

Prostat kanserinde testosteron replasmanı yapılabilir mi?

Prof. Dr. Ali Atan¹, Doç. Dr. Altuğ Tunçe², Uzm. Dr. Süleyman Yeşil¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

²Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Yaşlanmaya bağlı serum testosteron (T) azlığı olan ve bu nedenle tedavi gereksinimi olan erkeklerin sayısında anlamlı bir artış meydana gelmiştir. Ancak aynı yaş grubu erkeklerin bir diğer sorunu prostat kanseri (PKa)'dir. Serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin PKa tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra transrektal ultrason kılavuzluğunda yapılan prostat iğne biyopsisi'nde önemli bir artış meydana gelmiştir. Bunun doğal sonucu olarak biyopsilerde daha fazla sayıda PKa ve PKa'ne eşlik ettiği düşünülen yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) ve atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) gibi lezyonlar da saptanmaktadır. Bu nedenle prostat biyopsilerinde bu lezyonların saptandığı kişilerin PKa için yüksek risk grubunda olduğu düşünülmektedir. Uluslararası literatürde ilk prostat biyopsilerinde yüksek dereceli PIN saptanan erkeklerde testosteron replasman tedavisi (TRT) ile PKa oluşumunda bir artış olup olmadığının araştırıldığı sadece tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada hipogonadizmi olan ve ilk prostat biyopsilerinde benign prostat hiperplazisi (BPH) saptanan 55 erkeğe ve yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazisi (PIN) saptanan 20 erkeğe 1 yıl süre ile TRT verilmiştir (1). Her iki grupta tedavi sonrasında serum PSA düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Yüksek dereceli PIN grubunda ise sadece 1 kişide TRT sonrasında PKa saptanmıştır. Yazarlar yüksek dereceli PIN varlığının T tedavisi için bir engel oluşturmadığını belirtmişlerdir.

PKa tanısı almış kişilerde TRT konusu 2004 yılından itibaren uluslararası bilimsel dergilerde yer almaktadır. PKa tanısı konulmuş ancak buna yönelik aktif tedavi yapılmamış kişilerde uygulanan TRT konusunda uluslararası literatürde henüz yeterli veri bulunmamaktadır. PKa tanısı almış ancak tedavi verilmemiş hastalarda TRT uygulaması konusunda Morgantaler ve arkadaşlarının önce bir olgu sunumu ve daha sonra 13 olguyu içeren bir çalışması bulunmaktadır (2,3). Olgu sunumunda; 84 yaşında, serum

PSA düzeyi 8.1 ng/ml ve Gleason skoru 6 (3+3) olan PKa'li ve tedavi edilmemiş semptomatik hipogonadizm'li bir erkeğe iki yıl süre ile verilmiş olan TRT'nin etkisi anlatılmaktadır. Bu hastada TRT sonrasında hipogonadizm semptomlarında düzelme olmasına karşın serum PSA düzeyinin 5.1 ng/ml'e gerilediği ve PKa'de klinik olarak ilerlemenin gözlenmediği bildirilmektedir. Yazar tek bir olgudan net bir sonuç çıkarılmasının doğru olmadığını vurgulamakla beraber PKa tedavi edilmese bile TRT verildiğinde PKa'de bir ilerleme olmadığının görülmesinin TRT ve PKa ilişkisi ile ilgili klasik bilgilerimizin sorgulanması açısından önemli ipuçları verdiğini belirtmektedir (2). Aynı yazar ve arkadaşları 2011 yılında PKa tanısı almış ve aktif izlemi seçmiş semptomatik hipogonadizmi olan 13 hastada TRT'nin etkisini yayımlamışlardır (3). PKa tanısı sonrası ortalama 2.5 yıl süren TRT sonrasında hiçbir hastada PKa progresyonu gözlenmemiştir. Bu çalışma aktif tedavi yapılmamış PKa olan kişilere TRT'nin verildiği ilk araştırma olması nedeni ile önem taşımaktadır. Aynı yıl yayımlanan bir diğer çalışmada da aktif tedavi uygulanmamış PKa olan hipogonadal 7 hastada TRT'nin etkisi incelenmiştir (3). Bu hastalarda tedavi sonrasında serum PSA yüksekliği görülmesine karşın metastatik hastalık gelişmemiştir. Bu çalışmanın yazarı, hipogonadizmi olan ve tedavi edilmemiş PKa olan hastalarda TRT'nin araştırmaya değer olduğunu belirtmektedir. Ancak bu sınırlı verilere dayalı olarak tedavi almamış PKa hastalarına TRT verilmesi konusunda genel bir öneride bulunmak mümkün değildir. Güncel kılavuzlar da henüz PKa nedeniyle herhangi bir tedavi uygulanmamış kişilere TRT verilmemesi yönünde öneride bulunmaktadır (5,6).

Ürologlar için daha önemli olan konu PKa nedeniyle aktif tedavi uygulanmış kişilerde TRT'nin durumudur. Günümüzde sayısı artan prostat biyopsileri nedeni ile daha fazla PKa tanısı konulmakta ve bunun doğal bir sonucu olarak daha fazla erkek PKa nedeni ile tedavi almaktadır. Lokalize PKa'nin tedavisi oldukça başarılı olarak yapılabil-

diği için böyle bir tedavi uygulanmış kişilerde uzun yaşam süreleri sağlanabilmektedir. Bu yaş grubunda ortaya çıkan diğer bir sorun hipogonadizm'dir. Güncel araştırmalar, PKa tedavisi sonrası semptomatik hipogonadizm varlığında TRT verilir verilmeyeceği sorusunu açıklığa kavuşturmaya çalışmaktadır. Bu konunun incelendiği yeni çalışmalarda, TRT'nin eskiden sanıldığı kadar tehlikeli ve verilmemesi gereken bir tedavi şekli olmadığı yönünde kanıtlar sunulmaktadır.

Uluslararası literatürde PKa nedeniyle küratif tedavi almış semptomatik hipogonadizmi olan kişilere TRT verilmesi ile ilgili ilk çalışma 2004 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada, radikal prostatektomi (RP) yapılmış 7 erkeğe TRT verilmiş ve ortalama 24 aylık takip sonrasında hiçbir hastada klinik ve biyokimyasal nüks saptanmamıştır (7). Bundan bir yıl sonra yine RP sonrasında semptomatik hipogonadizmi olan 10 erkeğe TRT'nin verildiği diğer bir çalışma yayımlanmıştır (8). Yazarlar, tedavi sonrasında ortalama 19 ay takip süresi sonunda hiçbir hastada PSA nüksü bildirmemektedirler. İlk büyük seri 2009 yılında yayımlanmıştır (9). Bu çalışmada yazarlar, RP yapılmış 57 hastada daha sonra gelişmiş hipogonadizm nedeni ile verdikleri TRT'nin sonuçlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada RP sonrasında geçen ortalama süre 36 ay ve tüm hastalarda serum PSA değeri 0.1 ng/dl altında, TRT sonrası takip süresi ise ortalama 13 ay olarak bildirilmiştir. Yazarlar, bu çalışmada TRT sonrasında hiçbir hastada PSA nüksü saptanmadığını rapor etmiştir.

Daha sonra RP yapılmış ve TRT verilmiş 69 hastanın sonuçları sunulmuştur. Ortalama 19 aylık TRT sonrasında hiçbir hastada biyokimyasal nüks saptanmamıştır (10). Çok yeni bir çalışmada, 26 tanesi yüksek riskli PKa olan toplam 103 hastaya TRT verilmiş ve hastalar ortalama 27.5 ay takip edilmiştir (11). Hastalarda serum PSA değerinde artış saptansa dahi hastalık nüksü görülmemiştir. Bu çalışma, PKa nüksü için yüksek riskli olan hastalara dahi gerekli olduğunda TRT verilmesinin bir sorun oluşturmadığını göstermesi açısından önemlidir. Ancak yüksek riskli PKa hastalarına sadece tek bir çalışmaya dayanarak TRT verilmesi çok kolay değildir. Bu verilerin mutlaka başka çalışmalar ile de desteklenmeleri gereklidir.

Giderek artan mevcut verilere göre RP'yi takiben serum PSA düzeyi nadir düzeye indiğinde geride hiç prostat dokusu kalmadığı kabul edilmekte ve semptomatik hipogonadizm varlığında T tedavisi güvenli bir uygulama olarak

düşünülmektedir. Ancak radyoterapi sonrasında böyle bir uygulama biraz tartışmalıdır. Çünkü bu hastaların önemli bir kısmında serum PSA düzeyi ölçülebilir bir değerdedir. Bu kişilere T verildiğinde sürecin nasıl gelişeceği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda literatürde az sayıda hasta içeren 4 çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmada, lokalize PKa nedeniyle brakiterapi yapılmış ve ölçülebilir serum PSA düzeyine sahip, klinik ve biyokimyasal olarak semptomatik hipogonadizmi olan 31 erkeğe TRT verilmiştir (12). Ortalama TRT süresi 4.5 yıl'dır. Hastaların tamamında serum PSA düzeyi 1 ng/ml altında kalmıştır. Yazar, brakiterapi sonrasında TRT'nin PKa nüksü veya progresyonu yapmadığını belirtmektedir. Diğer çalışmaya lokalize PKa nedeni ile eksternal radyoterapi almış ve semptomatik hipogonadizmi olan 5 hasta dahil edilmiştir (13). TRT yapılan bu hastalar ortalama 14.5 ay takip edilmişlerdir. Bu çalışmada hiçbir hastada tedaviye bağlı olarak serum PSA artışı ve PKa nüksü saptanmamıştır. Davila ve arkadaşlarının çalışmasında da RP ve radyoterapi sonrasında TRT'nin etkisi karşılaştırılmıştır (14). Bu çalışmada, PKa nedeni ile açık RP yapılmış 8 hastaya, laparoskopik RP yapılmış 6 hastaya ve eksternal radyoterapi yapılmış 6 hastaya semptomatik hipogonadizm nedeni ile verilen TRT'nin etkileri incelenmiştir. Oniki aylık TRT sonrasında tüm hastalarda serum PSA düzeyi 0.1 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın yazarları, PKa nedeni ile yapılmış cerrahi veya radyoterapi sonrasında semptomatik hipogonadizimli hastalara TRT verilebileceğini belirtmektedir. Çok yeni bir çalışmada ise, 3'üne brakiterapi ve 10'una eksternal radyoterapi yapılmış 13 PKa hastasına TRT verilmiştir (15). Bu hastaların ortalama takip süresi 29.7 ay'dır. Yazarlar, TRT sonrasında hiçbir hastada serum PSA nüksü ve hastalık progresyonu saptanmadığını bildirmektedir.

Az sayıda hastaya rağmen mevcut veriler, PKa nedeniyle radyoterapi almış kişilerde semptomatik hipogonadizm varlığında TRT verilebileceği konusunda klinisyenleri cesaretlendirmektedir. Bu kişiler TRT'nin faydaları ve zararları konusunda çok detaylı olarak bilgilendirildikten ve imzalı onay formları alındıktan sonra TRT alabilirler ve tedavi esnasında da serum PSA düzeyi ve parmak ile rektal muayene ile düzenli olarak çok yakın takip edilmelidir.

Lokalize PKa nedeni ile küratif tedavi almış kişilerde semptomatik hipogonadizm ortaya çıktığında ne zaman TRT verileceği konusu halen tartışmalıdır. RP sonrasında serum PSA düzeyi çok çabuk nadir düzeye inebilmekte-

dir ve semptomatik hipogonadizm için TRT'nin serum PSA değeri nadir düzeye indikten sonra başlanabileceği bildirilmektedir (9). Avrupa Üroloji Derneğinin 2013 kılavuzunda bu süre bir yıl olarak belirtilmektedir (16). Ancak radyoterapi sonrasında bu konu biraz daha karışıktır. Çünkü radyoterapi'den sonra hala içeride prostat dokusu vardır ve her hastada serum PSA değeri nadir düzeye inmeyebilir. Bu nedenle radyoterapi sonrasında serum PSA değerinin 1 ng/ml altına inmesinden sonra T tedavisi verilebileceği belirtilmektedir (13).

Son yıllarda gündeme gelen bir konu PKa tedavisinde androjenlerin kullanımınıdır. Androjenler, androjen reseptörleri yoluyla etkilerini gösterirler. Androjen reseptörlerinin 2 alt tipi vardır: İntrasellüler (klasik, genomik) (iAR) ve membran (non-klasik, non-genomik) (mAR) androjen reseptörleri. mAR'leri kinaz regülasyonu, siklik nükleotid regülasyonu ve intrasellüler kalsiyum değişikliği yaparak etkilerini gösterirler (17). iAR ile mAR arasında bir etkileşim bulunmamıştır (18). mAR'leri; T, dihidrotestosteron ve albumine bağlı testostereona bağlanarak aktive olurlar. Albumine bağlı T, antiandrojenler ile iAR blokajı esnasında da verilebilir (18). Bir çalışmada mAR'lerinin PKa olgularının %40'ında mevcut olduğu, benign prostat hiperplazisi'nde ise %90 oranında bulunmadığı gösterilmiştir. Gleason skoru'nun arttıkça pozitiflik oranının arttığı bildirilmiştir (19).

Albumine bağlı mAR'leri *in vivo* ve *in vitro* olarak PKa hücrelerinde apoptoz oluştururlar. mAR ile başlatılan apoptoz iAR durumundan bağımsızdır ve antiandrojenlerin varlığında da görülür (20,21). mAR aktivasyonu hormon duyarlı ve hormon dirençli PKa olgularında Paklitaksel'in etkisini artırır ve uzun süreli olmasını sağlar (21).

Uluslararası literatürde kastrasyon dirençli hastalarda T tedavisinin etkinliğini araştıran iki adet faz 1 çalışma bu-

lunmaktadır. İlk çalışmada, T tedavisi uygulanan 12 hastanın 9'unda radyolojik ve biyokimyasal progresyon saptanmıştır. Bir hastada serum PSA düzeyi azalmış ve radyolojik progresyon gözlenmemiştir. İki hastada ise serum PSA düzeyi stabil kalmış ve radyolojik progresyon gözlenmemiştir (22). Diğer çalışmaya ise 15 hasta dahil edilmiştir. Hastalar kastrasyon tedavisi sırasında 2.5, 5 ve 7.5 mg testosteron tedavisi olacak şekilde randomize edilmiştir. Dokuz hasta serum PSA düzeyi yüksekliğine, 3 hasta serum PSA düzeyi yüksekliğine ve aynı zamanda radyolojik progresyona bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Üç hastada tedavi esnasında serum PSA düzeyi azalmıştır (23). Bu iki çalışmadaki T tedavisine bağlı progresyon göstermeyen 5 hasta, kastrasyon dirençli PKa olgularının bir kısmında tümör progresyonunu engelleyici etkiye sahiptir hipotezini desteklemektedir.

Sonuç

1. PKa gelişimi endojen serum testosteron düzeyinden bağımsız bir durumdur.
2. Semptomatik hipogonadizm nedeniyle TRT verilmesi PKa gelişim riskini arttırmamaktadır.
3. Günümüz basılı uluslararası literatür verilerine göre PKa nedeniyle RP, brakiterapi veya eksternal radyoterapi almış hastaların sonuçları semptomatik hipogonadizm varlığında bu kişilere testosteron tedavisinin detaylı bilgilendirme, onaylarının alınması, yakın ve dikkatli takip ile verilebileceğini göstermektedir.
4. TRT'nin RP yapılmış kişilerde postoperatif birinci yılda, radyoterapi yapılmış kişilerde ise serum PSA düzeyi 1 ng/ml altına düştüğünde verilebileceği belirtilmektedir.
5. Yakın gelecekte mAR aktivasyonu ile PKa olgularının bir kısmının tedavisi mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia.; *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2348-2351.
2. Morgentaler A. Two years of testosterone therapy associated with decline in prostate-specific antigen in a man with untreated prostate cancer.; *J Sex Med.* 2009 Feb;6(2):574-577.
3. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila DJr, Khera M.; Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer.; *J Urol.* 2011 Apr;185(4):1256-1260.
4. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry.; *BJU Int.* 2011 May;107(9):1369-1373.
5. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations.; *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):121-130.
6. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society.; Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2536-2559.
7. Kaufman JM, Graydon RJ.; Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* 2004

- Sep;172(3):920-922.
8. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer.; *J Urol.* 2005 Feb;173(2):533-536.
 9. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, Lipshultz LI.; Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med.* 2009 Apr;6(4):1165-1170.
 10. Isbarn H, Fish M, Huland H, Graefen M, Sommer F. Testosterone treatment after radical prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer. Results from a multi-institutional study. *J Urol.* 2010 May;183 (4): 576-577, Abstract number 1496.
 11. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, Godoy G, Sathyamoorthy K, Liu JS, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy.; *J Urol.* 2013 Feb 8. doi:pil: S0022-5347(13)00259-0. 10.1016/j.juro.2013.02.002. [Epub ahead of print].
 12. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy.; *Cancer.* 2007 Feb 1;109(3):536-541.
 13. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations.; *BJU Int.* 2009 Jan;103(1):62-64.
 14. Davila HH, Arison CN, Hall MK, Salup R, Lochart JL and Carrion RE. Analysis of the PSA PSA response after testosterone supplementation in patients who have previously received management for their localised prostate cancer. *J Urol.* 2008 May;179 (suppl): 428, Abstract number 1247.
 15. Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G, Miles BJ, Lipshultz LI, Khera M. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation.; *Int J Impot Res.* 2013 Jan;25(1):24-28.
 16. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W. *Guidelines on Male Hypogonadism. EAU Guidelines 2013.* http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/Total_file_2013_large_guidelines_prints.pdf
 17. Stamatou K, Pierris N. Could testosterone have a therapeutic role in prostate cancer?; *Urol J.* 2013 Winter;10(1):747-754.
 18. Papadopoulou N, Papakonstanti EA, Kallergi G, Alevizopoulos K, Stournaras C. Membrane androgen receptor activation in prostate and breast tumor cells: molecular signaling and clinical impact.; *IUBMB Life.* 2009 Jan;61(1):56-61.
 19. Dambaki C, Kogia C, Kampa M, Darivianaki K, Nomikos M, Anezinis P, Theodoropoulos PA, Castanas E, Stathopoulos EN. Membrane testosterone binding sites in prostate carcinoma as a potential new marker and therapeutic target: study in paraffin tissue sections.; *BMC Cancer.* 2005 Nov 17;5:148.
 20. Hatzoglou A, Kampa M, Kogia C, Charalampopoulos I, Theodoropoulos PA, Anezinis P, Dambaki C, Papakonstanti EA, Stathopoulos EN, Stournaras C, Gravanis A, Castanas E. Membrane androgen receptor activation induces apoptotic regression of human prostate cancer cells in vitro and in vivo.; *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):893-903.
 21. Kampa M, Kogia C, Theodoropoulos PA, Anezinis P, Charalampopoulos I, Papakonstanti EA, Stathopoulos EN, Hatzoglou A, Stournaras C, Gravanis A, Castanas E. Activation of membrane androgen receptors potentiates the antiproliferative effects of paclitaxel on human prostate cancer cells.; *Mol Cancer Ther.* 2006 May;5(5):1342-1351.
 22. Morris MJ, Huang D, Kelly WK, Slovin SF, Stephenson RD, Eicher C, Delacruz A, Curley T, Schwartz LH, Scher HI. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer.; *Eur Urol.* 2009 Aug;56(2):237-244.
 23. Szmulewitz R, Mohile S, Posadas E, Kunnavakkam R, Karrison T, Manchen E, Stadler WM. A randomized phase 1 study of testosterone replacement for patients with low-risk castration-resistant prostate cancer.; *Eur Urol.* 2009 Jul;56(1):97-103.