

# BÖLÜM 29

## ANTIANDROJENLER

Ömür KAMAN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Hormonlar, hipotalamus tarafından kontrol edilen ve hipofiz tarafından çeşitli bezlere gönderilen sinyallerle salgılanması sağlanan çoğu polipeptid yapıda moleküllerdir. Hipofiz tarafından tiroid hormonları, seks hormonları, büyüme hormonları ve daha birçok sistemi etkileyecek uyarıcı hormonlar salgılanır. Seks hormonları için salgı bezleri adrenal bez ve gonadlardır. Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez/testis aksı sayesinde seks hormonları salgılanır ve hedef organlarda değişikliklere neden olurlar. Bu hormonların hedef organlarda aşırı etkisi ile birçok hastalık oluşur. Bu hastalıkların önlenmesi için tedaviler araştırılırken patofizyolojinin öğrenilmesi ile hormonal tedaviler bulunmuştur.

Hormonal tedavi kavramı ilk olarak 1940larda prostat kanseri tanılı hastaların kastrasyon ve östrojen tedavisinden fayda görmesi ile ortaya konulmuştur (1). Böylece prostat kanseri, meme kanseri, endometriyum kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde hormonal tedavi uygulanmaya başlamıştır. Hormonal tedaviler sadece kanser tedavisinde değil daha başka birçok hastalıkta da kullanılmaktadır. Hirşutizm, saç kaybı, cinsiyet değiştirme tedavisi, akne bu hastalıklara örnektir (2).

Prostat kanseri erkekler için önemli bir sağlık problemi olup erkeklerde en fazla görülen kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında 190000'den fazla yeni prostat kanseri tanısı konulmuştur (3). Bu sayı tüm kanserlerin yaklaşık % 10'unu oluştursa da akciğer kanserinden sonra en sık ikinci ölüm nedenidir. Bu hastaların yaklaşık % 10-20'sinde 5 yıl içerisinde kastrasyona direnç gelişmektedir (4). Kastrasyona dirençli prostat kanserinin yaklaşık % 33'ünde 2 yıl içerisinde kemik metastazı gelişmektedir. 5 yıllık sağkalım tüm prostat kanseri için % 98 olmasına rağmen bu oran metastatik hastalarda % 30'lara düşmektedir (5). Pros-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Yandal Asistanı SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH o\_kaman36@yahoo.com

Yetersiz psa yanıtları nedeniyle yüksek doz (150 mg) bikalutamid çalışmaları yapıldı ve lokal ileri veya metastatik prostat kanseri hastalarında medikal veya cerrahi kastrasyon ile karşılaştırıldı (9, 22, 23). Medikal veya cerrahi kastrasyona eşdeğer bulunamamasına rağmen ortalama sağkalımda anlamlı fark bulunmadı (22). Buna rağmen yüksek doz alanlarda daha fazla meme ağrısı ve jinekomasti görüldü. Bikalutamidde de birinci nesil non-steroidal antiandrojenler gibi karaciğer ve gastrointestinal toksisite görüldü.

Klasik olarak flutamid, nilutamid ve bikalutamid saf androjen reseptör antagonistlerdir ve prostat kanseri tedavisinde büyük fayda göstermişlerdir (9, 15, 25). Bununla birlikte bu bileşiklerin androjen reseptör affiniteleri düşüktür. Tahminen % 5-10 dihidrotestosteron serbest halde olan androjen reseptörlerine bağlanır ve tümör hücrelerinin büyümesine neden olur (9). Bu nedenle prostat kanseri tedavisinde androjen blokajını daha iyi sağlayabilecek androjen reseptörlerine daha yüksek affinite ile bağlanabilecek daha güçlü ilaçlara ihtiyaç vardır.

### *Üçüncü Nesil Non-steroidal Antiandrojenler*

Üçüncü nesil non-steroidal antiandrojenler enzalutamid, apalutamid, darolutamidir. Üçüncü nesil antiandrojenler bir sonraki bölümde anlatılacaktır.

Sonuç olarak hastalıkların patofizyolojisinin keşfi ile birlikte hormonoterapiler tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Androjenler prostat kanseri oluşum yolağında önemli bir role sahiptir. Androjen blokajının keşfi ile prostat kanseri tedavisi için büyük bir yol alınmıştır. Antiandrojenlerin keşfi prostat kanserine katkı sağlamasına rağmen ilk keşfedilen antiandrojenlerin androjen reseptörüne selektivitesinin düşük olması nedeniyle yan etki profili geniştir. 2. ve 3. nesil antiandrojenlerle daha etkili yanıt ve daha az yan etki profili gözlenmiştir. Kanser süreci dinamik bir süreç olması nedeniyle klinik çalışmalar ışığında yeni tedavilere her zaman ihtiyaç duyulmaya devam etmektedir.

## **KAYNAKLAR**

1. Huggins, C.,Hodges, C.V., 1941. Studies on prostatic cancer. I. Theeffect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CancerRes.* 1, 293–297.
2. Sutudent S et al. Anti-androgen hormonal therapy for cancer and other disease. *Eu j of Pharma*, 2020, 866, 172873.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
4. Cornford, P.,Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., De Santis, M., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouvière, O., Wiegel, T., Motet, N., 2017. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostatecancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.* 71, 630–642.
5. SEER\*Explorer: an interactive web site for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program. <https://seer.cancer.gov>. Accessed February 14, 2021.

6. Desai K et al. Hormonal therapy for prostate cancer. *EndocrRev*, 2021. 42(3): 354-373.
7. Matsumoto T, Sakari M, Okada M, et al. The androgen receptor in health and disease. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:201-224.
8. Brawer, M.K., 2006. Hormonal therapy for prostate cancer. *Rev. Urol.* 8, 35–47.
9. Crawford et al. Androgen receptor targeted treatments of prostate cancer: 35 years of progress with antiandrogens. *J Urol* 2018. 200(5):956-966.
10. Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G et al: Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesteroneacetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986; 136: 624.
11. Neri R: Pharmacology and pharmacokinetics of flutamide. *Urology* 1989; 34: 19.
12. Plante M, Lapointe S and Labrie F: Stimulatory effect of synthetic progestins currently used for the treatment of prostate cancer on growth of the androgen-sensitive Shionogi tumor in mice. *J Steroid Biochem* 1988; 31: 61.
13. Neri R: Pharmacology and pharmacokinetics of flutamide. *Urology* 1989; 34: 19.
14. Baker JW, Bachman GL, Schumacher I et al: Synthesis and bacteriostatic activity of some nitrotrifluoromethylanilides. *J MedChem* 1967; 10: 93.
15. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG et al: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419.
16. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036.
17. Ornstein DK, Beiser JA and Andriole GL: Anaemia in men receiving combined finasteride and flutamide therapy for advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 83: 43.
18. Debruyne: nilutamide, Debruyne FM: *EurUrol*, suppl, 1996; 30
19. Bennett: flutamide, Bennett CL: *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2
20. Boccardo F, Decensi AU, Guarneri D et al: Anandron (RU 23908) in metastatic prostate cancer: preliminary results of a multicentric Italian study. *Cancer Detect Prev* 1991; 15: 501.
21. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D et al: Mono therapy with nilutamide, a pure non steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991; 146: 377
22. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV et al: Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000; 164: 1579.
23. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P et al: A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg mono therapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447.
24. Iversen P, McLeod DG, See WA et al: Antiandrogen mono therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010; 105: 1074.
25. Labrie F, Dupont A and Belanger A: Complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer. In: *Important Advances in Oncology* 1985. Edited by VT DeVita Jr, S Hellman and SA Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1985; pp 193-217.