

İleri evre prostat kanserinde hormon tedavisi

Hormonal therapy in advanced stage prostate cancer

İlhan HACİBEKİROĞLU, Hilmi KODAZ, Esmâ TÜRKMEN

Trakya Üniversitesi, Tıp fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Edirne

Prostat kanseri, erkeklerde en yaygın kanser türüdür. Prostat kanseri, tanı anında hastaların sadece %5'i ileri evre hastalığa sahiptir. Ancak hastalarda, 5 yıllık sağkalım, lokorejyonel hastalıkta %100'lerde iken, ileri evre hastalıkta bu oran %28'lere inmektedir. Prostat kanser hücreleri gelişme, proliferasyon ve fonksiyonları için androjenlere fizyolojik bağımlıdır. Standart hormon tedavisinin amacı ise testosteron düzeyini kastrasyon seviyelerinde tutmaktır. Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), ileri evre prostat kanserinde standart tedavi yaklaşımıdır. ADT, klinik faydalarına ek olarak, vücuttaki birçok sistemi etkileyen yan etkilere sahiptir. Bu yazıda, ADT çeşitleri ve etkinlik mekanizmaları, günlük onkoloji pratiğinde sık karşılaşılan tartışılabilir durumlar ve yan etki yönetimi güncel literatür bilgileri eşliğinde değerlendirildi.

Anahtar sözcükler: Androjen deprivasyon tedavisi; prostat kanseri.

Prostat cancer is the most common type of cancer in men. At the time of diagnosis, only 5% of prostate cancer patients have the disease in advanced stage. While the 5 year overall survival rate of the patients with locoregional disease is close to 100%, this ratio in patients with advanced disease decreases to 28%. Prostate cancer cells depend on androgens for development, proliferation and physiological function. The purpose of the standard hormone therapy is to keep testosterone levels in castrate levels. Androgen deprivation therapy (ADT) is the standard treatment approach in prostate cancer patients with advanced stage. Although this treatment possesses many clinical benefits, it has also side effects affecting many systems in the body. This article evaluated the types and mechanisms of action of ADT, the management of this treatment's side effects, and the controversial situations commonly encountered in daily oncology practice in the light of current literature.

Key words: Androgen deprivation therapy; prostate cancer.

Prostat kanseri, Amerika'da, deri kanserleri dışında, erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. 2013 yılında, tahmini olarak 238.590 kişi prostat kanseri tanısı almıştır, ve bu sayı tüm yeni tanı alan kanser vakalarının yaklaşık %28'ini oluşturmaktadır. Aynı yılda, 29.270 prostat kanserine bağlı ölüm gerçekleşmiş olup, prostat kanseri, kansere bağlı ölümlerde yaklaşık %10 sıklıkla, ikinci sırada yer almaktadır.^[1] Ülkemizde ise, erkeklerde akciğer ve solunum yolu kanserlerinden sonra, ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Sağlık bakanlığı 2010 yılı istatistiklerine göre, Türkiye'de, prostat kanserinin yıllık insidansı 100.000'de 36,3'tür.^[2]

Prostat kanseri, tanı anında hastaların yaklaşık

%95'i lokorejyonel hastalık evresinde iken (%80-85'i lokal, %10-15'i bölgesel), %5'i ileri evre hastalığa sahiptir. Ancak hastalarda, 5 yıllık sağkalım, lokal ve rejyonel hastalıkta %100'lerde iken, ileri evre hastalıkta bu oran %28'lere inmektedir.^[1]

Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygın kullanımının sonucu olarak, bir çok hasta asemptomatik dönemde ve lokorejyonel hastalık evresinde tanı alarak, radikal cerrahi, radyoterapi gibi küratif tedavi seçeneklerine uygun durumda olabilmektedir. Ancak, hastaların az bir kısmı ileri evrede tanı almakta ya da lokorejyonel hastalık evresinden metastatik evreye ilerlemektedir. Bu hastalarda ise palyatif tedavi seçenekleri ön planda olup, prostat

kanser hücresinin doğasının ve moleküler yapısının anlaşılması ile, bu tür hastalara anti androjenler, adrojen ablasyonu gibi hormonal mekanizmaları hedefleyen tedavi seçenekleri sunulmaktadır.

Prostat kanserinde androjenler ve adrojen reseptörleri

Androjenler, testosteron, dihidrotestosteron (DHT)'u da içeren steroid yapıdaki erkek seks hormonlarıdır. Bu androjenlerin %90-95'i testislerden üretilirken, %5 kadarı ise adrenal kaynaklıdır. Prostat hücresine giren testosteronun %95'i 5 α -redüktaz aracılığı ile DHT'a dönüşmektedir.^[3] Vücuttaki ana dolaşan androjen testosterondur, ancak DHT'un androjen reseptörüne (AR) afinitesi 10 kat fazladır, AR için daha potent ve stabil bir ligandır.

AR ya da diğer adıyla NR3C4 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 4), steroidal nükleus reseptörleridir. Fizyolojik koşullarda prostatik epitelial ve stromal hücrelerin stoplazmalarında Heat-Shock Protein'e (HSP) bağlı olarak bulunur. Ligand bağlanması, AR'ünü HSP'den ayırır ve DHT-AR kompleksinin nükleer translokasyonu ile sonuçlanan konformasyonel değişiklikleri indükler. DHT-AR çekirdeğe giderek, hedef genlerin promotör bölgelerindeki Androgen-Response Elements (ARE)'e bağlanır.^[4] Ko-aktivatörler ve ko-represörler de AR kompleksine bağlanarak AR-hedef geninin transkripsiyonunu kolaylaştırır ya da önlerler. İn vitro çalışmalarda, ARA54, ARA55, ARA70, ARA160, p160, BRCA1, AIB1 ve CBP (kortizol bağlayan protein) gibi belirli koaktivatörlerin AR'nin transkripsiyonal aktivitesini birkaç kat arttırdığı ya da azalttığı belirlenmiştir.^[5] Nükleusta ise DNA'ya bağlanarak ve androjen yanıtı genlerin transkripsiyonu ile prostat hücre metabolizması düzenlenir.^[6,7] Hedef genlerin aktivasyonu ya da supresyonu ise prostat hücrelerinin gelişimi, proliferasyonu, PSA üretimi ve yaşam süresini düzenlemektedir.^[8]

Ek olarak, AR'nin, ardışık uygulanan tedavilerin bir sonucu olarak, farklı evrimsel aberasyonlar geliştirdiği rapor edilmiştir.^[9] Artmış androjen gen kopya sayısı, ligand bağımsız aktivasyona izin veren AR varyantları, mRNA overekspresyonu, AR-ligand bağlanma alanındaki mutasyonlar gibi değişimlerin, hormon refrakterliği ve antiandrojen

rezistansına yol açtığını bildiren yayınlar mevcuttur.^[10,11,12] Androjenlerin, primer ve metastatik prostat kanseri hücreleri içindeki otokrin (intrakrin) üretimi, dolaşan androjen düzeylerinin saptanamayacak kadar düşük olduğu durumlarda dahi, AR uyarısını sürdürebilmektedir.^[13]

Ortalama serum testesteron düzeyleri, yaşla birlikte azalır ve yaşlılıkta zaten parsiyel androjen yetmezliği söz konusudur.^[14] Ayrıca unutulmaması gereken bir nokta ise, düşük serum testesteron düzeyinin prostat kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu ve düşük testesteron düzeyi ortamında oluşan prostat kanser hücrelerinin ise daha agresif seyirli olduklarıdır.^[15,16] Yani prostat kanserleri, androjen bağımlı ve bağımsız neoplastik klonlardan oluşabilmektedir, ve prostat kanser hücrelerinin moleküler yapıları hormonal tedaviye yanıtı belirlemektedir.

Androjen deprivasyon tedavisi

Prostat hücreleri gelişme, proliferasyon ve fonksiyonları için androjenlere fizyolojik bağımlıdır. Prostat hücrelerindeki androjenik uyarı bir şekilde kesilirse, hücreler apoptozise gitmektedir.^[17] Tümör hücreleri için büyüme faktörü özelliği taşıyan, androjenik aktiviteyi baskılayan her türlü tedavi modalitesi "Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)" olarak adlandırılmaktadır.

19. yüzyılın sonlarında W. White, köpeklerde, cerrahi kastrasyonla prostat hacminde değişimin üriner sistem obstrüksiyonunun potansiyel tedavisi olduğunu yayınladı.^[18] Bu hormonal tedavinin, prostat kanserinde etkin olabileceğinin ilk kanıtları idi. 1941 yılında ise, Huggins ve Hodges cerrahi (orşiektomi) ve medikal kastrasyon (östrojen enjeksiyonu) ile primer ve metastatik prostat kanserinde gerilemeyi göstererek, modern anti androjen tedavinin temelini oluşturmuştur.^[19]

Standart hormon tedavisinin amacı ise testesteron düzeyini medikal veya cerrahi olarak kastrasyon seviyelerinde tutmak, ve hastanın yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktır. Nüks eden ya da tanı anında metastatik olan hastalarda ADT standart tedavi yaklaşımıdır. Günlük onkoloji pratiğinde sık kullanılan ADT modaliteleri ise, cerrahi kastrasyon (orşiektomi), Gn-RH reseptör agonisleri ve

antagonistleri, orşiektomi, anti androjenler, östrojenler, progestinler, adrenolitik tedavi (ketokanazol) gibi sekonder hormonal manipulasyonlar, 5 α reduktaz inhibitörleri olarak sıralanabilir.

Cerrahi kastrasyon

Bilateral orşiektomi, kolay komplikasyonsuz olarak uygulanabilmesi, ve 12 saat gibi kısa bir sürede kastrasyon düzeylerine ulaşılabilmesi nedeniyle mevcut bir çok anti androjen tedavi seçeneğine rağmen hala “altın standart” olarak değerlendirilmektedir. Testisler, androjen üretiminin vücuttaki tek kaynağı olmadığı için, sadece orşiektomi, total androjen deprivasyonu için yeterli olamayabilir. Dezavantajları ise negatif psikososyal yan etkileri ve irreversibl bir işlem olmasıdır. Başlangıçtaki androjen tedavi manevralarına yanıt alınamayan hastalarda adrenalectomi ve hipofizektomi gibi morbiditesi yüksek olduğundan dünya genelinde nadiren tercih edilen tedavi seçenekleri de cerrahi kastrasyon seçenekleri arasındadır.^[20]

Testesteron standart kastrat düzeyi <50 ng/dL’dir. Ancak bu değer yaklaşık 40 yıl önce ve testesteron testleri sınırlı iken elde edilmiş bir değerdir. Güncel “chemiluminescence” yöntemi ile elde edilen, cerrahi sonrası ortalama kastrat testesteron düzeyi 15 ng/dL (1.7 nmol/L)’dir.^[21] Bu, güncel kastre testesteron düzeyinin revizyonuna yol açmıştır. Birçok merkez <20 ng/dL (0.1 nmol/L)’yi güncel kastrasyon değeri olarak kabul etmektedir.

Medikal kastrasyon

LH-RH agonistleri, doku ve sirkulatuar peptidazlara dayanıklı, nativ Gn-RH’a göre 60-150 kat potentsirler. LH-RH agonistlerine kronik maruziyet, LH RH reseptörlerinin down regülasyonu ve dolayısıyla azalmış hipofizer FSH, LH salınımı ve azalmış gonadal testesteron üretimi ile sonuçlanır. Kastrat testesteron düzeylerine, genellikle 2-4 hafta arasında ulaşılabilmeyle beraber %10 hastada medikal kastrasyon sağlanamamaktadır.^[22] Uygulama (IM, SC) ve depolama farklılıklarına rağmen rutin kullanılan LH-RH agonistlerinin klinik etkinlikleri benzerdir.

On randomize kontrollü çalışmadan 1908 ileri evre prostat kanseri hastası ile yapılan meta analizde LH-RH agonistleri (Leuprolide, Buserelin,

Goserelin) arasında etkinlik ve genel sağkalım (OS) farkı saptanmamıştır.^[23] İlk enjeksiyon sonrası hipofizer LH-RH reseptörlerini stimüle ederek geçici FSH, LH yükselmesi ve buna sekonder “Flare up fenomeni” ya da “testesteron surge” olarak adlandırılan geçici testesteron salınımına sebep olmaktadır. Flare up fenomeni, tedaviden 2-3 gün sonra başlayıp bir haftaya kadar uzayabilmektedir. Kemik ağrısı, mesane çıkışı obstruksiyonu, obstitif renal yetmezlik, spinal kord kompresyonu gibi yüksek tümör yüküne sahip ve semptomatik ileri evre hastalık durumlarında artmış morbidite ile ilişkilidir. LH-RH agonistleri ile eş zamanlı ya da öncesinde antiandrojen tedavi başlanmak ve 2 hafta devam etmek, flair fenomenine bağlı klinik bulguların insidansını azaltmakta, ancak tam olarak biyokimyasal flair’i kontrol altına alamamaktadır. Başlangıç flair fenomeninin genel klinik etkisi, prognostik ve prediktif değeri ise tam olarak bilinmemektedir.

LH-RH antagonistleri (Degarelix, Abarelix), hipofizdeki LH-RH reseptörlerine kompetitif olarak bağlanarak LH, FSH ve testesteron düzeylerinde flare up fenomenine yol açmaksızın düşüş sağlar. Şu anda klinik kullanımları, sadece aylık formülasyonlarının bulunması, sınırlı klinik çalışmalarının olması, uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi, hastaların yaklaşık %5’inde histamin aracılı ciddi ve hayatı tehdit edecek derecelere ulaşabilen yan etkilerinin bulunması nedeniyle sınırlıdır.^[24]

Lokal ileri ve metastatik 610 prostat kanseri hastası ile yapılan randomize faz III bir çalışmada, Degarelix’in, leuprolid asetat ile benzer etkinlikte olduğu, fakat daha hızlı ve flair fenomeni olmaksızın testesteron düşüşü sağladığı görülmüştür.^[25]

Antiandrojenler

Prostat hücre nükleusundaki reseptörlerin bağlanma alanlarında testesteron ve DHT ile yarışır. Böylece apoptozisi indüklerken, kanser hücresinde büyüme ve gelişimi inhibe ederler. Kimyasal yapılarına göre steroidal ve non-steroidal olarak ikiye ayrılırlar. Steroidal anti-androjenler, Hidrokspirogesteronun sentetik türevleridir. (Siproteron asetat (CPA), megestrol asetat, MPA) Periferde AR bloke etmelerine ek olarak, hipofizin santral

inhibisyonundan dolayı, testosteron düşürücü ve progestasyonel özellikleri vardır. Gonadotropin salınımını inhibe ederler ve adrenal aktiviteyi de bas-kırlarlar. Monoterapide kullanılmaları önerilmez. LH-RH analogları ile karşılaştırıldıklarında (DES, CPA), daha düşük kanser spesifik sağkalım(CSS) ve genel sağkalım(OS) ile ilişkilidirler.^[26] Testosterone seviyesini düşürdüğü için, başlıca yan etkileri; Libido kaybı, erektil disfonksiyon, kardiovasküler toksisite, (CPA için %4-40), hepatotoksisite, jinekomaastidir.

Non-Steroid Antiandrojenler (Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid), testosteron seviyesini düşürmedikleri için kastrasyona göre daha iyi yaşam kalitesi ve uyuma sahiptirler. Libido, fiziksel performans ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) korunur. Ortak yan etkiler: jinekomaasti, göğüs ağrısı, hot flashes, hepatotoksisitesidir. Bicalutamid'in, non-farmakolojik yan etki profili diğerlerinden iyidir.^[27] Özenle seçilmiş, bilgi sahibi ve düşük PSA'ya sahip hastalarda, alternatif olabilirler.^[28]

8 randomize çalışmadan 2717 ileri evre prostat kanseri hastası ile yapılan bir meta analizde nonsteroidal antiandrojenlerin, LH RH agonistlerine, göre daha düşük OS ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. (HR 1.2158 [CI, 0.988 to 1.496]).^[23] Yine 1453 lokal ileri ve metastatik prostat kanseri hastası ile yapılan çalışmada, bicalutamid 150 mg semptomatik hastalarda daha iyi yanıt oranlarına sahip olmasına rağmen (%70 vs %58) kastrasyona daha düşük OS ile ilişkili, ancak daha az yan etki profiline sahip olarak saptanmıştır.^[29] Steroidal ve nonsteroidal anti androjenleri, monoterapi olarak karşılaştıran tek randomize çalışmada, CPA ve flutamid'in, CSS ve OS açısından 8,5 yıllık takipte eşit etkinlikte oldukları saptanmıştır.^[30]

ADT'de tartışılmalı konular

Androjen deprivasyonuna yönelik elimizde bir çok seçenek olmasına rağmen günlük onkoloji pratiğinde sıkça karşılaştığımız bir kaç tartışılmalı durum mevcuttur;

Kastrasyon türü; Cerrahi mi? Medikal mi?

292 ileri evre prostat kanseri hastasının cerrahi kastrasyon ve LH-RH analogu kollarına randomize edildiği çalışmada, gruplar arasında OS farkı saptanmamıştır.^[31] Yine 24 randomize klinik çalışmadan, 6600 ileri evre prostat kanseri hastasının katıldığı bir meta analizde, LH-RH agonistleri ile orşiektomi arasında istatistiksel anlamlı OS farkı saptanmamıştır. (HR- 1.262, 95% CI, 0.915-1.386) Dikkat edilmesi gereken bir nokta ise, bu meta analizde, antiandrojen monoterapisi, orşiektomiye göre daha düşük OS ile ilişkili bulunmuştur.^[23]

Sonuç olarak, medikal ve cerrahi kastrasyon eşit etkinliğe sahip olup, kastrasyon değerlerine ulaşım süresi, yan etki profili, maliyet, psikososyal problemler göz önüne alınarak hasta bazında karar verilmesi uygun görünmektedir.

ADT zamanlaması; Erken tedavi mi? Geciktirilmiş tedavi mi?

PSA öncesi dönemde yapılan 4 büyük çalışmadan (ECOG; MRC; VACURG-I; VACURG-II), 2167 nüks ve metastatik prostat kanseri hastası ile erken ve geciktirilmiş tedavinin karşılaştırıldığı bir derlemede, PFS verileri ve hastalık progresyonuna bağlı komplikasyonlar, tüm çalışmalarda erken tedavi kolunda anlamlı olarak daha iyi iken CSS, istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber, erken tedavi kolunda daha iyi olarak saptanmıştır. OS'de, sadece 10. Yılda istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. (%18 vs %12).^[32] (Tablo.1) Küratif

Tablo 1

Erken ve geciktirilmiş tedavi gruplarındaki sağkalım yüzdeleri^[32]

OS (%)	1. yıl	2. yıl	5. yıl	10. yıl
Erken tedavi kolu	88	73	44	18
Ertelenen tedavi kolu	86	71	37	12
OR	1.16	1.08	1.19	1.50
	%95 GA:0.90-1.49	%95 GA:0.89-1.33	%95 GA:0.95-1.50	%95 GA:1.04-2.16

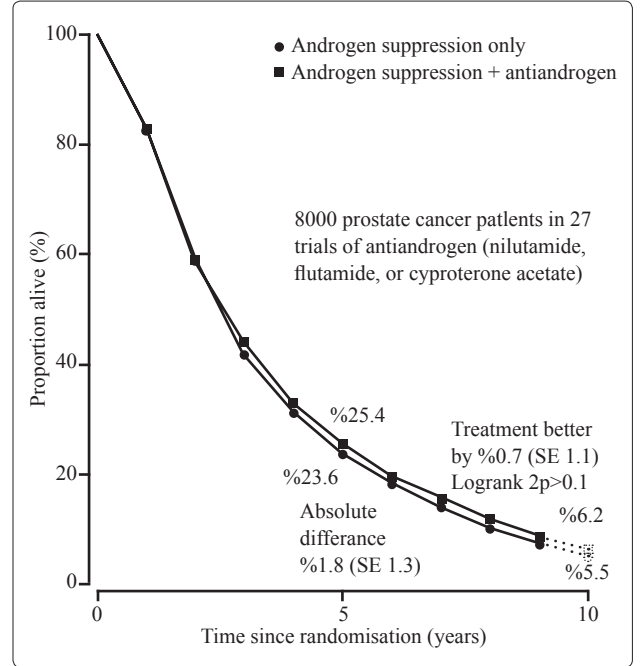
lokal tedavi seçenekleri için uygun olmayan 235 T2-3/N^[1-3] hasta, erken ve geciktirilmiş tedavi için randomize edildiğinde, (median takip süresi 13,4 yıl) sonuçlar istatistiksel olarak benzer saptanmıştır (median OS 7,6 vs 6,1 yıl).^[33]

Sonuç olarak; tartışmalar randomize klinik çalışma eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Yayımlanan çalışmalarda yeterli hasta sayısı yok, yeterince güçlü değil ve hasta grupları heterojendir. Tedavide kullanılan hormonal modalitelerdeki çeşitlilik, uygulama farklılıkları mevcuttur. Semptomatik ve overt metastazlı hastalarda erken tedavi, şu an için standarttır. Asemptomatik hastalarda, erken tedavi ile hastalık progresyonu ve hastalıkla ilişkili komplikasyonlar önlenirse de, sağkalım katkısı net değildir. Asemptomatik ve iyi bilgilendirilmiş hastalarda, tedavinin klinik progresyona kadar ertelenmesi kabul edilebilir bir seçenektir. Hasta anksiyetesi, PSA düzeyleri (kısa doubling time, ≥ 50 PSA, hızlı velositede erken tedavi önerilebilir) ve yan etki insidansı göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Kombine tedavi mi? Monoterapi mi?

Kastrasyon ile testosteron seviyeleri %95 azalmasına rağmen, androjenik uyarı, adrenal kaynaklı androjenlerin, DHT'a dönüşümü ile devam etmektedir. Kastrasyona eklenen ve adrenal androjenlerini bloke eden tedavi modalitesi komplet, maksimal ya da total androjen blokajı (CAB) olarak adlandırılmaktadır.

Birçok çalışmada CAB ve monoterapi karşılaştırılmış ve çelişkili sonuçlar alınmıştır. 1387 metastatik Prostat kanseri hastası ile yapılan randomize, faz 3 bir çalışmada orşiektomiye eklenen flutamid tedavisinin, tek başına orşiektomiye göre istatistiksel anlamlı PFS (18,6 ay vs 20,4 ay) ve OS (29,9 ay vs 33,5 ay) avantajı sağlamadığı gösterilmiştir.^[34] Yakın zamanda, 205 ileri evre prostat kanseri hastası ile yapılan randomize faz 3 bir çalışmada median 5,2 yıllık takip sonucunda ise LH-RH agonisti+flutamid kombinasyonunun tek başına LH-RH agonistine göre istatistiki olarak anlamlı olarak daha uzun OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (5 yıllık OS %75,3 vs 63,4 HR,0.78; 95% CI, 0.60-0.99; P =.0498).^[35] 297 ileri evre prostat kan-



Şekil 1. Monoterapi ve kombine androjen blokaj tedavileri genel sağkalım analizi.^[37]

seri hastası ile yapılan EORTC 30853 çalışmasında ise goserelin+flutamid kombinasyonu, bilateral orşiektomiye göre daha uzun PFS ve OS ile ilişkili olarak rapor edilmiştir.^[36] 27 randomize çalışmadan, 8000 ileri evre prostat kanseri ile yapılan bir meta-analizde ise cerrahi veya medikal kastrasyona eklenen nonsteroid anti androjen tedavinin, 5 yıllık sağkalımda %1,8 gibi sınırlı bir artışa yol açtığı gözlenmiştir. (5 yıllık OS %25.4 MAB - %23.6 AS alone, (HR 0.96 (p=0.026)).^[37] (Şekil. 1)

Sonuç olarak; günlük pratikte sıklıkla kullanılmakla birlikte, CAB şu an için hala tartışmalı avantajlara sahiptir. Sınırlı OS yararı sadece LH RH analogu+non-steroid anti-androjen alanlarda ve 5 yıl sonrası takiplerde gösterilebilmiştir. Gastroenterolojik, hematolojik ve oftalmolojik yan etkiler CAB 'de monoterapiye göre daha sık görülebilmektedir. CAB ile elde edilen sınırlı avantajlar ve kanıtlanamamış sağkalım yararına rağmen, monoterapiye ve orşiektomiye göre çok daha yüksek maliyet göz ardı edilmemelidir.

ADT süresi; Devamlı mı? İntermitan mı?

İntermitan ADT'de, androjen-duyarlı hücrelerin varlığını sürdürmek, androjen bağımsız klonların oluşumunu geciktirmek, ADT yan etkilerini mini-

malize etmek, yaşam kalitesini iyileştirmek, maliyeti azaltmak amacıyla tedavinin belli sürelerde kesilmesi amaçlanmaktadır. 9 randomize çalışmadan 5508 lokal ileri ve metastatik prostat kanseri hastasının değerlendirildiği bir derlemede devamlı ve intermitan ADT arasında PFS, OS ve CSS açısından istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, bazı çalışmalarda seksüel fonksiyon, genel iyilik hali, fiziksel aktivite ve Yan etkiler intermitan ADT kolunda daha iyi görünmektedir. Aynı zamanda ortalama tedavi maliyet intermitan ADT kolunda %48 daha az olarak saptanmıştır.^[38]

Yakın zamanda yayınlanan, 1535 yeni tanı prostat kanseri hastası ile yapılan bir çalışmada da devamlı androjen deprivasyonu ile intermitan tedavi arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı saptanmadı. (mOS 5,8 yıl vs 5,1 yıl) İntermitant grupta hayat kalitesinde iyileşme saptanmasına karşın, tedavi ile ilişkili yüksek gradlı yan etki insidansları benzerdi.^[39]

341 izole metastatik prostat kanseri hastası ile yapılan randomize bir çalışmada da PFS ve OS verileri devamlı ve intermitan ADT tedavi gruplarında benzer olarak saptanmış.^[40]

Sonuç olarak devamlı ve intermitan ADT'yi karşılaştıran çalışmalarının çoğu karışık hasta popülasyonu (lokal ileri ve metastatik) ile yapılmış çalışmalardır. İntermitan ADT ile uzamış hormon duyarlı durum ve OS artışı gösterilememiş olsa bile, bu tedavi modalitesi hastalar, ürologlar ve onkologlar tarafından kabul görmektedir. İntermitan AD daha iyi tolere edilmekte, seksüel fonksiyon yararı mevcuttur. "Testesteron recovery" birçok çalışmada gözlenmiş olup kemik sağlığı ve metabolik sendroma karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır.^[41]

ADT'nin ne zaman durdurulup, ne zaman başlatılacağı tam olarak belirlenememiş olup süreler ampiriktir. İntermitan ADT'de kombine mi yoksa LH-RH tek başına mı kullanımı tam açık değildir. İntermitan ADT'de, başlangıç siklusu 6-9 ay olmalıdır. (Aksi halde testesteron recovery olası değildir). Tedavi iyi bilgilendirilmiş, uyumlu hastalarda ve iyi PSA yanıtı alınmış ve klinik progrese olmayan, ampirik olarak tanımlanmış değerlere uygun olarak (PSA 4ng/dl altında) durdurulur. Hastalar 3-6 ay sürelerle sıkı takip edilmelidir. Tedavi kli-

nik progresyon veya ampirik olarak belirlenmiş PSA 10-15ng/ml üzerinde ise başlanmalı ve aynı tedavi en az 3-6 ay uygulanmalıdır. Ardışık tedavi siklusları hormon refrakter status bulguları gelişene kadar tekrarlanabilir.

Yan etkiler

Prostat kanseri tedavisinde ana hedef olan androjenler, aynı zamanda sekonder seks karakterlerinin gelişimi, eritropoez, anabolizan etkiler gibi fizyolojik gelişim basamaklarında da anahtar rol oynamaktadırlar. Onkoloji pratiğinde kullanılan ADT modaliteleri, prostat kanseri tedavisindeki klinik yararlarının yanında, oluşturdukları androjen eksikliğine bağlı olarak vücuttaki bir çok organ sistemini etkileyen yan etki riskini de taşımaktadırlar. Bir prostat kanseri hastasının ortalama 2-3 yıl ADT kullanımı sonrası kastrat rezistans hale gelerek tedavi değişikliğine gideceği varsayılırsa, bu süre zarfında hastaların yan etkiler açısından yakın takibi ve tedavileri, sekonder morbidite etkenlerinin ortadan kaldırılarak, hastaların yaşam kalitesinde artışı da beraberinde getirmektedir.

Seksüel yan etkiler

Nitrik oksit azalması ve intrakavernosal basınç kaybının sonucu oluşan libido kaybı ve erektil disfonksiyon ADT'nin en rahatsız edici yan etkileridir. Seçilmiş hastalarda bikalutamid gibi non-steroidal bir antiandrojenle serum testosteron seviyelerini normal düzeylerde tutmak ve dolayısıyla normal bir cinsel hayat sürdürebilmek mümkün olabilmektedir. Hormonal tedavinin kesilmesini takiben libido ve ereksiyonun düzelmesi 1 yıla kadar uzayabilmektedir.^[42] Küçük non-randomize çalışmalarda ADT'nin medikal optimizasyonunun yanında, fosfodiesteraz inhibitörleri, transdermal östrojenler, cinsel farkındalığı artıran seksüel terapi teknikleri, vakum ereksiyon cihazı, intrakorporal enjeksiyon gibi bireyselleştirilmiş psikolojik ve medikal müdahalelerin cinsel fonksiyon bozukluklarında başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir.^[43]

Anemi

ADT alan hastaların %90'ında normokrom normositer anemi gelişebilmektedir. Hafif-orta derece anemilerde tedavi önerilmezken, myelofitizi, sınırlı kemik iliği rezervi, ağır derecede ya da sempto-

matik anemi durumlarında eritropoez stimüle edici ajanlar, ya da düzenli kan transfüzyonları gerekli olabilmektedir.^[44]

Kognitif değişiklikler

İleri yaş, komorbidite, hastalık evresi uzun dönem ADT kullanımına bağlı oluşan kognitif fonksiyon bozukluklarına katkıda bulunmaktadır. Günümüzde, transdermal östrojen kullanımının umut verici sonuçlarına rağmen, kognitif fonksiyon bozukluğunu önleyici ve tedavi edici öneriler bulunmamaktadır.

Vazomotor flushing

ADT alan hastaların %80'inde rastlanan en rahatsız edici yan etkilerden biridir. Hipotalamik termoregulator merkezde nöroadrenalin üretimindeki negatif feedback kaybına bağlı olarak gelişmektedir. Hormonal tedaviler (Siproteron asetat, MPA), akupunktur, selektif serotonin-nöradrenalin geri alım inhibitörleri (venlafaksin, paroksetin), gabapentin gibi tedavi modaliteleri vazomotor flushing tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.^[45]

Yorgunluk

Uzun dönem ADT alanların yaklaşık yarısında görülen yorgunluğun en olası mekanizmaları, kas kitlesinde azalma, eş zamanlı yağ kitlesinde artış ve depresyondur. Kas güçlendirici egzersiz programlarının yorgunluk insidansını azaltarak hastalarda psikososyal iyileşme sağladığı gösterilmiştir.^[46]

İskelet sistemi komplikasyonları

Uzun dönem ADT, kemik yoğunluğunda yıllık %2-8 azalmaya neden olmaktadır.^[47] Prostat kanseri hastalarının, tanıda yaşa bağlı olarak, %25-40'ının osteoporotik olduğu da göz önüne alınırsa, ADT sürecinde, bu hastaların %20'sinden fazlasında patolojik kırık gelişebilmektedir.^[48] ADT alan hastalarda, bazal BMD değerlendirilmesi ve T skoruna göre düzenli izlem önerilmektedir. Egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri, sigara ve alkolün bırakılması, günlük yeterli vitamin D (800IU) ve kalsiyum (1500mg) alımı kemik sağlığını korumaya yardımcı olmaktadır. Bisfosfonat tedavisi kemik kaybını önlemekte ve kemik mineral dansitesinde artış sağlamaktadır. Denosumab, RANKL'a (Receptor Activator of Nuclear Factor k-B Ligand)

karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. 3 yıllık yeni vertebra fraktürü riskini %62 azalttığı gösterilmiştir.^[49] Selektif östrojen reseptörü modulatorleri (Raloxifen, Toremifen) ile yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Metabolik ve kardiyovasküler yan etkiler

Son yıllarda, ADT ile ilişkilendirilen dislipidemi, insülin rezistansı ve diabetes mellitus gibi metabolik anomalilerin, kardiyak ölüm riskini artırdığı düşünülse, randomize çalışmalarda halen çelişkili sonuçlara rastlanmaktadır.^[50] ADT başlanacak hastaya, tanı esmasında yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, diyet, sigaranın bırakılması), yıllık lipid profili ölçümü, şeker takibi gibi önleyici stratejiler planlanmalıdır. Tanıda mevcut kardiyovasküler hastalığı olan hastalar ise gerekli durumlarda antihipertansif tedavi, antidiyabetik tedavi, hiperlipidemi tedavisi gibi sekonder önleyici stratejiler açısından değerlendirilmeli ve daha yakın takip edilmelidirler.^[51]

Sonuç

ADT, ileri evre prostat kanserinin halen güncelliğini koruyan standart tedavi seçeneğidir. ADT, klinik faydalarına ek olarak, vücuttaki birçok sistemi etkileyen yan etkilere sahiptir. Bu yan etkilerin iyi takip ve tedavisi ile hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanabilmektedir. ADT, kombine ya da monoterapi, erken ya da geciktirilmiş, sürekli ya da intermitan olarak uygulanarak, yan etkilerin azaltılması, tedavi maliyetinin düşürülmesi ve tedavi etkinliğinin artırılması amaçlanabilmektedir. ADT sonrası prostat kanseri hastaları ortalama 2-3 yıl sonunda hormon dirençli hale gelerek sekonder hormonal manipulasyonlar, kemoterapotikler ve diğer tedavi alternatifleri açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30. [CrossRef](#)
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri Yıllığı 2013.
3. Kokontis JM, Liao S. Molecular action of androgen in the normal and neoplastic prostate. *Vitam Horm* 1999;55:219-307. [CrossRef](#)
4. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer*

- 2001;1(1):34-45. [CrossRef](#)
5. Yeh S, Chang HC, Miyamoto H, Takatera H, Rahman M, Kang HY, et al. Differential induction of the androgen receptor transcriptional activity by selective androgen receptor coactivators. *Keio J Med* 1999;48(2):87-92.
 6. Velasco AM, Gillis KA, Li Y, Brown EL, Sadler TM, Achilleos M, et al. Identification and validation of novel androgen-regulated genes in prostate cancer. *Endocrinology* 2004;145(8):3913-24. [CrossRef](#)
 7. Agoulnik IU, Weigel NL. Coactivator selective regulation of androgen receptor activity. *Steroids* 2009;74(8):669-74. [CrossRef](#)
 8. Chuu CP, Hiipakka RA, Fukuchi J, Kokontis JM, Liao S. Androgen causes growth suppression and reversion of androgen-independent prostate cancer xenografts to an androgen-stimulated phenotype in athymic mice. *Cancer Res* 2005;65(6):2082-4. [CrossRef](#)
 9. Donovan MJ, Osman I, Khan FM, Vengrenyuk Y, Capodiceci P, Koscuizka M, et al. Androgen receptor expression is associated with prostate cancer-specific survival in castrate patients with metastatic disease. *BJU Int* 2010;105(4):462-7. [CrossRef](#)
 10. Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, Schraml P, Moch H, Gasser TC, et al. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer Res* 1999;59(4):803-6.
 11. Watson PA, Chen YF, Balbas MD, Wongvipat J, Socci ND, Viale A, et al. Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(39):16759-65.
 12. Waltering KK, Helenius MA, Sahu B, Manni V, Linja MJ, Jänne OA, et al. Increased expression of androgen receptor sensitizes prostate cancer cells to low levels of androgens. *Cancer Res* 2009;69(20):8141-9. [CrossRef](#)
 13. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68(11):4447-54. [CrossRef](#)
 14. Vermeulen A, Oddens BJ. Declining Androgens with Age: An Overview. *Androgens and the Aging Male* 1996;3-14.
 15. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology* 2006;68(6):1263-7. [CrossRef](#)
 16. Lane BR, Stephenson AJ, Magi-Galluzzi C, Lakin MM, Klein EA. Low testosterone and risk of biochemical recurrence and poorly differentiated prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2008;72(6):1240-5.
 17. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975;2(1):125-40.
 18. White W. Surgical removal of the hypertrophied prostate. *Annals of Surgery* 1893;18:152-8. [CrossRef](#)
 19. Huggins C, Hodges C. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prosta. *Cancer Research* 1941;1:293-7.
 20. Brendler H. Adrenalectomy and hypophysectomy for prostatic cancer. *Urology* 1973;2(2):99-102. [CrossRef](#)
 21. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56(6):1021-4. [CrossRef](#)
 22. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-8. [CrossRef](#)
 23. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566-77. [CrossRef](#)
 24. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;167(4):1670-4. [CrossRef](#)
 25. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-8. [CrossRef](#)
 26. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18 Suppl 3:26-7.
 27. McLeod DG. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27.
 28. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2927-41. [CrossRef](#)
 29. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-56.
 30. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Macaluso M, Mattelaer J, et al. Members of

- the EORTC Genito-Urinary Group. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45(4):457-64. [CrossRef](#)
31. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67(5):502-8. [CrossRef](#)
 32. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
 33. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol* 2009;55(1):14-22. [CrossRef](#)
 34. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339(15):1036-42.
 35. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115(15):3437-45. [CrossRef](#)
 36. Denis LJ, Canelro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993;42(2):119-30. [CrossRef](#)
 37. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8. [CrossRef](#)
 38. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2029-36. [CrossRef](#)
 39. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25. [CrossRef](#)
 40. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM; TAP22 Investigators Group. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110(9):1262-9. [CrossRef](#)
 41. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57(1):49-59. [CrossRef](#)
 42. Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, Guarneri D, Decensi A, Oneto F, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. The Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group. *Eur J Cancer* 1993;29A(8):1088-93. [CrossRef](#)
 43. Elliott S, Latini DM, Walker LM, Wassersug R, Robinson JW; ADT Survivorship Working Group. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. *J Sex Med* 2010;7(9):2996-3010. [CrossRef](#)
 44. Grossmann M, Zajac JD. Hematological changes during androgen deprivation therapy. *Asian J Androl* 2012;14(2):187-92. [CrossRef](#)
 45. Mohile SG, Mustian K, Bylow K, Hall W, Dale W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70(3):235-55. [CrossRef](#)
 46. Culos-Reed SN, Robinson JW, Lau H, Stephenson L, Keats M, Norris S, et al. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer* 2010;18(5):591-9. [CrossRef](#)
 47. Hamilton EJ, Ghasem-Zadeh A, Gianatti E, Lim-Joon D, Bolton D, Zebaze R, et al. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):456-63. [CrossRef](#)
 48. Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust* 2011;194(6):301-6.
 49. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55. [CrossRef](#)
 50. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306(21):2359-66. [CrossRef](#)
 51. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010;121(6):833-40. [CrossRef](#)