

# Androjen baskılama tedavisinin prostat kanserli hastalardaki yan etkileri

Dr. Adnan Şimşir, Dr. Çağ Çal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

## SUMMARY

Prostate neoplasm is the fourth common malignancies in men all around the world. Androgen deprivation treatment for the treatment of prostate cancer patients is being used more than 50 years. Orchidectomy, LHRH analogs, androgen receptor blockers and rarely estrogens are frequently used to ablate the androgens.

Since serum testosterone value decreases to castration level after androgen ablation treatment, inevitable side effects of the therapy will be evident with time. This clinical condition is generally named as andropause including decreased libido, impotence, fatigue, weakness of the straight muscles, anemia, hot flushes, gynecomastia, depression and osteoporosis. Although androgen ablation treatment has various side effects, they are tolerable regarding to treatment efficacy.

İlaçların androjen baskılama tedavisinde kullanıma girmesiyle birlikte farklı evrelerdeki prostat kanseri hastaları için daha kabul edilebilir bir seçenek haline gelen hormonoterapi uygulaması tüm dünyada giderek yaygınlaşmaktadır (1). Bununla birlikte, günümüzde halen androjen baskılama tedavisi uygulanan olguların önemli bir çoğunluğunu (%80-90) ileri evre prostat kanseri hastaları oluşturmaktadır (2).

Erişkin erkekte normal fizyolojik şartların yaratılması ve sürdürülebilmesinde androjenlerin önemli rolleri bulunmaktadır. Bu nedenle, androjen baskılama tedavisinin olası yan etkilerini öngörebilmenin en kolay yolu androjenlerin vücuttaki etkilerini dikkate almaktır.

## Androjenler ve İşlevleri

Androjenler yapılarında 19 karbon atomu içeren steroid hormonlardır. Vücutta temel androjen olan testosteronun yanı sıra diğer androjen türevleri -androstenon ve dehidroepiandrostenon (DHA)-da bulunur. Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık %95 kadarı testisteki Leydig hücrelerinden salgılanır ve salınımı luteinizan hormonla kontrol edilir. Androstenon ve DHA ise adrenal korteksteki zona retikülaristen adrenokortikotropik hormon (ACTH) kontrolünde salınır.

Plazmada bulunan testosteron %98 oranında özgün olarak ve büyük bir afinite ile seks hormonu bağlayan globüline veya özgün olmayarak ve düşük afinite ile albümin ve diğer proteinlere bağlanır. Testosteronun aktif şekli ise plazmada %2 oranında bulunan serbest formudur. Serbest testosteron karaciğerde katabolize edilirken he-

def dokular tarafından da kullanılır. Androjenin metaboliti olan epiandrostenon, etikolanan ve androsteron sülfö ya da glukokonjuge şekilde idrarla atılır.

Androjen reseptörleri, nükleer steroid hormon reseptörleri üst grubunun üyesidir. Diğer üyeler gibi androjen reseptörlerinin de üç ana bölümü vardır. Bunlar; hormonu bağlayan karboksi terminal uç, transaktivasyon birimi olan amino terminal uç ve bu iki bölge arasında yer alan DNA bağlayıcı birimdir (3, 4). Androjenle ekspresyonları uyarılan genler Androjen Yanıtlı Element (AYE) adı verilen özgün bir DNA sekansı tarafından kontrol edilir. AYE, androjen reseptörünün DNA bağlayan birimi tarafından tanınır. Androjenin hormon bağlayan birime bağlanmasıyla, reseptör aktifleterek AYE' i bağlar, androjenlerle uyarılabilen genlerin transkripsiyonu stimule olur. Normal prostat hücrelerini bu yol ile etkileyen androjenler prostatta yer alan kanser hücrelerini de aynı yolla stimule ederler.

Androjenler, iskelet kaslarında ve kemik üzerinde anabolizan etki gösterirler. Kemiklere kalsiyum bağlanmasını artırarak protein yapımını hızlandırır. Androjenler büyüme hormonu (GH) ile birlikte kemik anabolizmasını etkileyen en önemli endokrin faktördür.

Androjenlerin hematopoetik sistem üzerine etkileri değişkenlik gösterir ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla beraber, androjenlerin kemik iliğinde eritropoetin sentezi ve eritropoezisi uyardığı bilinmektedir. Bu etki, pluripotent kök hücrelerin (CFU-S) proliferasyonunun uyarılması sonucunda gelişir ve G0 -dinlenme- fazındaki hücrelerin hücre döngüsüne girişi kolaylaşır.

## Hormonoterapi Uygulamalarının Yan Etkileri

### *Dietilstilbestrol (DES)*

Semi sentetik östrojen derivesi olan DES prostat kanseri hastalarında uzun yıllar birincil tedavi seçeneği olarak kullanıldı. Günlük 3mg ve 5mg DES verilen olgularda hastalığın kontrol altına alınabilme oranı orşiektomi uygulananlarla eşdeğerdedir (5). Ancak DES alan grupta anlamlı derecede yüksek mortalite gözlenmesi dikkat çekicidir. DES alan olguların daha sık yaşamlarını yitirmelerinin nedeni östrojenin lipid metabolizması üzerine etkisiyle ilişkilidir. Östrojenin serum lipid düzeyini ciddi anlamda etkilediği, özellikle düşük yoğunluklu lipid (LDL) düzeyini yükseltirken yüksek yoğunluklu lipid (HDL) seviyesini ters yönde etkilediği bilinmektedir. Ayrıca pıhtılaşma faktörlerinden VII ve XII düzeylerinin artmasına karşın antitrombin III, protein C ve S düzeyleri azaldığı için trombüs yapıcı etki ortaya çıkmaktadır. Tüm bu mekanizmalar ışığında DES alan hastalarda periferik ödem, derin ven trombüsü, miyokart infarktüsü ve inme

gibi ciddi yan etkilerin gelişmesi nedeniyle tek başına kullanımları günümüzde terk edilmeye yüz tutmuştur (6, 7).

#### Siproteron Asetat (SPA)

Steroid antiandrojenler grubunun en sık kullanılan ilacıdır. Yüksek androjen reseptör afinitesine bağlı olarak DHT' un reseptörlere bağlanmasını rekabet ederek (kompetitif) engeller. Bununla birlikte, testosteronun yıkımını arttırması, progesteronun etkisi ve en az 50 mg/gün dozda ve iki ay süreyle kullanımı sonucunda hipotalamohipofizer düzeyde follikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) salınımını bloke etmesi de kullanılmasındaki ana nedenlerdir (8, 9).

Yan etkilerinin sık görülmesi nedeniyle SPA prostat kanserinin monoterapisinde genellikle tercih edilmez. Doza bağımlı olarak gelişen yan etkilerinden en sık görülenler; teratojenik etki, libido azalması, kilo kaybı, gastrointestinal sistemde sindirim ve karaciğerle ilgili sorunlar ve kardiyovasküler komplikasyonlardır. Bu nedenlerle, tıbbi öyküsünde karaciğer yetmezliği, hepatit ve tromboemboli gelişimi olan olgularda SPA kullanımı kontrendikedir. Bununla birlikte SPA, alevlenme (flare) fenomeni gelişiminin önlenmesinde halen kullanılmaktadır (10).

#### Non-steroidal Antiandrojenler (NSAA)

Bikalutamid, flutamid ve nilutamid gibi NSAA ilaçlar ileri evre prostat kanserinde tek başlarına (monoterapi) veya kombine tedavide kullanılmaktadırlar (10). NSAA ilaçlar DHT ile rekabet ederek reseptöre bağlanmasını engeller ve antigonadotropik etkilerinin olmamasına karşın LH düzeyinde yükselmeye neden olurlar.

Bu grupta yer alan ilaçların yan etki profilleri birbirlerinden farklılık göstermektedir. Nilutamidin en önemli yan etkisi karanlığa adaptasyon gecikmesine bağlı gelişen ve %20-65 olguda saptanan görme bozukluğudur. Alkol intoleransı (%20), interstisyel pnömoni (%2-4) ve karaciğer bozuklukları (%8) monoterapide kullanımını kısıtlamaktadır (11, 12).

Lokal ileri evre ve metastatik prostat kanseri olgularında flutamid monoterapisinin etkinliği bilinmektedir. Flutamidin en önemli yan etkisi serum testosteron ve LH düzeylerinde tedavinin 3-6. aylarında plato yapan artışlara neden olmasıdır (13). Bununla birlikte östrojen seviyelerinde de artışlara rastlanır. Östrojen düzeyindeki artışa bağlı olarak %40-50 olguda memelerde hassasiyet ve bir kısmında jinekomasti gelişir (14). Flu-

*“Klinik alevlenmeler; kemik ağrıları, üst ve alt üriner sistem obstrüksiyonları, nörolojik semptomlar olarak görülür. Özellikle vertebra veya epidural metastazları olan hastalarda nörolojik bulgular sıklıkla izlenir ve acil müdahale gerektiren bir tablo oluşabilir. Bu nedenle; büyük tümör kitlesi, spinal metastazlar, üreteral obstrüksiyonlar ve azotemi bulguları LHRH analogları ile tedaviye başlama konusunda kontrendikasyon oluşturur. Ani alevlenmeye bağlı olarak gelişen olaylar hastanın yitirilmesine yol açabilir”*

tamidin diğer önemli yan etkileri karaciğer işlevlerinde bozulma ve diyaredir. Flutamid kullanımına bağlı karaciğer toksitesinin ilk bulguları %4-6 olguda saptanan karaciğer enzimlerinde yükselme, bulantı ve halsizliktir (15). Hepatotoksik etki ilacın kesilmesiyle birlikte gerilemektedir. Diare, uygulanan flutamid dozuna bağlı olarak %5-8 olguda gelişmektedir. Diyare ilacın kesilmesi ile düzelir ve hepatotoksikite gibi bunun da mekanizması çok açık değildir (16).

Bu grupta yer alan bikalutamidin diğerlerinden farkı androjen reseptörlerine yüksek düzeyde seçicilik göstermesi ve kan beyin bariyerini aşabilmesidir. Lokal ileri evre hastalıkta bikalutamid monoterapisi, cerrahi veya medikal kastrasyona eşdeğer yaşam süresi sağlamaktadır (17, 18). Metastatik hastalıkta ise bikalutamid monoterapisi iyi tolere edilmesine karşın tek başına kastrasyondan ve kombine blokajdan daha az etkilidir. Bikalutamidin yan etki insidansı diğer antiandrojenlerle karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeydedir. Özellikle cinsel fonksiyonları daha az etkilemesi ve istatistiksel anlamlı olmasa da duygu durumunu, canlılığı, sosyal fonksiyonları, ağrıyı, aktivite kısıtlamasını, uyku bozukluklarını daha düşük oranda göstermesi tercih edilme nedenleridir. Ayrıca testosteron seviyesini azaltmadığından osteoporoz gelişimine de neden olmamaktadır. En önemli yan etkisi meme-

ağrısı ve jinekomastidir. Tedavi sırasında %45 hastada jinekomasti gelişir. Memedeki bu değişikliklerin profilaktik 12-15Gy dozunda tek doz ışınlama ile önlenilebileceği bilinmektedir (19, 20). Jinekomasti, östrojen/androjen dengesizliğinden kaynaklandığı için östrojen antagonistleri veya androjen östrojen dönüşümünü engelleyen aromataz inhibitörlerinin kullanımı bu yan etkinin giderilmesinde kullanılabilir (19, 20).

#### Lutenizan Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri

Yaklaşık 30 yıllık bir süredir ileri evre prostat kanseri tedavisinde temel ilaç olarak LHRH analogları kullanılmaktadır. Bu grubun sıklıkla kullanılan ilaçları leuprolid ve goserelin'dir. Tedavinin ana amacı LHRH ile luteinizan hormon (LH) arasındaki negatif geri bildirim ve baskılama mekanizmasından faydalanmaktır. LHRH analogları ön hipofiz düzeyinde LH sekresyonunu bloke ederek etki gösterirler. Böylece testislerin LH tarafından uyarılması ve dolayısıyla spermatogenez ve androjen sentezi engellenir.

LHRH analogları ile tedavide pek çok yan etki görülmesine karşın gelişen yan etkiler ve bunların tedavisi konusunda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. LHRH analogları ile tedavide sıklıkla gelişen yan etkiler; flare fenomeni (hastalık bulgularında alevlenme), sıcak basması, cinsel istekte (libido) azalma, kilo kaybı, depresyon, osteopeni ve osteoporoz, anemi, kas atrofisi, jinekomasti ve yüksek yoğunluklu yağ (HDL) düzeyindeki düşüştür. Bu klinik tablo sıklıkla andropoz olarak adlandırılmaktadır.

#### Alevlenme (Flare) Fenomeni

Androjen düzeyindeki düşme, LHRH analogları ile tedaviye başlandıktan sonra yaklaşık 5-15 gün içerisinde yeterli düzeye ulaşabilmektedir. Bu süre içerisinde kaçınılmaz olarak serum testosteron düzeylerinde geçici bir yükselme izlenecektir. Flare fenomeni adı verilen bu dönemde hastalığa ilişkin bulgular da bir alevlenme riski vardır (21).

Klinik alevlenmeler; kemik ağrıları, üst ve alt üriner sistem obstrüksiyonları, nörolojik semptomlar olarak görülür. Özellikle vertebra veya epidural metastazları olan hastalarda nörolojik bulgular sıklıkla izlenir ve acil müdahale gerektiren bir tablo oluşabilir. Bu nedenle; büyük tümör kitlesi, spinal metastazlar, üreteral obstrüksiyonlar ve azotemi bulguları LHRH analogları ile tedaviye başlama konusunda kontrendikasyon oluşturur. Ani alevlenmeye bağlı olarak gelişen olaylar hastanın yitirilmesine yol açabilir (22).

Prostat kanserli olgularda subklinik veya

biyokimyasal alevlenmelerin uzun dönemli prognoz üzerine etkisi bilinmemektedir. Alevlenme dönemindeki olumsuz gelişmelerin önlenmesi için tedaviye androjen reseptör blokleri ilaçların eklenmesi gerekebilir. İlk enjeksiyondan yedi gün önce androjen reseptör blokajının başlatılması uygun olacaktır.

### Sıcak Basması

Sıcak basmaları cerrahi veya medikal kastrasyon uygulanan hastalarda sıklıkla yaşanan bir tablodur. Sıcak basmasının patogenezindeki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Seks hormonlarında çekilme teorisi bu klinik tablonun açıklanmasında en akılcı yaklaşımdır. Ayrıca termoregülasyon merkezi olan hipotalamustan gonadotropik hormon salgılatıcı hormonun (GnRH) salgılanması sırasında termoregülasyonu sağlayan noradrenalinin de salgılandığı ve bu sistemin çalışmasının engellenmesinin kutanöz vazodilatasyonun bozulmasına bağlı olarak sıcak basmasına neden olduğu da patogeneze yönelik bir diğer teoridir (23). Opiatların da sıcak basmasında rolü olduğu öne sürülmektedir (24).

Sıcak basmasının tedavisi için 20. yüzyıl ortalarında DES ve androjenik ilaçların kullanılmasına karşın androjenlerin prostat kanseri üzerindeki etkileri ve östrojenin kardiyovasküler yan etkileri anlaşıldıktan sonra bu yaklaşım terk edilmiştir. Sıcak basmasına yönelik tedavi sadece çok gerekli olduğunda uygulanmalıdır. Güvenlik sınırlarının genişliğine bağlı olarak sıcak basmasının tedavisinde sıklıkla progesteronlar kullanılmaktadır. Progesteronik etkileri nedeniyle siproteron asetat veya megesterol ilk seçilecek ilaçlardır (25). SPA 50mg/gün dozda başlanarak 300mg/gün düzeyine kadar çıkarılabilir ve günlük iki eşit doz şeklinde uygulanır.

### Cinsel İşlev Bozuklukları

Androjen baskılama tedavisinin en iyi tanımlanmış yan etkilerinden birisi de cinsel işlev bozukluğudur. LHRH analogu uygulanan kişilerde libido azalması sıklıkla dolaşımdaki testosteron düzeyinin azalmasına bağlı olarak tedavinin birinci yılı içerisinde gelişir. Libido azalması potesteki azalmayla ardışık olarak görülebilir. Testosteron yetersizliği ereksiyonda işlev gören sinirlere doğrudan etki de edebilir (26).

### Anemi

Androjen baskılama tedavisi uygulanan hastalarda sıklıkla normositik, normokrom anemi görülür. Testesteron ve 5β-dihidrotestesteron yetersizliği eritroid prekürsörlerin

*“Androjen baskılama tedavisinin yaratacağı osteoporotik etkinin birçok araştırmaya konu olmasının en önemli nedeni bu yan etkiye bağlı artan kemik kırığı riskidir. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma kırık riskinde artmaya neden olan en önemli faktördür (34, 36, 43, 55). Özellikle kalça ve omurga kemiklerinde görülen kırıklar yaşam kalitesine olumsuz etkilerinin yanı sıra yüksek sağlık harcamalarına da neden olmaktadır. Tedavi ve rehabilitasyon giderlerinin Amerika Birleşik Devletlerinde 2.7 milyar dolar düzeyine ulaşması sorunun giderek büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğuna işaret etmektedir”*

uyarılmasında ve eritropoetin üretimindeki azalmaya yol açmaktadır (27). Androjen baskılama tedavisi alan %90 hastada en az %10 oranında hemoglobulin düzeyinde düşme ve %13 olguda ise %25 ve üzerinde hemoglobulin seviyesinde gerileme görülecektir (27). Hemoglobulin değerindeki gerileme tedavinin birinci ayında görülmeye başlar ve ulaşacağı en düşük değere 5.6 ayda ulaşır. Subkutan rekombinan eritropoetin kullanımını sorunun giderilmesini sağlayacaktır. Androjen baskılama uygulanan kişilerde gelişen anemi tedavinin kesilmesinin ardından geçecek bir yıldan uzun sürede düzelecektir (27).

### Vücut Yapısındaki Değişimler ve Lipit Profili

Androjen baskılama tedavisi sırasında çoğu hasta vücut ağırlığındaki artıştan yakınmaktadır. Hastaların kendilerini halsiz hissetmeleri nedeniyle daha sedanter bir hayat yaşamaya başlamaları, iştah değişimleri ve azalan testosteron düzeyi kilo artışında rol oynayabilir.

Serum testosteron düzeyi kas kütle-

deki artışla pozitif, yağ dokudaki azalmayla negatif ilişki göstermektedir (28). Kombi-ne androjen baskılama tedavisi uygulanan hastalarda ortanca 6 kilogram vücut ağırlığı artışı olmaktadır (29). Bunun yanı sıra, 48 hafta süreyle androjen baskılama yapılan hastalarda vücut ağırlığı ve vücut kitle endeksinde %2.4 oranında artış görülür (30). Olgular lipit profili açısından değerlendirildiklerinde total kolesterolde %9 ve serum trigliserid düzeyinde %26.5 artış saptanacaktır. Yüksek doz dietilstilbestrol kullanımı dışındaki androjen baskılama tedavilerinin kardiyovasküler komplikasyonları arttırdığına yönelik veri bulunmamasına rağmen vücut yapısındaki ve yağ profilindeki değişimler kaygı vericidir.

### Düşünsel İşlevler

Androjen baskılama tedavisinin bellek ve düşünsel işlevlere etki ettiği bilinmektedir (31). Prostat kanseri öyküsü bulunmayan yaşlı hipogonadal erkeklerde testosteron replasmanı yapılması konuşma belleği ve acııcılığın olumlu katkı sağlamaktadır (32). Altı aylık androjen baskılama tedavisinin ardından bellek, dikkat ve yönetsel işlevlerde bozulma görülür (31). Bu bulguların aksine, 12 aya kadar androjen baskılama uygulanan kişilerle sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada düşünsel işlevlerde bir bozulma saptanmadı (33). Ancak tedavi süresinin kısa olması çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır.

### Kemik Doku Üzerine Etkiler

Hormonal tedavi uygulanmayan prostat kanserli erkeklerde osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı sırasıyla %31-38 ve %25-63 düzeyindedir (34, 35). Orşiektomi ya da LHRH analoglarının uygulanmasından sonra dolaşımdaki androjen ve östrojen düzeylerinin belirgin olarak düşmesi daha hızlı kemik yıkımına neden olur. Benzeri bir klinik tablonun menopoz sonrası kadınlarda da görülmesine karşın bu kişilerde önemli oranda testesteron yapımı devam etmektedir.

Prostat kanserli hastalara androjen baskılama uygulamasına 1940' larda başlanmasına karşın tedavi ile osteoporoz arasındaki ilişki ilk olarak 1989 yılında tanımlanmıştır (36). Orşiektomi gibi LHRH analogları ile uygulanan androjen baskılama sırasında da kemik mineral yoğunluğunda önemli bir kayıp ve değişim gözlenecektir (37, 38, 39). Saha çalışmaları androjen baskılama ile birlikte ortalama kemik mineral yoğunluğu kaybının ilk 2 yılda %4 ve sonrasında %2/yıl düzeyinde devam ettiğini göstermektedir. Androjen baskılama tedavisinin 36 aydan



uzun süreli uygulandığı kişilerde gelişen hızlı kemik kayıpları özellikle omurga, kalça ve el bileği kırıklarının önemli bir nedenidir. Şüphesiz kastrasyon öncesi dönemde diğer faktörler nedeniyle kemik kayıpları olan kişilerde uzun süreli tedaviler kırık riskini daha da arttıracaktır (40).

Kemik mineral yoğunluğundaki bu azalma oranları vücudun farklı kemik alanlarında değişik düzeyde olmaktadır. Bilateral orşiektomi sonrası hastalarda lomber vertebralarda kemik mineral yoğunluğu zamanla progresif olarak azalmaktadır (36). LHRH agonistinin 12 aylık uygulamasından sonra total kalça ve ultra distal radius ortalama kemik mineral yoğunluğu azalması sırasıyla %3.3 ve %5.3 düzeyine ulaşmaktadır (41). Aynı çalışmada omurga (%2.9) ve femur boynunda (%2.3) saptanan azalmanın istatistik anlamlılık taşımaması dikkat çekicidir. Androjen baskılama tedavisinin süresi uzadıkça kemik mineral yoğunluğundaki azalma da giderek artmaktadır (42). Kemik mineral yoğunluğundaki bu azalma idrarda hidroksi prolin atılımı ve kemik yıkımının biyokimyasal belirteçleri ile paralellik gösterir (41).

Cerrahi kastrasyon ve LHRH analoglarının kemik mineral yoğunluğunu azaltıcı etkilerini karşılaştıran bazı çalışmalarda kemik kayıplarının cerrahi kastrasyon grubunda daha fazla olduğu görülmektedir (42, 43, 44, 45). Aynı düzeyde baskılama yapmalarına karşın değişik ikincil endokrin etkilere neden olmaları bu osteoporozdaki farklılığı açıklayabilir (46, 47, 48, 49). Bununla beraber, literatürde bu farklılığı kesin olarak sorgulayabilecek doğrudan, karşılaştırmalı ve randomize bir çalışmanın bulunmaması yorumları spekülasyondan öteye götürememektedir.

LHRH agonistleri ile antiandrojenlerin birlikte kullanılmasının kemik mineral yoğunluğundaki kaybı daha da şiddetlendirdiği yönündeki veriler sınırlıdır. Altı aylık goserelin asetat ve flutamid tedavisinden sonra lomber vertebrada %6.6 ve femur boynunda %6.5 kemik mineral yoğunluğu azalması görülmektedir (50). Olgularda serum kalsiyum, fosfat ve paratiroid hormon düzeylerinde değişim görülmemesine karşın kemik yıkım ve yapım belirteçleri, sırasıyla idrar deoksi-piridinolin ve serum kemik G1a düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle, androjen baskılamasından önce kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi ve tedavi süresince de aralıklarla takip edilmesi bazı çalışmalarda önerilmektedir (51, 52).

Elli yaş üzerindeki erkeklerde yaşam boyu osteoporotik kırık gelişme riski %19-25 oranındadır (53). Kalça kırığı gelişen erkeklerin %50 kadarının hipogonadik olması bu grubun ögonadal erkeklere göre 5 kat fazla

fraktür riski taşıdığını göstermektedir (37). Bununla beraber, tüm kalça kırıklarının %33 kadarı erkeklerde görülmekte ve ilginç olarak erkekler kalça kırığına bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle kadınlardan daha sık olarak yaşamlarını yitirmektedirler (54).

Androjen baskılmasının yaratacağı osteoporotik etkinin birçok araştırmaya konu olmasının en önemli nedeni bu yan etkiye bağlı artan kemik kırığı riskidir. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma kırık riskinde artmaya neden olan en önemli faktördür (34, 36, 43, 55). Özellikle kalça ve omurga kemiklerinde görülen kırıklar yaşam kalitesine olumsuz etkilerinin yanı sıra yüksek sağlık harcamalarına da neden olmaktadır. Tedavi ve rehabilitasyon giderlerinin Amerika Birleşik Devletlerinde 2.7 milyar dolar düzeyine ulaşması sorunun giderek büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğuna işaret etmektedir (56, 57). Ayrıca kalça kırığı 75 yaşın üzerindeki bir erkekte %30 oranında ölümlerle sonuçlanır (58).

Osteoporoz ile en sık görülen kemik kırıkları kalça, önkol distal uç ve vertebralarda görülür. Bununla beraber, kalça kırıkları osteoporozla en fazla eşlik eden sorunlardır.

Prostat kanseri nedeniyle LHRH agonistleri ile tedavi edilen hastalarda %9 oranında kırık gelişirken osteoporotik kırık %5 oranında görülür (58). Bu verilerin retrospektif bir çalışmadan elde edilmesine karşın aynı yaş grubunda hormon baskılaması uygulanmayan kişilerden 3 kat fazla oranda kalça kırığı görülmesi dikkat çekicidir. Androjen baskılama tedavisinin 5 ve 10 yıl sürelerle uygulanması durumunda osteoporotik kalça kırığı riskleri %5 ve %20 düzeyine ulaşmaktadır (59). Olgularda ortanca kırık görülme zamanı 22 aydır (58). Tedavi süresi ve kırık riski arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (60). Ayrıca androjen baskılama tedavisi alanlarda kemik kırığı görülmemesi hastaların yaşam süresini olumlu olarak etkilemektedir (61). Bu veriler androjen baskılaması uygulanan erkekler açısından yorumlandığında tedavinin osteoporotik etkisi daha da dikkat çekici olacaktır.

Androjen baskılama tedavisine bağlı gelişen osteoporozdan korunmaya yönelik önlemler oldukça sınırlıdır. Randomize, kontrol- lu olarak gerçekleştirilen çalışmada lokal ileri evre hastalığı olan 47 olgu leuprolid veya leuprolid + pamidronate (bifosfonat türevi) ile tedavi edildiler (62). Tek başına leuprolid alan olgularda 48 haftalık tedavi sonrasında ortalama kemik mineral yoğunluğunda gözlenen değişimlerin ek olarak pamidronat alan hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde kötü olduğu ortaya konuldu

Üçüncü kuşak bifosfonat olan zoledronik asit maligniteye bağlı hiperkalseminin teda-

visinde kullanılmaktadır. Hayvan deneylerinde zoledronik asidin kemik rezorpsiyonunu pamidronattan 100-800 kat daha etkin tedavi ettiği belirlendi. Hormonal tedavi sırasında kemik metastazlarında progresyon gözlenen 643 hastanın plasebo ve zoledronik asit ile 15 ay süreyle tedavi edildiği çalışmada kemik kırıklarının zoledronik asit uygulananlarda belirgin azaldığı (plasebo grubu %22, zoledronik asit grubu %13) saptandı (63). Hastaların ağrı skorları da zoledronik asit grubunda anlamlı düzelmeye göstermektedir.

## Sonuç

Prostat kanserinin değişik evrelerinde farklı amaçlarla androjen baskılama tedavisi uygulanmaktadır. Her tedavide olduğu gibi androjen baskılama tedavisi de kaçınılmaz olarak yan etkilere yol açacaktır. Zaman zaman uygulanan tedavinin tipine bağlı olarak şekillenen yan etkilerle mücadele etmek yine sağitımı uygulayan hekimlerin görevidir.

Androjen baskılama tedavisine bağlı görülen yan etkiler, uygulamanın yararları dikkate alındığında yine de kabul edilebilir düzeydedir.

## Kaynaklar

1. Fernand Labrie, Alain Be' langer, Van Luu-The, Claude Labrie et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocrine Reviews* 2005; 26: 361-379.
2. Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72: 3888-3895.
3. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-340.
4. Jenster G, Vander Krut HA, Van Vroonhoven C. Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation and subcellular localisation. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1396-1442.
5. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 1011-1017.
6. Emtage LA, Trethowan C, Kelly K, et al. A phase III open randomized study of Zoladex 3.6 mg depot versus DES 3 mg per day in untreated advanced prostate cancer: A West Midlands Urological Research Group Study. *Prog Clin Biol Res* 1989; 303: 47-52.
7. Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311: 1281-1286.
8. Goldenberg SL, Bruchofsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 111-122.
9. de Voogt HJ. The position of cyproteroneacetate (CPA), a steroidal anti-androgen, in the treatment of prostate cancer. *Prostate Suppl* 1992; 4: 91-95.
10. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The Current State of Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 52: 154-179.
11. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, et al. Monotherapy with nilutamide, a pure

- nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 146: 377-381.
12. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, et al. Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol* 1993;149: 77-82.
  13. Lund F, Rasmussen F. Flutamide versus stilbestrol in the management of advanced prostatic cancer, A controlled prospective study. *Br J Urol* 1988; 61: 140-142.
  14. Osterlinck W, Casslmann J, Mattelaer J, et al. Tolerability and safety of flutamide in monotherapy with orchiectomy or with LHRHa in advanced prostate cancer patients. *Eur Urol* 1996; 30: 458-463.
  15. Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996; 155: 209-212.
  16. Narayan P, Trachtenberg J, Lepor H et al. A dose response study of the effect of flutamide on benign prostate hyperplasia: Results of a multicenter study. *Urology* 1996; 47: 497-504.
  17. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, et al. Single-agent therapy with bicalutamide: A comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology* 1995; 46: 849-855.
  18. Kaisary AV, Tyrell CJ, Beacock C, et al. A randomized comparison of monotherapy with casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1995; 28: 215-222.
  19. Widmark AJ, Damber L, Fossa SD et al. Does prophylactic radiotherapy prevent antiandrogen induced gynecomastia? Evaluation of patients in the randomized Scandinavian trial SPCG7/SFUO3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 263-267.
  20. Geert JCM, Kolvenbag M, Iversen P, Newling W. Antiandrogen monotherapy : A new form of treatment for patient with prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 16-22.
  21. Mahler C. Is disease flare a problem? *Cancer* 1993;72: 3799-802.
  22. Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR. Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144: 1479-80.
  23. Beckman AL. Effect of intrahypotalamic norepinephrine on thermoregulatory responses in the rat. *Am J Physiol* 1970: 218: 1596-1604.
  24. Stubbs WA, Jones A, Edwards CRW ve ark. Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man. *Lancet* 1978; 2: 1225.
  25. Kouriefs C, Georgiou M, Ravi R. Hot flushes and prostate cancer: pathogenesis and treatment. *BJU Int* 2002; 89: 379-383.
  26. Baba K, Yajima M, Carrier S, et al. Effect of testosterone on the number of NAPDH diaphorase stained fibers in the rat corpus cavernosum and dorsal nerve. *Urology* 2000; 56: 533-538.
  27. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, et al. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997; 79: 933-941.
  28. Tayek JA, Herber D, Byerly LO, et al. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism* 1990; 39: 1314-1319.
  29. Higano CS, Ellis W, Russell K, et al. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996; 48: 800-804.
  30. Smith MR, Finklestein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 599-602.
  31. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *Br J Urol* 2002; 90: 427-432.
  32. Tan RS. Andropause and testosterone supplementation for cognitive loss. *J Androl* 2002; 23: 45-46.
  33. Salminen E, Portin R, Korpela J, et al. Androgen deprivation and cognition in prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 971-976.
  34. Wei J, Gross M, Jaffe C, Gravlin K, Lahaie M, Faerber GJ, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology* 1999; 54: 607-11.
  35. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in hormone-naive men with prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2238-2245.
  36. Stepan JJ, Lachman M, Zvoina J, et al. Castrated men exhibit bone loss effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 523-527.
  37. Stoch SA, Parker RA, Chen L, et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2787-2791.
  38. Basaria S, Lieb J 2nd, Tang AM, et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56: 779-786, 2002.
  39. Chen Z, Maricic M, Nguyen P, et al: Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2136-2144.
  40. Daniell HW. Osteoporosis after orchidectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1997; 157: 439-444.
  41. Mittan D, Lee S, Miller E, et al: Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3656-3661.
  42. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, et al: Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 127-132.
  43. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2000; 163: 181-186.
  44. Agarwal MM, Khandelwal N, Mandal AK, et al. Factors affecting bone mineral density in patients with prostate carcinoma before and after orchidectomy. *Cancer* 2005; 103: 2042-2052.
  45. Clarke NW, McClure J, George NJ. Preferential preservation of bone mineralization by LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 1991; 19: 114-117.
  46. Ahmed SR, Brooman PJ, Shalet SM, et al. Treatment of advanced prostate cancer with LHRH analogue 158630: clinical response and hormone mechanism. *Lancet*. 1983; 2: 415-419.
  47. Bergman B, Damber JE, Tomic R. Effects of total and subcapsular orchidectomy on serum testosterone and pituitary hormones in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1982; 37: 139-144.
  48. Bracci U, Di Silverio F, Sciarra F, et al. Hormonal pattern in prostate cancer following orchidectomy: 5 year follow up. *Br J Urol* 1977; 49: 161-166.
  49. Leukert BP, Raisz LG. Glucorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364.
  50. Diamond T, Campbell J, Bryant C, et al: The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1561-1566.
  51. Berutti A, Tucci M, Terrone C, et al. Background to and management of treatment-related bone loss in prostate cancer. *Drugs Aging* 2002; 19: 899-910.
  52. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FA. Osteoporosis in men treated with prostate carcinoma receiving androgen deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004; 100: 892-899.
  53. Kenny A, Taxel P. Osteoporosis in men. *Clin Cornerstone* 2000; 2: 45-51.
  54. Morote J, Martinez E, Trilla E, et al. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 2003; 44: 661-665.
  55. Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with gonadotropin-releasing hormone agonist decapaptyl (D-Trp-GnRh). *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 288-90.
  56. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 24-35.
  57. Schneider EL, Guralnik JM. The aging of America. Impact on health care costs. *JAMA*. 1990; 263: 2335-2340.
  58. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer*. 1997; 79: 545-550.
  59. Morote J, Martinez E, Trilla E, et al. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 2003; 44: 661-665.
  60. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol*. 2001; 166: 1724-1728.
  61. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al: Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007.
  62. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL ve ark. Pamidronate to prevent bone loss in men receiving GnRH agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-955.
  63. Saad F, Gleason DM, Murray R ve ark. A randomized, placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.
  64. Berenson JR. Recommendations for Zoledronic acid treatment of Patients with Bone Metastases. *The Oncologist* 2005; 10: 52-62.