

Testosteron replasman tedavisi ve prostat kanseri: Güncel durum nedir?

Dr. Ayşe Veyhürda Dikmen¹, Doç. Dr. Altuğ Tunçe²

¹Sağlık Bakanlığı, Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

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

Prostat kanseri, 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde 27000 ölüme yol açan 220000 tahmini olgu sayısı ile en sık tanı konulan kanserdir (1). Prostat kanserinin yüksek uzun dönem yaşam süresi oranları göz önüne alındığında bu kanserin tanısının konulduğu erkeklerde uygulanan tedavilerin güvenliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Testosteron üretiminin ve etkisinin fizyolojisi prostat haslıkları ile yakından ilişkilidir (2). Erkeklerde androjen düzeyleri yaş ile birlikte azaldıkça geç başlangıçlı hipogonadizm ortaya çıkmaktadır (3). Yaş ile birlikte insidansı artmakta olan hipogonadizmin testosteron ile tedavisinin kas kütlelerini ve gücünü, cinsel fonksiyonu ve libidoyu arttırdığı, duyu durumu ve kemik mineral yoğunluğunu düzelttiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (4–6). Testosteron replasman tedavisi (TRT), hipogonadal erkeklerin tedavisinde androjen düzeylerini yükseltmeyi amaçlayan harici verilen testosteron ve diğer maddeleri kapsamaktadır (3). Prostat kanseri tanısı konulan erkeklerde TRT'nin son zamanlarda uygulanır olması ile birlikte, bu tedavinin prostat kanseri tanısı konulan hasta grubunda uygulanabilirliği ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir (7). Kesitsel ve boylamsal çalışmalarda gösterildiği üzere, yaşlanan erkek nüfusunda, serum testosteron düzeyleri, yaş ile orantılı olarak azalmakta ve TRT lehinde giderek artan bir eğilim ortaya çıkmaktadır (8–13). Ancak hala birçok hekim, prostat kanseri hastalarında testosteron replasmanı konusuna endişe ve şüpheyle bakmaktadır (9).

Yakın zamana kadar, TRT ve prostat kanseri ilişkisinde, TRT'nin hastalığı alevlendireceği veya mevcut kanseri besleyeceği kabul edilmekte idi (14). Bin dokuz yüz kırk bir yılında Huggins ve Hodges (15), bu konuda serum testosteron düzeyinin azaldığı durumlarda prostat kanserinin gerilediğini, testosteron düzeyi artışında ise hastalığın ilerlediğini göstermiş olmasına rağmen, o tarihten sonra günümüze kadar, testosteron replasmanı alan veya yüksek serum testosteron düzeyleri bulunan erkeklerde prostat

kanseri gelişimine dair artmış bir risk bulunduğunu gösteren aşikar bir kanıt bildirilmemiştir (16). Fowler ve Whitmore (17), testosteron'un prostat kanserine neden olduğu hakkında ve TRT'nin de-novo prostat kanserine neden olduğu veya gizli kalmış bir prostatik maligniteyi açığa çıkarabileceği hakkında konvansiyonel bir görüş ortaya atmıştır. Yakın zamanda yürütülen bir uluslararası çalışma (18), sağlık çalışanlarının yaklaşık %70'inin TRT ve prostat kanseri ilişkisi konusunda endişeler taşıdığını bildirmiştir. Ancak bu konvansiyonel görüş, yakın zamanda yapılan çeşitli çalışmalar ile hala yeniden irdelenmektedir. Bir derlemede (19), endojen testosteron'un prostat kanseri ile pozitif bir korelasyon gösterdiğine dair aşikar bir belirti bulunmadığı ve endojen testosteron'un mevcut olan prostat kanserinin saldırganlığı ile doğrudan korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Kaufmann (20), prostat kanseri için tedavi edilmiş ve hali hazırda hastalığa dair klinik kanıt ve serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi nadir seviyede olan hipogonadizimli seçilmiş hastalara TRT'nin güvenle verilebileceğini bildirmiştir. Benzer çalışmalar, hipogonadal erkeklerin testosteronun normalleştirilmesi için tedavi edildiği durumlarda, TRT'nin PSA'yi değiştirici etkisinin çok az olduğunu bildirmektedir (21–24). Yakın zamanda, testosteron ve prostatın saturasyon modeli teorisi öne sürülmüştür (25). Bu teoride, düşük serum testosteron düzeylerinde, prostat kanserinin testosterona duyarlı olduğu, ancak androjen reseptörleri tam olarak doldurulduğunda ek olarak verilen testosteronun prostat kanseri dinamiklerini değiştirme üzerinde az katkısı olduğu öne sürülmektedir.

Uluslararası literatürde, yüksek dereceli prostat kanserinin daha düşük endojen testosteron düzeyleri ile olan ilişkisi de irdelenmiştir. Geçen yıl yayımlanan ve 12-kor prostat biyopsisi yapılmış 681 hastayı dahil eden bir çalışmada (26), düşük endojen testosteron düzeylerinin yüksek dereceli prostat kanseri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmanın yazarları, düşük testosteron düze-

yinin prostat biyopsisinde yüksek dereceli prostat kanseri saptama açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu, bu nedenle testosteron düzeyinin ölçümünün prostat biyopsisi yapılıp yapılmayacağı konusunu belirlemede yardımcı olabileceğini belirtmiştir.

Bilinen prostat kanseri veya prostat kanseri şüphesi bulunan erkeklerde, testosteron kullanımının kontrendike olmasına rağmen, düşük ancak kastre olmayan serum testosteron düzeyleri bulunan erkeklerde, testosteron düzeylerinin normalleştirilmesinin hastalığı kötüleştirdiğine dair ikna edici yeterli veri bulunmamaktadır. Mevcut kanıtlar, aktif hastalık kanıtı olmayan, düşük riskli prostat kanseri için küratif yaklaşım ile tedavi edilen seçilmiş hipogonadal erkeklerde TRT'nin dikkatle kullanılabilirliğini öne sürmektedir (27). Başka bir güncel bir çalışmada (24), tedavi öncesi düşük serum testosteron düzeyleri, prostat kanseri için kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (28). Bir retrospektif çalışmada ise (29), radikal prostatektomi yapılmış hipogonadal erkeklerde, TRT'nin serum PSA düzeylerini arttırmaksızın serum testosteron düzeylerini arttırmakta etkin olduğu öne sürülmüştür. Günümüzde, yüksek dereceli prostat kanseri saptanan hastalarda, düşük serum testosteron düzeylerinin etiyolojisi halen belirsizliğini korumakta ve bazı çalışmalarda biyopsi öncesinde serum testosteron düzeylerinin ölçülmesinin hastalığın prognozu ile ilgili bilgi verebileceği öne sürülmektedir (30). Ayrıca lokalize prostat kanseri patolojisi olan ve ölçülemeyecek düzeyde serum PSA değerine sahip radikal prostatektomi yapılmış erkeklerde, TRT'nin güvenliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8,29,31).

Araştırmacılar tarafından ortaya atılan dinamik modellerde, testosteron düzeyinde yaş ile birlikte anlamlı bir azalmanın prostat kanseri gelişiminde testosteronun rolüne işaret ettiği öne sürülmektedir (32). Çok merkezli verileri sunan bir çalışmada (2), radyoterapi almış prostat kanserli hipogonadal hastalarda, testosteron tedavisi hakkında veriler sunulmuş ve 98 hastanın sadece %6.1'inde biyokimyasal nüks saptanmıştır. Hipogonadizm için testosteron desteği alan prostat kanserli hastalarda nüksü inceleyen bir derlemede (33), yüksek riskli olan hastalarda ve metastatik hastalığı bulunan seçilmiş hastalarda serum PSA düzeylerinin arttığı ancak bu artışlara hastalık progresyonunun eşlik etmediği saptanmıştır. Başka bir güncel çalışmada (34), prostat kanserinin küratif tedavisi sonrasında hastaları TRT'nin hastaları artmış riske maruz bırakmadığı

yönünde bulgular elde etmiştir.

Prostat kanseri hastalarında testosteron tedavisini gözden geçiren güncel bir derlemede (35), eski temkinli yaklaşımda belirgin bir değişiklik olduğu ve prostat kanserli hastalara testosteron tedavisi önerilmesinin nadir bir strateji olmadığı belirtilmiştir. Aynı derlemede, testosteron tedavisi önerilebilecek en güvenli grubun, Gleason 6 veya daha düşük dereceli hastalık için radikal prostatektomi geçirmiş ve 1 veya 2 yıl boyunca ölçülemeyecek düzeyde serum PSA düzeyleri olan erkek hastaları kapsamakta olduğu öne sürülmüştür. Yine aynı çalışmada, testosteron tedavisi konusunda en riskli grubun ilerlemiş, tekrarlayan veya metastatik hastalığı bulunan erkekler olduğu belirtilmiş ve bu grupta ilerleyen zaman içinde testosteron tedavisi almaktan bağımsız olarak serum PSA düzeyinin yükselmesinin beklendiği belirtilmiştir. Testosteron tedavisi varlığında, hastalık progresyonuna dair herhangi bir kanıt, bazı araştırmacılar tarafından yüksek testosteron düzeyine bağlanacağından, bu popülasyonda testosteron tedavisi kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır (35).

Uluslararası literatürde, eksternal radyoterapi veya brakiterapi alan hastalarda TRT kullanımı da çeşitli çalışmalarda gözden geçirilmiştir. Bu çalışmalar, seçilmiş hastalarda nüks, progresyon veya anlamlı bir serum PSA artışı bulgusu olmaksızın TRT'nin güvenliğini göstermiştir (8,31). Pastuszak ve arkadaşlarının çalışmasında (31), prostat kanseri nedeni ile brakiterapi veya eksternal radyoterapi almış ve sonrasında TRT alan 13 hipogonadal erkek 29.7 aylık mediyen takip süresince serum testosteron, östrojen, seks hormonu bağlayıcı ortalama serum testosteron ve SHBG düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar, herhangi bir takip aralığında, PSA düzeyinde hiçbir anlamlı artış saptanmamış ve hiçbir hastada prostat kanseri nüksü gözlenmemiştir. Bu bulgular ışığında, prostat kanseri nedeni ile radyoterapi yapılan hastalarda TRT serum testosteron düzeylerinde artışa neden olmakta, prostat kanseri nüksü veya progresyonu olmaksızın hipogonadal semptomlarda düzelme sağladığını bildirmiştir.

Aktif izlem ve TRT uygulanan seçilmiş hastalarda, TRT'nin güvenliğini irdeleyen çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada (32), prostat kanseri tanısı nedeni ile aktif izlem altında olan ve hipogonadizm semptomu olan 13 erkek hastaya 2.5 yıl süre ile TRT verilmiştir. Prostat hacmi takipte değişmez iken, takip süresinde yapılan biyopsilerin %54'ünde hiç kanser bulgusu saptanmamıştır. Sade-

ce iki hastada Gleason derecesinin arttığı görülürken bir hastada sonraki biyopsilerde ve diğer bir hastada radikal prostatektomi materyalinde progresyon olmadığı görülmüştür. Lokal progresyon veya uzak yayılım saptanmadığı rapor edilmiştir. Bu çalışmanın yazarları, kısa veya orta vadede, aktif izlem altındaki prostat kanseri tanılı erkeklerde TRT'nin prostat kanseri progresyonuna yol açmadığını ileri sürmüştür.

Sonuç

Prostat kanserinin gelişimi endojen testosteron düzeylerinden bağımsızdır. Güncel literatürden elde edilen veriler, prostat kanseri nedeni ile radikal prostatektomi, brakiterapi veya eksternal radyoterapi uygulanmış olan semptomatik hipogonadal hastalara onamları alınarak yakın takip uygulanması şartı ile TRT verilebileceğini gös-

termektedir. TRT, radikal prostatektomi sonrasındaki ilk yılda ve eksternal radyoterapi sonrası PSA düzeyinin 1 ng/ml'den düşük olan olgularda başlanabilir.

Prostat kanseri tanısı olan erkeklerde hastalık progresyonu ve nüksüne dair aşikar bulgusu olmayan ve serum PSA düzeylerinde artış görülmeyen hastalarda TRT için kesin bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Kesin bir genelleme yapmak için yeterli kanıt bulunmamasına rağmen, güncel veriler cesaret vericidir. Prostat kanseri tedavisi almış, düşük testosteron düzeyleri olan ve semptomatik hipogonadizmi seçilmiş hastalarda TRT düşünülebilir. Bu konuda güvenlik ve etkinliği araştıran daha geniş serili umut vadeci çalışmalar teşvik edilmelidir. Ancak güncel verileri destekleyen, daha uzun takip süresi içeren çok sayıda çalışma elde edilene kadar daha özenli izlem yapmak gerekmektedir.

Kaynaklar

- Eisenberg ML. Testosterone Replacement Therapy and Prostate Cancer Incidence. *World J Mens Health*. 2015 Dec; 33(3): 125–129.
- Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N. Testosterone Therapy after Radiation Therapy for Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2015 Nov;194(5):1271–6.
- Michaud JE, Billups KL, Partin A. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol* 2015 Dec;7(6):378–87.
- Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:407–41.
- Bhattacharya RK, Khera M, Blick G, Kushner H, Nguyen D, Miner MM. Effect of 12 months of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome components in hypogonadal men: data from the Testim Registry in the US (TRIUS) *BMC Endocr Disord*. 2011;11:18.
- Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1134–1143.
- Gooren LJ, Behre HM, Saad F et al. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male* 2007;10: 173.
- Carson C III, Kirby R. Prostate Cancer and Testosterone Replacement Therapy-What is the Risk?. *J Urol* 2015 Dec;194: 1527–1528.
- Atan A, Tuncel A, Yesil S, Balbay D. Serum Testosterone Level, Testosterone Replacement Treatment and Prostate Cancer. *Adv Urol*. 2013;2013:275945. doi: 10.1155/2013/275945. Epub 2013 Sep 18. Review.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(5): 1016–1025.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2): 724–731.
- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(11) 4241–4247.
- Wu FCV, Tajar A, Pye SR. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2737–2745.
- Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2007;34(4): 555–563.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on PCA I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4): 293–297.
- Khera M. Androgen replacement therapy after prostate cancer treatment. *Current Urology Reports* 2010;11(6): 393–399.
- Fowler JE Jr and Whitmore WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126: 372.
- Gooren LJ, Behre HM, Saad F. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male* 2007;10: 173.
- Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE et al: Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 170.
- Kaufman J. A rational approach to androgen therapy for hypogonadal men with prostate cancer. *Int J Impot Res* 2006 Jan-Feb;18(1): 26–31.
- Coward RM, Simhan J, Carson CC 3rd. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy. *BJU Int* 2009 May;103(9): 1179–83.
- Grober ED, Lamb DJ, Khera M, Murthy L, Lipshultz LI. Correlation between simultaneous PSA and serum testosterone concentrations among eugonadal, untreated hypogonadal and hypogonadal men receiving testosterone replacement therapy. *Int J Impot Res* 2008 Nov-Dec;20(6): 561–5.
- Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007 Feb;109(3): 536–41.
- Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, Symanowski J, Vogelzang NJ. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int*. 2010 May;105(10): 1397–401.
- Morgentaler A and Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009; 55: 310.
- Park J, Cho SY, Jeong SH. Low testosterone level is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy. *BJU Int* 2015; Epub ahead of print.
- Rhoden EL, Averbach MA. Prostate carcinoma and testosterone: risks and controversies. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009 Nov;53(8): 956–62.
- Garcia-Cruz E, Piqueras M, Huguet J. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int* 2012; 110: E541.
- 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): 1165–70.
- Botto H, Neuzillet Y, Lebre T et al: High incidence of predominant Gleason pattern 4 localized prostate cancer is associated with low serum testosterone. *J Urol* 2011;186: 1400.
- Pastuszak AW, Pearlman AM, Godoy G et al: Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J*

- Impot Res* 2013;25: 24.
32. Xu X, Chen X, Hu H, Dailey A, Taylor B. Current opinion on the role of testosterone in the development of prostate cancer: a dynamic model. *BMC Cancer*. 2015; 15: 806.
 33. Gray H, Seltzer J, Talbert RL. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *Am J Health System Farm* 2015 Apr 1;72(7): 536-41.
 34. Kühn CM, Strasser H, Romming A, Wullich B, Goebell PJ. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men Following Prostate Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Retrospective Study among Urologists in Bavaria, Germany. *Urol Int* 2015;95(2):153-9.
 35. Morgentaler A, Connors III WP. Testosterone therapy in men with prostate cancer: literature review, clinical experience, and recommendations. *Asian J Androl*. 2015 Mar-Apr; 17(2): 206-211.