



# Metastatik Prostat Kanserinde Aralıklı veya Devamlı Androjen Baskılama Tedavisi: Derleme

## Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Review

Dr. Mehmet Yıldızhan<sup>1</sup>, Dr. Mehmet Dünder<sup>2</sup>, Dr. Mehmet Şirin Ertek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mardin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin, Türkiye

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### Özet

Metastatik prostat kanserli hastalarda devamlı androjen blokajının sağladığı kanser kontrolü ve sağkalım avantajının aralıklı androjen baskılama tedavileri ile sağlanıp sağlanmayacağını değerlendirmek. Androjen baskılama tedavileri yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda radyoterapi ile birlikte, ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastalarda ilk sıra tedavi seçeneğidir. Bu tedaviyle ortaya çıkacak hormonal değişiklikler kısa ve uzun dönem yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu yan etkilerin bir kısmı tedavi edilebilir olmakla birlikte, tedaviye toleransın anlamlı oranda azalmasına neden olmakta ve süreç bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir. Yan etkilerden sakınmak ancak kanser tedavi sürecini aksatmamak adına son zamanlarda kullanımı popülerite kazanmış aralıklı hormonal tedaviler gündeme gelmiştir. Bu derlemede uzun dönem devamlı ve aralıklı androjen baskılama tedavilerinin avantaj ve dezavantajları sunulmaya çalışılmıştır. Her iki tedavi yaklaşımını değerlendiren bir çok çalışmada asemptomatik, iyi motive olmuş metastatik hastalarda ve radyoterapi sonrası relaps gösteren, başlangıçtaki indüksiyon tedavisinden sonra ciddi PSA yanıtı alınmış hastalarda aralıklı tedavi iyi bir seçenek gibi görülmektedir. Aralıklı androjen baskılama tedavisinin kanser spesifik sağkalımın uzatılmasına katkı sağlayıp sağlamadığına dair veriler henüz yeterli değildir. Yaşam kalitesindeki iyileşme her iki tedavi kolunda benzer olarak görülmesine rağmen androjen baskılama tedavi kolunda seksüel aktivite skorlarının yüksek olması ve sıcak basması yan etkilerinin düşük olması bir avantaj gibi görülmektedir. Yine de androjen baskılama tedavisi için en uygun adaylar prostatektomi veya radyoterapi sonrası relaps olan metastazı olmayan ve ılımlı agresif tümörler gibi görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, aralıklı androjen baskılama, devamlı androjen baskılama

### Summary

To determine whether intermittent androgen deprivation therapy would provide the cancer control and survival benefit as continuous androgen deprivation therapy in patients with metastatic prostate cancer. Androgen deprivation therapy is the first-line treatment in advanced stage or metastatic prostate cancer. Androgen deprivation therapy with radiation can be given in high risk localized prostate cancer. Hormonal changes caused by this treatment will lead to both short and long-term adverse effects. Although some of these adverse effects are treatable, they significantly decrease the tolerance to the treatment and may even cause discontinuation of the treatment. Intermittent hormonal therapies have recently become popular in order to avoid adverse effects during cancer treatment. In this review article, we presented the advantages and disadvantages of continuous and intermittent androgen deprivation therapies. Many studies that assess both treatment strategies have shown that intermittent therapy may be a good option for patients who are asymptomatic, well-motivated patients with metastatic disease, patients who showed relapse after radiation therapy and patients who show major PSA response after initial induction treatment. Data about whether intermittent androgen deprivation therapy increases cancer-specific survival are still insufficient. Although increase in quality of life is similar in both treatment arms, higher sexual activity scores and less hot flashes in the intermittent androgen deprivation therapy arm seem to be an advantage. Still, the best candidates for intermittent androgen deprivation therapy are patients who relapsed after prostatectomy or radiation therapy without systemic metastases and patients with mildly aggressive tumors.

**Key Words:** Prostate cancer, intermittent androgen deprivation, continuous androgen deprivation

### Giriş

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde, İngiltere'de ve Batı Avrupa'daki yaşlı erkeklerde en sık görülen kanserdir (1). Bu yüksek insidansına rağmen hastalık metastatik evrede bile olsa tedaviye yanıt vermekte ve hatta lokalize hastalıkta kür sağlanabilmektedir (2).

İlerlemiş prostat kanserli erkeklerde Androjen Baskılama Tedavisi (ABT), tedavinin iskeletini oluşturmaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nda da (AUK) ifade edildiği gibi, ABT'nin ana bileşeni GnRH analoglarıdır (3). Cerrahi kastrasyon halen ABT'nede altın standart tedavi yaklaşımıdır, ancak negatif fizyolojik etkileri, geri dönüşümsüz olması ve aralıklı tedaviye olanak vermemesi en büyük sakıncalarıdır.

ABT, yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalarda radyoterapi ile birlikte, ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastalarda ilk sıra tedavi seçeneğidir. ABT tedavisiyle ortaya çıkacak hormonal değişiklikler kısa ve uzun dönem yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olacaktır. Bu yan etkilerin bir kısmı tedavi edilebilir olmakla birlikte, ABT'ye toleransın anlamlı oranda azalmasına neden olmakta ve süreç bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir. Yan etkilerden sakınmak ancak kanser tedavi sürecini aksatmamak adına son zamanlarda kullanımı popülerite kazanmış aralıklı hormonal tedaviler gündeme gelmiştir. Bu derlemede uzun dönem devamlı ve aralıklı androjen baskılama tedavilerinin avantaj ve dezavantajları sunulmaya çalışılmıştır.

Prostat hücreleri; büyümek, çoğalmak ve fonksiyon için androjen bağımlıdır. Testosteron tümörojenik olmadığı halde tümör hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için hayati önemdedir (4). Devamlı Androjen Baskılama (DAB), malign prostat hücrelerinin büyümesi ve çoğalması için androjen stimülasyonunun gerekli olduğu tezi üzerine geliştirilmiştir. Uzun süreli kastrasyon prostat hücrelerinde apoptozisi uyarmaktadır. Böylece malign hücreler ortadan kaldırılmaya çalışılır. Ortalama 24 aylık bir zamandan sonra tümör hücreleri ABT'ye duyarsız hale gelmekte ve relaps göstermekte ve bu dönem kastrasyon bağımsız büyüme süreci olarak tanımlanmaktadır. Deneysel bilgilerimiz kastrasyon bağımsız sürecin, kastrasyon sonrası erken dönemde, kök hücrede androjenin indüklendiği farklılaşmanın durduğu dönemle eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir (5). Progrediyondan önce kastrasyona son vermenin, androjen bağımlı kök hücrelerin çoğalmasına neden olarak, sonradan ortaya çıkan herhangi bir tümörün büyümesi anlamına gelebileceği ileri sürülmüştür. Bundan dolayı kök hücre androjen kesilmesine bir kez daha duyarlı hale getirilmelidir. Böylelikle Aralıklı Androjen Baskılama (AAB), androjen bağımsız klonlar oluşuncaya kadar ertelenmelidir. AAB hormona bağımsız klonların ortaya çıkışını geciktirecektir.

Aralıklı Androjen Baskılama Tedavisi (AABT) ilk kez Klotz ve ark. tarafından, PSA'nın henüz klinik kullanıma girmediği çağlarda, Dietilstilbestrol (DES) ile tedavi edilen semptomatik 20 metastatik prostat kanserli erkekte uygulanmıştır. Hastaların iyi klinik yanıt verdiği zamanlarda DES kullanımı kesilmiş ve hastalar semptomatik olduğu dönemde yeniden başlanmıştır. Böylelikle yan etkilerin azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması sağlanmıştır (6). AABT'nin teorik temeli Bruchovsky ve ark. tarafından geliştirilmiş ve ileri sürülmüştür. Çalışmalarında, prostat kanser hücrelerinin androjene yeniden maruziyetinin, androjen bağımlı hücrelerin apoptoz potansiyelini arttırdığını ve yeniden başlattığını bulmuşlardır (5).

Keto ve ark.'nın, ABT süresince PSA seviyelerinin nadir düzeylere inmesiyle prostat kanseri spesifik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, dahil edilme kriterlerine uyan 294 hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmada, Radikal prostatektomi sonrası ABT başlanan PSA nadir seviyesi yüksek seyreden hastalar, kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) gelişimine, metastazlara ve sonuçta ölüme daha fazla yakınlık göstermiştir. PSA nadir seviyesi gruplara ayrıldığında PSA: 0,01-0,2 ng/ml ve PSA>0,2 ng/ml olan gruplarda, PSA saptanamayan hastalara kıyasla bu anlamda daha riskli bulunmuştur. Dört yıl içinde KDPK gelişim riski PSA saptanamayan grupta %7, PSA: 0,01-0,2 ng/ml olan grupta %27, PSA>0,2 ng/ml olan grupta %93

olarak saptanmıştır. Dört yıl içinde metastaz gelişim riski PSA saptanamayan grupta %3, PSA: 0,01-0,2 ng/ml olan grupta %14, PSA>0,2 ng/ml olan grupta %72 olarak saptanmıştır (7). AABT düşünülen olgularda aşağıda sıralanan ilkeler göz önünde bulundurulmalıdır (8).

- Başlangıçtaki hormonal tedavi indüksiyon fazı 3-6 ay sürmelidir.
- Başlangıçtaki indüksiyon fazının PSA seviyelerinde açıkça bir etki gösterdiği görülmelidir.

a. Metastatik hastalığı olan olgularda PSA<4,0 ng/ml olmalı (PSA<0,2 olması en iyi prognozu göstermekte ve tercihen <2 ng/ml) (9).

b. Rekürren hastalığı olanlarda PSA<0,5 ng/ml olmalıdır.

- Hastalık progresyonuna dair kanıtlar olunca tedaviye yeniden başlanmalıdır.

a. Metastatik hastalığı olanlarda PSA 10-15 ng/ml olduğu zaman

b. Metastatik hastalığı olmayanlarda PSA 3-10 ng/ml olduğu zaman

- Tedaviye yeniden başlandığında en az 6 ay devam edilmelidir.
- Her 3-6 ayda PSA değerlendirmesi ve klinik değerlendirme yapılmalıdır.

• Kastrasyon dirençli durumun ilk işaretleri görülünceye kadar tekrarlayan tedavi sikluslarında aynı kurallar geçerlidir.

Metastatik hastalıklar başlangıçta ABT ile tedavi edilmelidir. Yedi aylık ABT tedavisinden sonra hastalar PSA değerlerine göre kategorize edilir (3).

- Düşük risk grubu : <0,2 ng/ml (ortanca sağkalım 75 ay)

- Orta risk grubu : 0,2-4,0 ng/ml (ortanca sağkalım 44 ay)

- Yüksek risk grubu: >4,0 ng/ml (ortanca sağkalım 13 ay)

Finn Prostat VII çalışmasına, lokal ileri veya metastatik hastalığı olan 554 hasta dahil edilmiştir (10). Altı aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, PSA nadir değeri 10 ng/ml'nin altına düşen veya tedavi öncesi PSA'sından %50 veya daha fazla düşme olan hastalar AABT ve DABT alan iki gruba randomize edilmiştir. AABT kolunda tedavi 10 ng/ml'nin altına düştüğü zamanlarda durdurulmuş ve 20 ng/ml'yi aştığı zamanlarda yeniden başlanmıştır. Her bir tedavi siklus süresi AABT'de en az 6 ay olarak belirlenmiş. Ortalama 65 aylık bir takip süreci sonucunda hastaların %71'i (392) kaybedilmiştir. Bu kayıpların %68'i (186) AABT kolunda ve %74'ü (206) DABT kolunda yaşanmıştır. Çalışmada progresyonsuz sağkalım, kanser spesifik sağkalım ve tüm sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Her iki tedavi kolunda bu hedeflerden hiçbirinde istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

Calais da Silva ve ark.'nın yaptığı Southern European Urooncology Group (SEUG) çalışmasında, lokal ileri veya metastatik hastalığı olan 766 hasta, GnRH analogu ve siproteron aseatatın kullanıldığı 3 aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, PSA nadir değeri 4 ng/ml'nin altına düşen veya tedavi öncesi PSA'sından %80 daha fazla düşme gösteren hastalar (626), AABT ve DABT alan iki gruba randomize edilmiştir (11). Tüm sağkalım ve hastalık progresyon sürecinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. AABT kolunda kanser ölümleri fazlayken DABT kolunda kardiyovasküler sistem ilişkili ölümler fazlaca izlenmiş. Ancak, AABT kolunda tedavi maliyetleri açık ara azalmış olarak izlenmiş. Kastrasyon rezistansına kadar geçen süre açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Langenhuijsen ve ark.'nın gerçekleştirdiği TULP çalışmasında, metastatik prostat kanseri olan 193 hasta, 6 aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, 96'sı DABT koluna ve 97'si AABT koluna

randomize edilmiştir. İki yıllık progresyon riski başlangıç PSA<50 ng/ml olanlarda %25, PSA 50-500 ng/ml olanlarda %55 ve PSA>500 ng/ml olanlarda %76 olarak görülmüştür. AABT uygulanan ve nadir PSA değeri <0,2 ng/ml olan hastaların 2 yıllık progresyon riski DABT uygulananlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek (AABT kolunda %53, DABT kolunda %31; p=0,03) izlenmiştir (12). Gruplar arasında yaşam kalitesi bakımından farklılık izlenmezken DABT kolunda yan etkiler daha fazla gözlenmiştir. Başlangıç PSA'sı yüksek olan, ağrılı metastatik hastalar ve ABT sonrası nadir PSA seviyesi halen yüksek olan hastalar ABT ile kötü prognoza sahip olan hastalardır ve bu hastalarda AABT iyi bir seçenek değildir.

PSA değeri >20 ng/ml ve metastatik prostat kanseri olan 383 hastayla gerçekleştirilen, çok merkezli, TAP22 çalışmasında altı aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra PSA değeri 4 ng/ml'nin altına düşen 173 hasta AABT ve DABT kollarına randomize edilmiştir (13). AABT kolunda PSA 4 ng/ml'nin altına düştüğünde tedaviye ara verilmiş ve 10 ng/ml'yi aştığında yeniden başlanmıştır. Çalışmadaki primer hedef tüm sağkalım ve ikincil hedefler ise progresyonsuz sağkalım, hastalık ilişkili yaşam kalitesi ve tedavi güvenliği olarak belirlenmiştir. Progresyonsuz sağkalım (p=0,75) ve tüm sağkalım (p=0,73) anlamında tedavi kolları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir.

SWOG 9346, Hussain ve ark. tarafından yapılan, metastatik (lenf nodu, kemik ve visseral metastazı olan) hastalarda AABT ile DABT'yi kıyaslayan şimdiki kadar yapılmış en büyük çalışmadır (14). Seçilmiş 3040 hastadan, ABT (Goserelin ve bikalutamide) ile 7 aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra, PSA seviyesi 4 ng/ml ve altına düşen 1535 hasta randomize edilmiştir. Bu, M1b hastaların en fazla %50'sinin AABT'ye aday olabileceğini tekrar göstermiştir. AABT kolunda PSA 4 ng/ml'nin altına düştüğünde tedaviye ara verilmiş ve PSA 20 ng/ml'yi aştığında tedaviye yeniden başlanmıştır. Çalışmanın primer hedefi tüm sağkalımı ve ikincil hedefi tedavi ilişkili yaşam kalitesini bozan üç semptom olan impotans, libido ve enerji durumunu kıyaslamak olarak planlandı. Ortalama 9,8 yıllık bir takip sürecinden sonra AABT alan grupta ortanca sağkalım 5,1 yıl ve DABT alan grupta 5,8 yıl olarak görüldü. AABT kolunda hastaların %23'ü en az 10 yıl yaşarken DABT kolunda ise bu oran %29 olarak izlenmiştir. Yazar çalışma sonuçlarının ikna edici olmadığını ve AABT alan grupta %20'den fazla bir ölüm riskinin görmezden gelinemeyeceğine dikkat çekmiştir. Çalışma, 3. ayda erektil ve mental fonksiyonların AABT alan grupta daha iyi olduğunu ancak sonrasında bu farkın önemini kaybettiğini göstermiştir. Bu AABT kolundaki hastalardan geri DABT'ne dönmek zorunda kalan hastaların değerlendirilmesindeki kontaminasyondan kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmanın post hoc tabakalandırma analizinde minimal hastalığı olup AABT alan hastalarda ortanca sağkalım 5,4 yıl ve DABT 'de 6,9 yıl (HR, 1,19; %95, CI, 0,98-1,43) (14). Yaygın hastalığı olanlarda ortanca sağkalım AADT grubunda 4,9 yıl ve DABT grubunda 4,4 yıl (HR, 1,02; %95 CI, 0,85-1,22) olarak bulundu.

## Yan Etkiler ve Yaşam Kalitesi

DABT birçok erken ve uzun dönem yan etkilerle ilişkilidir. Sıcak basmaları ve seksüel fonksiyonda bozulma en yaygın ve en erken görülen yan etkilerdir (15). Ancak yaşam kalitesinde iyileşmenin, faz 3 çalışmaların tedavisiz döneminde AABT

kolunda beklendiği kadar iyi olmadığı gözlemlenmiştir (12,16,17,18). TAP22 çalışmasında AABT kolunda (%84,4), DABT koluna (%93,6) kıyasla anlamlı oranda daha az yan etkiler izlenmiştir (p<0,001) (13). SEUG çalışmasında, sıcak basması ve seksüel fonksiyonların, seksüel aktivitenin artmış olduğu izlenmiştir (p<0,001) (11). Finn Prostat çalışmasında sıcak basması sıklığının daha az olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür (p=0,44) (10). SWOG çalışmasında, erektil fonksiyonlarda ve mental durumda 3. ayda AABT kolunda daha iyi sonuçlar alınmış ancak sonrasında bu iyilik halinin ortadan kalktığı görülmüştür (14). Bu çalışma sonuçlarına göre, sıcak basması ve seksüel disfonksiyon gibi erken dönem yan etkilerde AABT lehine olan bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Gandaglia ve ark.'nın Amerikan toplumunda ABT'nin böbrek yetmezliği ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmada 69,292 metastazı olmayan prostat kanserli hastalar 10 yıl boyunca izlenmiştir. Beş yıllık ve 10 yıllık takiplerde ABY gelişim riski ADT alan grupta sırasıyla %18,6 ve %30,7 saptanmışken ADT almayan grupta bu risk sırasıyla %13,6 ve %24,9 bulunmuştur. Bu çalışma, GnRH analoglarının Akut Böbrek Yetmezliği'ne (ABY) giden süreçleri hızlandırdığını ortaya koymuştur. Ancak orşiektominin ABY ile ilişkisi görülmemiştir (19).

DABT, metabolik sendrom ve kemik mineral dansitesinde azalma gibi uzun dönem yan etkilerin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. GnRH analogları, abdominal kilo artışı sağlamakta, kas kütlelerinde ve insülin duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır (20,21). Bu metabolik değişiklikler kardiyovasküler problem görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. FDA, GnRH analoglarının kullanımında diyabet, kalp krizi, ani ölüm ve inme sıklığında bir artış olduğunu açıklamıştır (22). Keating ve ark.'nın 2009 yılında yayımlanan ve 37,443 prostat kanserli hastada ABT ile diyabet, kalp krizi, ani kardiyak ölüm ve inme riskini inceledikleri çalışmalarında ABT aleyhine sonuçlar elde etmişlerdir. Takip süresince hastaların %2,3'ünde kalp krizi, %3,6'sında ani kardiyak ölüm veya hayatı tehdit eden aritmi ve %3,2'sinde iskemik inme veya geçici iskemik atak gözlemlenmiştir. Kombine ABT alan ve öncesinde diyabetes mellitus hikayesi olmayan 22,356 hastanın %22,2'sinde (4967) sonradan diyabet ve yine öncesinde koroner hastalığı olmayan 23,068 hastanın %20,7'sinde (4775) koroner kalp hastalığı ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde orşiektomide de istatistiksel anlamlı oranda bu hastalık risklerinde artış gözlemlenmiştir. Tek başına oral antiandrojen tedavi alan hastalarda koroner kalp hastalığı için risk artışı mevcutken, diyabet, kalp krizi, ani kardiyak ölüm veya inme riskinde bir değişiklik izlenmemiştir (23). 2011 yılında yayımlanan Rodriguez ve ark.'nın çalışmaları da bu savı destekler nitelikteydi (24).

Otuz bin hastanın incelendiği prospektif Danish çalışmasında ABT ile kalp krizi gibi kardiyovasküler hastalıklar ve inme ilişkisi incelenmiştir. Medikal endokrin tedavi ile tedavi edilmiş hastalarda kalp krizi ve inme riskinde bir artış izlenmiştir. Ancak androjen baskılanmasının orşiektomi ile sağlandığı hastalarda kalp krizi ve inme riskinde bir artış izlenmemiştir (25). Azoulay ve ark., İngiltere'de gerçekleştirdikleri ve 2011 yılında yayımlanan çalışmalarında yeni tanı konulan 22,310 prostat kanserli hastada inme riskini incelemişlerdir. GnRH agonisti kullanımının %18 oranında inme/geçici iskemik atak riskinde artışa yol açtığı ve

aynı risk artışının (%47) oral antiandrojen kullanan hastalarda da izlendiği görüldü. Ancak Danish çalışmasının tam aksine bu riskin en fazla bilateral orşiektomi uygulanmış hastalarda (%77) olduğu görüldü. Bu ilaçların 4 aydan daha süreli kullanımında bir risk görülmemiş ancak 5-24 ay arası kullananlarda inme/geçici iskemik atak sıklığının %40'tan fazla olduğu, 25 aydan daha uzun süreli kullanımlarda ise bu risk artışının önemini kaybettiği görülmüştür (26). SEUG çalışmasında, DABT kolunda kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski daha yüksek bildirilmiştir (%16,7 vs. %13,1) (12). FinnProstat çalışmasında tedavi kolları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (11). Bu konudaki sınırlı bilgiler nedeniyle halen net bir durum ortaya koymak mümkün değildir, randomize kör çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik mineral dansitesinde azalma DABT ile ortaya çıkmakta ve bu durum osteoporoz ve kemik fraktür riskini arttırmaktadır.

### Tedavi Maliyetleri

AABT ile DABT arasındaki tedavi maliyetlerini kıyaslayan çok fazla çalışma yoktur. Niraula ve ark. AABT ile tedavi edilen hastalarda ortalama %48 oranında tedavi maliyetlerinde bir azalma sağlanmıştır (27). Hering ve ark. da 48 aylık bir tedavi süresinde AABT kolunda tedavi maliyetlerinde %50 kadar bir kar sağlanmıştır (28).

### Kılavuzlar Eşliğinde Genel Bir Bakış

Uluslararası Üroloji Dernekleri'nin kılavuzlarına bakıldığında, AADT'yi ilerlemiş prostat kanserinde bir tedavi alternatifi olarak sunan ilk öneriler Avrupa Üroloji Birliği kılavuzunun (AUB) 2012 güncellenmesinde önerilmiş ve sonrasında bu öneriye devam edilmiştir. AUK 2014 güncellemesinde: asemptomatik, iyi motive olmuş metastatik hastalarda ve radyoterapi sonrası relaps gösteren, başlangıçtaki indüksiyon tedavisinden sonra major PSA yanıtı alınmış hastalarda aralıklı tedavi önerilmektedir (3). Amerika Üroloji kılavuzlarında henüz aralıklı tedavi ile ilgili bir öneriye yer verilmemiştir (29). Amerika klinik onkologlar topluluğu (American Society Of Clinical Oncology-ASCO) mevcut verilerin yetersizliği nedeniyle AABT'nin klinik çalışmalar dışında kullanımını önermemektedir (30). National Comprehensive Cancer Network (NCCN), metastatik hastalıkta AABT ile DABT'yi kıyaslayan faz 3 çalışmaların sonuçlarının istatistiksel olarak ikna edici olmadığını ifade etmiştir. Eretil fonksiyonların ve mental sağlığın 3. ay değerlendirmesinde DABT ile kıyaslandığında AABT lehine olduğunu, özellikle tedavisiz dönemlerde PSA ve testosteron seviyesinin yakın takibi ve gereğinde görüntüleme yapılarak hastalık progresyonu izlendiği durumda derhal DABT'ye geçilmesini önermektedir (31).

### Sonuç

Lokal ileri, rekürren veya hormon duyarlı metastatik prostat kanserli hastalarda, tüm sağkalım süresi göz önüne alındığında AABT ile DABT arasında herhangi bir farklılık izlenmedi. AABT'nin kanser spesifik sağkalımın uzatılmasına katkı sağlayıp sağlamadığına dair veriler henüz yeterli değildir. Yaşam kalitesindeki iyileşme her iki tedavi kolunda benzer olarak görülmesine rağmen AABT kolunda seksüel aktivite skorlarının yüksek olması ve sıcak basması yan etkilerinin düşük olması

bir avantaj gibi görülmektedir. Yine de AABT için en uygun adaylar prostatektomi veya radyoterapi sonrası relaps olan metastazı olmayan ve ılımlı agresif tümörler gibi görülmektedir. Bu hastalarda AABT'nin seçilmesi aynı etkiyi daha az maliyetle sağlamaktadır. Tümör volumü büyük olan, lenf nodu tutulumu ve kemik metastazı olan, PSA>100 ng/ml veya PSA çiftlenme zamanı kısa olan yüksek riskli hastalarda DABT kullanılması önerilmelidir.

**Konsept:** Mehmet Yıldızhan

**Dizayn:** Mehmet Yıldızhan

**Veri Toplama veya İşleme:** Mehmet Yıldızhan

**Analiz veya Yorumlama:** Mehmet Dündar

**Literatür Arama:** Mehmet Şirin Ertek

**Yazan:** Mehmet Yıldızhan

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarların finansal desteği yoktur.

### Kaynaklar

1. Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU Int* 2007;99 Suppl 1:19-22; discussion 23-24.
2. National Cancer Institute: Prostate Cancer Treatment (PDQ®). General Information About Prostate Cancer. Accessed on 16 December 2013.
3. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
4. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, molecular biology and physiology of the prostate In: Wein AJ, et al (eds). *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed; ; 2012:2533-2569.
5. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-2282.
6. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, et al. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986;58:2546-2550.
7. Keto CJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Detectable Prostate-Specific Antigen Nadir During Androgen- deprivation Therapy Predicts Adverse Prostate Cancer-Specific Outcomes: Results from the SEARCH Database. *Eur Urol* 2014;65:620-627.
8. Wolff JM, Abrahamsson PA, Irani J, et al. Is intermittent androgen-deprivation therapy beneficial for patients with advanced prostate cancer? *BJU Int* 2014;114:476-483.
9. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24:3984-3990.
10. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate study VII:intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187:2074-2081.
11. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer:results from a randomised phase 3 study of the South european urooncological group. *Eur Urol* 2009;55:1269-1277.
12. Langenhuisen JF, Badhauser D, Schaaf B, et al. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:549-556.
13. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-1269.

14. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittant versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-1325.
15. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, et al. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276-282.
16. Miller K, Steiner U, Lingnau A. Randomized prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:185.
17. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, et al. Intermittent androgen deprivation in patients with psa-relapse after radical prostatectomy-first results of a randomized prospective phase 3 clinical trial. *Eur Urol Suppl* 2003;2:24.
18. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
19. Gandaglia G, Sun M, Hu JC, et al. Gonadotropin-releasing Hormone Agonists and Acute Kidney Injury in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;1125-1132.
20. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603.
21. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-1308.
22. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication 10.10.2010 accessed jan 17,2012
23. Keating NL, O'Malley J, Freedland SJ, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy: Observational Study of Veterans With Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46.
24. Martín-Merino E, Johansson S, Morris T, et al. Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Coronary Heart Disease and Heart Failure in Patients with Prostate Cancer A Nested Case-Control Study in UK Primary Care. *Drug Saf* 2011;34:1061-1077.
25. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population based cohort study. *Eur Urol* 2014;65:704-709.
26. Azoulay L, Yin H, Benayun S, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2011;60:1244-1250.
27. 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;31:2029-2036.
28. Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, et al. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276-282.
29. Prostate cancer: Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. 2007. update. American Urological Association
30. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605.
31. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)