

TESTOSTERON REPLASMAN TEDAVİSİ VE PROSTAT KANSERİ TESTOSTERONE THERAPY AND PROSTATE CANCER

Ender SÜER, Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: With aging, androgen levels decrease in men and a result of this hypogonadism symptoms occur. Therefore testosterone supplementation to treat hypogonadism is increasing. One of the possible complication for this treatment is increased prostate cancer risk. Although most authors agree that androgens are involved in the exacerbation of existing carcinoma for the prostate, the role of the androgens in this process is not clear. Attempts to demonstrate a correlation between hormone levels and prostate cancer have yielded inconsistent results. It is highly doubtful that when testosterone therapy is performed at older men, any potential prostate cancer promotion effect will be clinically manifested in the absence of already established cancer. As with any therapeutic regimen, careful monitoring of the patient receiving treatment is recommended and constitutes good medical care.

Key words: Testosterone therapy, Prostate cancer

ÖZET

Yaşlanma ile birlikte erkeklerde serum androjen düzeyleri azalmakta ve buna bağlı belirtiler oluşmaktadır. Bu nedenle hipogonadizmi olanlarda testosteron replasman tedavisi kullanımı artmaktadır. Bu tedavi ile gelişebilecek olası yan etkilerden bir tanesi artmış prostat kanseri riskidir. Birçok yazar androjenlerin mevcut prostat kanserini tetiklediği konusunda görüş birliği içinde olsalar da androjenlerin bu aşamadaki rolleri tam olarak net değildir. Hormon seviyeleri ve prostat kanseri arasında herhangi bir ilişki göstermek için yapılan çalışmalar belirsiz sonuçlar vermiştir. Yaşlı ve klinik olarak belirgin prostat kanseri olmayan erkeklerde testosteron replasman tedavisi ile prostat kanseri gelişiminin hızlanması önemli oranda şüphe ile karşılanmalıdır. Dikkatli takip, tedavi alan hastalarda önerilmekte ve iyi bir tıbbi seçenek oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Testosteron replasman tedavisi, Prostat kanseri

GİRİŞ

Gonadal fonksiyon kaybı, yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan bir tablodur. Bu durum tüm erkekler için geçerli olmayıp, olduğu zaman klinik olarak çok belirgin bir tablo ile karşımıza çıkmamaktadır. Bu tabloya geç başlayan hipogonadizm (Late onset hypogonadism, GBH) ya da daha ender olmak üzere andropoz denmektedir. GBH sıklığı tam olarak bilinmese de Massachusetts Male Aging Study (MIMAS) yıllık 12/1000'lik bir insidans bildirmiştir¹. Bu hastalarda testosteron replasman endikasyonu, testosteron (T) düşüklüğüne bağlı olarak gelişen hipogonadizm tablosudur. Bu tablo primer veya sekonder olabilir. Bu hastalarda yapılacak olan testosteron replasman tedavisi (TRT) yan etkilerden mahrum değildir. Bu hastalarda birçok yan etki görülebilir. Polistemi, jinekomasti, uyku apnesi ve özellikle biz üroloji uzmanlarını ilgilendiren prostat hastalıklarını tetikleme olasılığıdır². Prostat kanseri günümüzde yaşlanan erkek nüfusun artması ile birlikte artan bir şekilde ortaya çıkan sağlık sorunlarından bir tanesidir. Huggins ve arkadaşlarının^{3,4} ürettikleri teori temel alınarak

TRT'nin okült prostat kanserinin klinik hale dönüşme riskini arttıracakı düşünülmektedir. Bunun dışında prostat kanserinin serum testosteron düzeyinin kastrate olduğu hastalarda gerileme göstermesi ve erken yaşta kastrasyon yapılan erkeklerde prostat kanserinin gelişmediğinin belirtilmesi bu görüşü destekleyen diğer bulgulardır. Bu sebeple prostat kanseri tanısı olan ve aile hikayesinde prostat kanseri olan hastalar TRT'den uzak tutulmuştur. Ancak yüksek T'nin prostat kanserine yol açtığını gösteren çalışma mevcut değildir. Bu ilişkinin araştırılması önemli olup birçok hipogonadal erkek için tedavi yolundan önemli engeller ortadan kalabilecektir. Özellikle prostat kanseri nedeniyle tedavi görmüş ve semptomatik hipogonadizm tablosu olan hastaların bulunması bu konuda oluşan merakı arttırmaktadır.

Erkeklerde prostat kanseri riski yaşla birlikte artarken, testislerin fonksiyonu ve serum T düzeyi buna paralel olarak azalmaktadır. Toplam ve serbest T düzeyi her yıl sırası ile %1 ve %2 civarında azalmaktadır. Farklı olarak seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) ise yaşla birlikte artmakta bu da

serbest, kullanılabilir testosteron düzeyinin daha da azalmasına neden olmaktadır. GBH ve prostat kanseri genelde birlikte seyredilemekte ise de her iki yönde tanı ve tedavi işlemleri uygulanmamaktadır. Klinik olarak önemsiz sayılabilecek kanserlerin bu ilişkiden bağımsız olabileceği düşünülse de normal prostat dokusunun testosterona gösterdiği duyarlılığı kanser dokusunun da göstermesini beklemek makul olarak gözükmemektedir. Ancak yine de androjenleri prostat kanseri gelişiminin tek sebebi olarak göstermek doğru değildir.

T ve dihidrotestosteronun (DHT) prostat kanserindeki rolü tam olarak anlaşılmış değildir. Klinik olarak önemsiz kanserin klinik olarak önemli kansere transformasyonu açıklığa kavuşturulamamış konulardan bir tanesidir. Birçok çalışma prostat kanseri ile serum hormon düzeyleri arasında bir ilişki aramışsa da net bir cevap ortaya konamamıştır.

Huggins 1941 yılında yalnızca 3'er prostat kanseri hastasını içeren çalışmalarında kastrasyon ile serum fosfatazların azaldığını ve yapılan TRT ile serum fosfatazların yükseldiğini göstermiştir^{3,4}. Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde bu kadar az hasta ve asit fosfataz gibi kullanılmayan bir teste dayanarak, T'nin prostat kanserinin ilerlemesine neden olduğu görüşünün evrenselleşmesi şaşırtıcı olarak görülmektedir.

T'nin prostat kanserinin ilerlemesi için bir büyüme etkeni olduğunu kabul eden görüş şu an için sorgulanmaktadır. Son zamanlarda ortaya atılan saturasyon teorisi birçok kişi için tatminkar bir açıklama olarak düşünülmektedir. Sunulan bu teoriye göre prostat dokusundaki T ve DHT düzeyi, serum T'nin belli düzeyin üzerine çıkmasından itibaren sabit kalmakta ve artış göstermemektedir. Bu teoriyi destekleyen çalışmalarda hipogonadal erkeklerle yapılan TRT tedavisi ile prostat volümünde ve PSA'daki artışın çok anlamlı olarak bulunmamıştır^{5,6}. Bu çalışmaları destekleyecek diğer bir bulgu ise 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin düşük endojen T'si olan hastalarda prostat volümü, PSA ve işeme işlevlerinde normal popülasyona benzer etkiler oluşturmasıdır.

Hadım edilmiş erkeklerde prostat kanseri görülmediği yönündeki klasik bilgi henüz kanıtlanmamış ancak evrensel olarak kabul görmüş bir bilgidir. Anorşik ya da testiküler atrofi olan erkeklerde prostat kanseri görüldüğüne dair olgu bildirim-

leri olmuştur⁷. TRT'nin prostat kanserine yol açtığına dair birçok olgu bildirimi olsa da bu çalışmalardaki hastaların prostat kanseri olma ihtimali yüksek hastalar olması ve herhangi bir karşılaştırma grubu içermemesi bu çalışmaların bilimsel yönden kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) finasteridin prostat kanseri gelişimi üzerindeki etkisini plasebo kontrollü olarak değerlendiren bir çalışmadır. Çalışma sonunda finasteridin prostat kanserini %25 oranında azaltması endojen androjenlerin prostat kanseri gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir⁸. Ancak burada unutulmaması gereken androjenlerin prostat karsinogenezindeki rolü değil, daha yüksek serum androjenlerinin prostat kanserinin progresyonunda rolü tartışılmaktadır.

Rhodden ve ark⁹ çalışmalarında GBH tanısı olup eşlik eden PIN'si olan 20 hasta ile yine hipogonadal olup prostat biyopsileri benin olan 55 hastayı 1 yıllık TRT sonrası değerlendirmiştir. 1 yılın sonunda PIN olan grupta sadece 1 adet prostat kanseri saptanmış, benin olan grupta ise kansere rastlanmamıştır. Wang ve arkadaşları¹⁰ ise 42 aylık bir ortalama izlem altında TRT uygulanan hipogonadal erkek hastaları değerlendirdiklerinde, hastaların ortalama PSA değerlerinin anlamlı olarak yükseldiğini ancak birkaç olgu dışında prostat biyopsisi yapılmasını gerektirecek kadar yükselme olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmalar yüksek riskli popülasyonlarda bile TRT'nin prostat kanserini presipite etmediğini göstermektedir.

Metinin daha önceki bölümünde bahsedilen T ve prostat kanseri arasındaki olası ilişki akıllara farklı bir soru daha getirmektedir. Bu soru, düşük serum T düzeyi olanlarda prostat kanseri riski olup olmadığıdır. Hipogonadizm tanısı olan hastalarda yapılan prostat kanseri taramaları bu konuda bize yardımcı olabilecek çalışmalardır. Morgantaler ve arkadaşları¹¹ hipogonadizm tanısı olan 77 hastayı çalışmalarına almıştır. Bu hastaların çalışmaya alınma kriterleri, dijital rektal inceleme (DRİ) bulgusunun normal olması ve PSA değerinin 4,0 ng/ml'den düşük bulunması olarak belirlenmiştir. Toplam 11 hastada prostat biyopsisi sonrası kanser saptanmıştır. Yine Morgantaler ve arkadaşları¹² daha güncel bir çalışmada yukarıda belirtilen kriterlere uygun olarak toplam 345 hipogonadizm tanısı olan hastaya prostat biyopsisi yapmışlardır. Prostat kanseri görülme oranı çalışma sonucuna göre %15

olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada sunulan diğer bir bulgu ise serum T düzeyinin düşmesi ile prostat kanseri görülme riskinin artmasıdır.

Hoffman ve arkadaşları¹³ gerçekleştirdikleri çalışmalarında düşük ve normal serum androjen profiline sahip hastaları prostat kanseri riski açısından karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucuna göre düşük serum T olan hastalarda prostat kanseri görülme oranı daha yüksek olarak saptanmış ve saptanan kanserlerin daha saldırgan nitelikler taşıdığı görülmüştür. Schatzl ve arkadaşları¹⁴ bir önceki çalışmaya benzer olarak biyopsi yapılan hastaları serum T değerlerine göre düşük ve normal olarak ayırmışlardır. Çalışmanın sonunda düşük serum T olan grupta ortalama Gleason skoru normal serum T değeri olan hastalara göre yüksek olarak bulunmuştur. Teloken ve arkadaşları¹⁵ bu bulguları destekler nitelikte bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada radikal prostatektomi yapılan hastalar serum androjen değerlerine göre değerlendirilmişlerdir. Serum T değeri düşük olanlarda pozitif cerrahi sınır saptama oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Morgantaler ve ark¹⁶, güncel çalışmalarında serum T düşüklüğünün radikal prostatektomi sonrası gelişecek PSA relapsı için bağımsız bir risk etkeni olarak belirlemişlerdir.

Birçok araştırmacı tarafından düşünülen diğer bir konu ise kastrasyon ile elde edilen prostat kanseri regresyonunun TRT replasmanı ile agregasyon gösterip göstermeyeceğidir. Bunu açıklamak için metinde daha öncede bahsedilen saturasyon teorisi ortaya atılmıştır. Fowler ve Whitmore'nin ortaya attığı bu teoriye göre serum T düzeyinin yükselmesinin belli bir değerinden sonra prostat dokusunda artış olarak yansımayacağıdır¹⁷. Güncel olarak yapılmış bir çalışmada bu teoriyi destekleyecek bulgular bulunmuştur¹⁸. Randomize, prospektif ve plasebo kontrollü olarak yapılan bu çalışmada hipogonadizm tanısı almış hastalar plasebo ve tedavi grubuna ayrılmışlardır. Hastalara tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra dokudaki T ve DHT düzeylerini değerlendirmek için prostat biyopsileri uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda prostat volümü, PSA, AÜSS'lerinde ufak değişim saptanmış olup plasebo ve tedavi grubunda dokuda T ve DHT düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Prostat kanserine yönelik olarak yapılmış definitif tedaviler sonrası hastalara TRT başlanılıp başlanılmayacağı diğer açıklığa kavuşmamış konulardan

bir tanesidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda TRT ile relaps riski arasında bir ilişki saptanmamıştır^{19,20}.

Tüm bu bilgilerin ve çalışmaların bize gösterdiği nonkastre hastalarda TRT'nin prostat kanserini tetikleyeceği bilgisinin henüz kanıta dayalı tıp ışığında yüksek olarak derecelendirilemediğidir. Elimizde uzun dönem sonuçlar bulunmama da TRT'nin kanser riskini arttırdığı gösterilememiştir. TRT, düzenli bir takip altında hipogonadal erkeklerle önerilecek bir tedavi olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB: Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab. 92: 4241-7, 2007.
- 2- Tenover JL: The androgen-deficient aging male: Current treatment options. Rev Urol. 2003.
- 3- Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res; 1: 293-7, 1941.
- 4- Huggins C, Stevens RE, Hodges CV: Studies on prostate cancer. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg; 43: 209-23, 1941.
- 5- Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E: Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. Clin Endocrinol (Oxf); 40: 341-9, 1994.
- 6- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N, Chen X, Yarasheski KE, Magliano L, Dzekov C, Dzekov J, Bross R, Phillips J, Sinha-Hikim I, Shen R, Storer TW: Testosterone dose-response relationships in healthy young men. Am J Physiol Endocrinol Metab.; 281: E1172-81, 2001.
- 7- Daniell HW: Testicular atrophy in therapeutic orchiectomy specimens from men with prostate carcinoma: Association with prior prostate bed radiation and older age. Cancer; 83: 1174-9, 1998.
- 8- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 17; 349: 215-24, 2003.
- 9- 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.; 170: 2348-51, 2003.
- 10- Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS: Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab.; 89: 2085-98, 2004.

- 11- **Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC:** Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA*. 18; 276: 1904-6, 1996.
- 12- **Morgentaler A, Rhoden EL:** Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology*; 68: 1263-7, 2006.
- 13- **Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A:** Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol.*; 163: 824-7, 2000.
- 14- **Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, Marberger M:** High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate*; 47: 52-8, 2001.
- 15- **Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM:** Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: Hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol.*; 174: 2178-80, 2005.
- 16- **Morgentaler A:** Testosterone deficiency and prostate cancer: Emerging recognition of an important and troubling relationship. *Eur Urol.*; 52: 623-5, 2007.
- 17- **Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr:** The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol.*; 126: 372-5, 1981.
- 18- **Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML, Nelson PS:** Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: A randomized controlled trial. *JAMA*; 296: 2351-61, 2006.
- 19- **Agarwal PK, Oefelein MG:** Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol.*; 173: 533-6, 2005.
- 20- **Sarosdy MF:** Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 1; 109: 536-41, 2007.