrogen treatment. Breast Cancer Res. Treat. 1: 91-95, 1981.
6. POISSON, S.L., JOLIVET, J., POISSON, R., PICCOLI, M.B., BAND, P.R.: Tamoxifen Induced Tumor Stimulation and Withdrawal Response. Cancer Treat. Rep. 63: 1839-41, 1979.
7. WELLS, S.A., SANTEN, R.J., LIPTON, A., HAAGENSEN, D.E., RUBY, E.J. HARVEY, H., DILLEY, W.G.: Medical Adrenaectomy with Aminoglutetimid. Ann. Surg., 187: 475-484, 1978.
8. SMITH, I.E., FITZHARRIS, B.M., MCKINNA, J.A., FAHMY, D.R., NASH, A.G., NEVILLE, A.M., GAZET, J.C., FORD-H.T., POWLES, T.J.: Aminoglutetimid in Treatment of Metastatic Breast Carcinoma. Lancet. Sept. 23: 646-649, 1978.

9. LIPTON, A., SANTEN, R.J.: Medical Adrenalectomy Using Aminoglutethimide and Dexamethasone in Advanced Breast Cancer. *Cancer*. 33: 503-512, 1974.
10. SANTEN, R.J., SAMOJLIK, E., LIPTON, A., HARVEY, H., RUBY, E.B., WELLS, S.A., KENDALL, J.: Kinetic, Hormonal and Clinical Studies with Aminoglutethimide in Breast Cancer. *Cancer*. 39: 2948-58, 1977.
11. SANTEN, R.J., SANTNER, S., DAVIS, B., VELDHIUS, J., SAMOJLIK, E., RUBY, E.: Aminoglutethimide Inhibits Extraglandular Oestrogen Production in Postmenopausal Women with Breast Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 47: 1257-64, 1978.

**Prof. Dr. Burçin KUTLAY**  
**U.Ü. Tıp Fakültesi**  
**Genel Cerrahi Anabilim Dalı**  
**BURSA**

**ÖZET**

Ameglysteron (AG) ve Deksametazon (D) kullanılarak yapılan cerrahi adrenalectomiye benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar, ameglysteronun adrenal androjen ve androjenik oestrogen üretimini inhibe ettiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, ameglysteronun adrenal androjen ve androjenik oestrogen üretimini inhibe ettiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, ameglysteronun adrenal androjen ve androjenik oestrogen üretimini inhibe ettiğini göstermektedir.

**SUMMARY**

**Adrenalectomy Therapy in Advanced Breast Cancer**

Ameglysteron (AG) and Dexamethasone (D) use have successfully simulated a surgical adrenalectomy in the treatment of advanced breast carcinoma and by this way, ameglysteron inhibits the synthesis of the androgenic system, respectively androsterone and androstenedione (A-D) and actives to the AG. In this respect, we describe the mechanism of action of these drugs (adrenalectomy) and the clinical results and results from the literature.

Ameglysteron ve Deksa Metazon kullanılarak yapılan cerrahi adrenalectomiye benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar, ameglysteronun adrenal androjen ve androjenik oestrogen üretimini inhibe ettiğini göstermektedir.

Ameglysteron (AG) ve Deksametazon (D) kullanılarak yapılan cerrahi adrenalectomiye benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar, ameglysteronun adrenal androjen ve androjenik oestrogen üretimini inhibe ettiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, ameglysteronun adrenal androjen ve androjenik oestrogen üretimini inhibe ettiğini göstermektedir.

\* Prof. Dr. B. K. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı  
 Bursa

\*\* Dr. D. J. J. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı  
 Bursa