

Bölüm 3.4.1**PROSTAT KANSERİNDE TESTOSTERON BASKILAYICI TEDAVİLER**Feyzi Arda ATAR¹Batu AKALIN²**TESTOSTERON BASKILAYICI TEDAVİLERİN TARİHÇESİ**

Prostatik epitelin kastrasyon sonrası atrofiye gittiği en azından 19. yüzyıldan beri bilinmekle birlikte endokrin tedavinin prostat kanserinde kullanımının temeli yaklaşık 80 yıl önce ortaya atılmış basit bir hipoteze dayanır (1). Bu hipotezin iki öncülü; “Birçok örnekte bir malign prostat tümörü erişkin epitel hücrelerinin aşırı büyümesinden ibarettir.” ve “Tüm bilinen erişkin prostatik epitel hücreleri ortamdaki androjen miktarı fazlasıyla azalınca atrofiye gitmektedir.” olup hipotezin vardığı sonuç ise “Bu durumda, ilerlemiş prostat kanseri olan hastaların klinik durumlarında kastrasyon sonrası önemli bir iyileşme olmalıdır.” olmuştur. Huggins’in hipotezi için kullanılan kanıtlar neredeyse tamamen laboratuvarında elde edilmiş olup hipotezin çığır açmasının en önemli sebebi benign prostatik epitel ve prostat kanserinin biyokimyasal olarak analog olduğu ve androjen ablasyonuna benzer tepki göstereceğini ortaya koymasındır. Bu alandaki çalışmaları Charles Huggins’e 1966 yılında Nobel Ödülü’nü kazandırmıştır.

Lokal ileri veya metastatik prostat kanseri olan 21 hastaya Chicago Üniversitesi’nde cerrahi kastrasyon yapıldıktan sonra 18 hastada ağrı azalma, aneminin iyileşmesi, kilo artışı gibi gözle görülebilir klinik iyileşme sağlanmıştır. Kastrasyonun diğer bildirilen sonuçları ise libido kaybı, erektil disfonksiyon, iştah artışı ve sıcak basması olup bunlar androjen baskılayıcı tedavilerde hala sık

¹ Doç. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği ardatar@gmail.com

² Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği utabakalin@gmail.com

mantıklıdır. Daha sonra yapılan ve radikal prostatektomi sonrası lenf nodu metastazı olan 731 hastanın incelendiği bir çalışmada ise adjuvan ABT alan ve almayan hastalar arasında ortalama sağkalımda bir fark bulunamamıştır (27). pN1 olan hastalara adjuvan ABT, adjuvan ABT ve IMRT/VMAT + IGRT veya hastanın 2 veya daha az lenf nodu varsa ve PSA < 0,1 ng/ml ise izlem önerilebilir (28).

Lokal İleri, Asemptomatik Metastatik Hastalıkta veya Lokal Tedaviye Uygun Olmayan Hastalarda Sonuçlar

Erken ve geç başlanan ABT'nin sonuçları lokal tedaviye uygun olmayan 985 prostat kanseri hastasının araştırıldığı bir çalışmada sorgulanmıştır. Bu hastalarda erken dönemde başlanan ABT'nin ortalama sağkalımda anlamlı ancak küçük bir avantajının olduğu ancak prostat kanseri spesifik mortalite veya ortalama semptomsuz sağkalımda erken ve geç tedavi başlanan olgularda belirgin farklılık olmadığı görülmüştür. Lokal ileri, T3-T4 M0 cerrahiye veya radyoterapiye uygun olmayan hastalar arasından sadece PSA'sı 50ng/mL ve PSA-DT (PSA doubling time)'si < 12 ay olan veya semptomatik olan hastalar erken başlayan ABT'den fayda görürler (29).

KAYNAKLAR

1. Huggins C. Anti-androgenictreatment of prostaticcarcinoma in man. In: Moulton FR, editor. Approachestotumorchemotherapy. Washington (DC): AmericanAssociationfortheAdvancement of Science; 1947. p. 379–83.
2. Swerdloff RS, Walsh PC. Testosteroneandoestradiolsuppression of LH and FSH in adultmales: duration of castration, duration of treatmentandcombinedtreatment. ActaEndocrinol (Copenh) 1973;73:11–21.
3. Zhang X-Z, Donovan MP, Williams BT, et al. Comparison of subcapsularand total orchiectomyfortreatment of metastaticprostatecancer. Urology 1996;47:402–4.
4. Schröder FH, Collette L, de Reijke TM, et al. Prostatecancertreatedby anti-androgens: is sexualfunctionpreserved? EORTC GenitourinaryGroup. EuropeanOrganizationforResearchandTreatment of Cancer. Br J Cancer 2000;82:283–90.
5. Schellhammer PF, Davis JW. An evaluation of bicalutamide in thetreatment of prostatecancer. ClinProstateCancer 2004;2:213–9.
6. McLeod DG, Iversen P, See WA, et al; CasodexEarlyProstateCancerTrialists' Group. Bicalutamide 150 mg plusstandardcarevsstandardcarealoneforearlyprostatecancer. BJU Int 2006;97:247–54.
7. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapyandrogensuppression in men withadvancedprostatecancer: a systematicreviewand meta-analysis. AnnInternMed 2000;132:566–77. Erratum in AnnInternMed 2005;143:764–5
8. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, et al. Optimal starting time forflutamidetopreventdiseaseflare in prostatecancerpatientstreatedwith a gonadotropin-releasinghormoneagonist. UrolInt

- 2001;66:135–9.
9. Gittelman M, Pommerville PJ, Persson B-E, et al. A 1-year, openlabel, randomizedphase II dosefindingstudy of degarelixforthetreatment of prostatecancer in North America. *J Urol* 2008;180:1986–92.
 10. Klotz, L., et al. Theefficacyandsafety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-groupphase III study in patientswithprostatecancer. *BJU Int*, 2008. 102: 1531.
 11. Shore, N.D. Experiencewithdegarelix in thtreatment of prostatecancer. *TherAdvUrol*, 2013. 5: 11.
 12. Kruit WH, Stoter G, Klijn JG. Effect of combinationtherapywithaminoglutethimideandhydrocortisone on prostate-specificantigenresponse in metastaticprostatecancerrefractorytostandardendocrinotherapy. *AnticancerDrugs* 2004;15:843–7.
 13. Aria Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognosticsignificance of prostatespecificantigen in endocri-
netreatmentforprostatecancer. *J Urol* 1990;144: 1415–9
 14. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al; SouthwestOncologyGroup Trial 9346 (INT-0162). Absoluteprostate-specificantigenvalueafterandrogendeprivation is a strongindependentpre-
dictor of survival in newmetastaticprostatecancer: datafromSouthwestOncologyGroup Trial
9346 (INT-0162). *J ClinOncol* 2006;24:3984–90.
 15. Gay HA, Sanda MG, Liu J, Wu N, Hamstra DA, Wei JT, et al. Externalbeamradiationthe-
rapyorbrachytherapywithorwithoutshort- courseoadjuvantandrogendeprivationtherapy:
Results of a multicenter, prospectivestudy of Quality of Life. *International Journal of Radia-
tionOncology*Biologym*Physics*. 2017;98(2):304–17.
 16. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D’Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adver-
seeffects of androgendeprivationtherapyandstrategiestomitigatethem. *EuropeanUrology*.
2015;67(5):825–36.
 17. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of
osteoporosis in survivors of adultcancerswithnonmetastaticdisease: Ascoclinalpracticegui-
deline. *Journal of ClinicalOncology*. 2019;37(31):2916–46.
 18. Ketchandji M, Kuo Y-F, Shahinian VB, Goodwin JS. Cause of death in older men afterthedi-
agnosis of prostatecancer. *Journal of theAmericanGeriatricsSociety*. 2009;57(1):24–30.
 19. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-relatedadverseeffect-
sforpatientswithprostatecancerreceivingandrogen-deprivationtherapy: A systematicreview.
Journal of ClinicalOncology. 2014;32(4):335–46.
 20. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updatedrecommen-
dations of the International Society of GeriatricOncology on ProstateCancer Management in
olderpatients. *EuropeanJournal of Cancer*. 2019;116:116–36.
 21. Ryan CJ, Small EJ. Earlyversusdelayedandrogendeprivationforprostatecancer: newfuelfor an
olddebate. *J ClinOncol* 2005;23:8225–31.
 22. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Thenaturalhistory of men treatedwithde-
ferredandrogendeprivationtherapy in whommetastaticprostatecancerdevelopedfollowingra-
dicalprostatectomy. *J Urol* 2008; 179:156–61, discussion 161–2
 23. Byar DP. Proceedings: TheVeterans Administration CooperativeUrologicalResearch
Group’sstudies of cancer of theprostate. *Cancer* 1973;32: 1126–30.
 24. Iversen P. Bicalutamide 150 mg in additiontostandardcare in patientswithearly, non-metas-
taticprostatecancer: resultsfromthe SPCG-6 study at a medianfollow-up of 5.3 years. *J Urol*
2004;171(Suppl.):311.
 25. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survivalfollowingprimaryandrogendeprivation-
herapyamong men withlocalizedprostatecancer. *JAMA* 2008;300:173–81. Erratum in *JAMA*
2009;301:38.

26. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate vs delayed hormone therapy (HT) in patients with nodal positive (N+) prostate cancer who had undergone radical prostatectomy (RP) + pelvic lymphadenectomy (LND): results of central pathology review (CPR). *J Urol* 2004;171(Suppl.): 383.
27. Wong Y-N, Freedland S, Egleston B, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;27:100–5.
28. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
29. Studer, U.E., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*, 2008. 53: 941.