



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ ve İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİNDE MAKSİMAL
ANDROJEN BLOKAJI TEDAVİSİNİN HEMATOLOJİK,
BİYOKİMYASAL ve KEMİK DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Erhan DEMİRELLİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2011



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ ve İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİNDE MAKSİMAL
ANDROJEN BLOKAJI TEDAVİSİNİN HEMATOLOJİK,
BİYOKİMYASAL ve KEMİK DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Erhan DEMİRELLİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Sadettin KÜPELİ

ANKARA 2011

TEŞEKKÜR

Üroloji uzmanlık eğitimim sürecinde katkılarından dolayı değerli hocalarım; Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Orhan Göğüş'e, Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sadettin Küpeli'ye, Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan Haliloğlu'na, bir dönem Anabilim Dalımızda Öğretim Üyesi olarak çalışmış olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Gülpınar'a, Üroloji asistanları Dr. Mehmet Giray Sönmez ve Dr. Mehmet Salih Boğa'ya, hem eğitim sürecim hem de tezimin çalışma döneminde yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen eşim Gülsüm Demirelli, biricik kızım Begüm Demirelli ve aileme, asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım tüm Ufuk Üniversitesi doktorları ve personeline en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr.Erhan DEMİRELLİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER	4
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	5
RESİMLER DİZİNİ.....	6
TABLolar DİZİNİ.....	7
GRAFİKLER DİZİNİ.....	8
KISALTMALAR.....	9
ÖZET.....	11
ABSTRACT.....	12
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	15
3. MATERYAL-METOD.....	38
4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	42
5. BULGULAR.....	44
6. TARTIŞMA.....	56
7. SONUÇLAR.....	63
8. KAYNAKLAR.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1: Prostatın komşulukları.....	16
Şekil 2.2: Prostatın arterleri.....	18
Şekil 2.3: Prostatın venöz drenajı.....	19
Şekil 2.4: Prostatın innervasyonu.....	20

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Resim 3.1: Roche Diagnostics COBAS INTEGRA 400.....	40
Resim 3.2: Roche Diagnostics Elecsys 2010.....	41
Resim 3.3: Lunar DPX.....	42
Resim 3.4: Tedavi öncesi ve sonrasındaki KMD DEXA ölçüm rapor örnekleri....	43

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1: 2002 TNM Sisteminin Evre Gruplandırması.....	22
Tablo 2.2: Prostat Kanseri Tedavi Seçimi Kriterleri.....	23
Tablo 2.3: Prostat Kanserinde Risk Sınıflaması.....	23
Tablo 2.4: Hormon Tedavisinde Kullanılan Ajanlar.....	32
Tablo 2.5: Metabolik Sendrom tanı kriterleri.....	35
Tablo 3.1: Prostat Kanseri hastalarımızın tedavi şekillerine göre dağılımı.....	38
Tablo 3.2: Çalışmaya dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri ve sonlanım noktaları.....	39
Tablo 5.1: Gleason Grade Dağılımı.....	44
Tablo 5.2: AKŞ Değişimi.....	49
Tablo 5.3: T-Skoru Değişimi.....	55

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 5.1: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki hemoglobin değerleri.....	45
Grafik 5.2: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki hematokrit değerleri.....	46
Grafik 5.3: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki trombosit sayıları.....	47
Grafik 5.4: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki Açlık Kan Şekeri değerleri.....	48
Grafik 5.5: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki Total Kolesterol değerleri.....	50
Grafik 5.6: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki Trigliserid değerleri.....	51
Grafik 5.7: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki LDL değerleri.....	52
Grafik 5.8: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki HDL değerleri.....	53
Grafik 5.9: Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki KMD değerleri.....	54

KISALTMALAR

PCa: Prostat Kanseri

DES: Dietilsitilbesterol

LH: Lüteinize Edici Hormon

FSH: Folikül Uyarıcı(Sttümülan) Hormon

LHRH: Lüteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

Plt: Trombosit

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

DM: Diyabetes Mellitus

T.Kol: Total Kolesterol

TG: Trigliserid

LDL: Düşük molekül ağırlıklı Lipoprotein

HDL: Yüksek molekül ağırlıklı Lipoprotein

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

PSA: Prostat Spersifik Antijen

SPSA: Serbest Prostat Spersifik Antijen

TA: Tanı Anında(Tedavi Öncesi)

AAT: Androjen Ablasyon Tedavisi

DHT: Dihidro Testosteron

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

MAB: Maksimal Androjen Blokajı

KHE: Kan Hücresel Elemanları(Eritrosit sayısı, Hb değeri, Htc değeri, plt sayısı vb.)

AJCC: American Joint Committee on Cancer

UICC: International Union Against Cancer

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy

IMPT: Intensity Modulated Proton Therapy

EAU: European Association of Urology

TUR: Transüretral Rezeksiyon

FDA: Food and Drug Administration

ÖZET

LOKAL İLERİ ve İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİNDE MAKSİMAL ANDROJEN BLOKAJI TEDAVİSİNİN HEMATOLOJİK, BİYOKİMYASAL ve KEMİK DENSİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Lokal ileri ve ileri evre prostat kanserli hastalarda Maksimal Androjen Blokajı (MAB) tedavisinin hemoglobin (Hb) değeri, trombosit sayısı gibi Kan Hücresele Elemanları(KHE) ile ilgili parametreler, açlık kan şekeri (AKŞ), serum lipit düzeyleri ve kemik mineral dansitesi(KMD) üzerinde yaptığı değişiklikleri belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalında prostat kanseri tanısı konan ve LHRH analogu ve androjen reseptör blokörü kullanılarak MAB tedavisi uygulanan lokal ileri ve ileri evre prostat kanserli hastalarının tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 1. yılı sonundaki Hb değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, AKŞ, total kolesterol değeri(T.Kol), trigliserid(TG) değeri, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) değeri, düşük dansiteli lipoprotein(LDL) değeri ve KMD değerleri kaydedildi. Olguların başlangıç ve bitiş sürecindeki sonuçları karşılaştırmalı olarak yorumlandı.

Sonuç: MAB tedavisinin 1. yılında Hb değeri ve KMD değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Ancak trombosit sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Buna karşın T.Kol, TG, LDL, HDL ve AKŞ değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi. Hb değerinde anlamlı düşüş olmasına rağmen hastalarımızda anemi semptomları gelişmedi. Tedavi öncesi AKŞ değerleri, Metabolik Sendrom Tanı Kriteri olan 110 mg/dl'nin altında ölçülen 37 hastanın 14'ünde(%37,8) tedavi ile AKŞ değeri 110 mg/dl'nin üzerine çıkmıştır. Ayrıca T skoru değerlendirmesinde hastalarımızın 4 tanesinde osteoporoz geliştiği saptanmıştır. Osteoporoz gelişen hastaların tümünün T skoru tedavi öncesinde osteopenik düzeyde idi. Hiçbir hastamızda kemik kırığı oluşmadı.

Tartışma: Çalışmamızda AKŞ değişiminin Metabolik Sendrom Riskine katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. KMD' deki düşüş başlangıçta osteopenik olan hastalarda daha fazladır. Kemik kırığı oluşmama ve anemi semptomlarının gelişmeme nedeni ise çalışmamızın MAB tedavisinin erken verilerinin değerlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Maksimal Androjen Blokajı, Kan Hücresele Elemanları, Kemik Mineral Dansitesi, Lipit Profili, Açlık Kan şekeri

ABSTRACT

EFFECT OF MAXIMAL ANDROGEN BLOCKADE THERAPY ON HEMATOLOGICAL, BIOCHEMICAL AND BONE DENSITY IN LOCALLY ADVANCED AND ADVANCED PROSTATE CANCER

Objective: We aimed to investigate the effect of maximal androgen blockade therapy on cellular blood components such as hemoglobin value and trombocyte count, fasting blood glucose, serum lipid values and bone mineral density in locally advanced and advanced prostate cancer.

Method: Hemoglobin values, hematocrit values, trombocyte count, fasting blood glucose, total cholesterol values, triglyceride values, high density lipoprotein values, low density lipoprotein values and bone mineral density values of patients who were diagnosed at Ufuk University Medical Faculty Dr. Rıdvan Ege Hospital Urology Department with the diagnosis of locally advanced or advanced prostate cancer and treated with maximal adrogen blockade by means of LHRH analogue and androgen receptor blocker were recorded before treatment and 1 year after treatment initiation. Comparison of values before and after treatment were performed.

Results: 1 year after MAB therapy a statistical significant decrease was recorded in Hb value and BMD, however the decrease in thrombocyte count was not statistically significant. T. Chol, TG, LDL, HDL and FBG values showed a statistical significant increase. Despite significant decrease in Hb value, none of our patient developed anemia symptoms. 14 of 37 patients' whose FBG levels were under 110 mg/dl value before treatment raised over 110 mg/dl which is a diagnostic criteria for Metabolic Syndrome after treatment. Besides T score evaluation revealed newly developed osteoporosis in 4 patients. All of the patients developing osteoporosis had osteopenic T score values before treatment. None of our patients suffered bone fracture.

Conclusion: Our study points to the contribution of FBG changings to Metabolic Syndrome risk. Decrease in BMD is higher in previously osteopenic patients. The lack of bone fracture and anemia symptoms can be considered as a result of evaluation of early data about MAB therapy.

Key Words: Prostate cancer, Maximal Androgen Blockade, Cellular Blood Components, Lipid Profile, Bone Mineral Dansitometry, Fasting Blood Glucose

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri (PCa) ABD'de erkekler arasında tanısı konan en sık kanserdir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır. Ülkemizde ise genel kanser insidansı içinde 5. sırada yer almaktadır. Prostat kanserinin tüm evreleri için en uygun tedavi seçimi konusu halen çok tartışmalıdır. Lokalize hastalıkta tedavi seçenekleri, içinde radikal prostatektomi ilk sırayı almak üzere, radyoterapi ve gözlemdir. Bununla birlikte lokalize hastalıkta brakiterapi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi (HIFU) ümit vadeden tedavi seçenekleri arasındadır. Lokal ileri evre PCa tedavisindeki ana amaç tümörün eliminasyonu, progresif hastalığı önlemek, sağ kalım süresini arttırmak ve yaşam kalitesini korumaktır. Lokal ileri evrede radyoterapi ile beraber hormon tedavisi uygulanır. Lokal ileri evre PCa vakalarında, özellikle ileri yaşta ve komorbiditesi olan seçilmiş hastalarda, doğrudan hormonal tedaviye başlamak pek çok merkezde uygulanan bir yöntemdir. Metastatik hastalıkta cerrahi veya medikal androjen ablasyon tedavisi ilk seçenekken hormon dirençli hastalıkta kemoterapi ve immünoterapi uygulanan yada deneysel tedavi şekilleri arasındadır(1-3).

Prostat dokusu ve androjenler arasındaki ilişki 18. yüzyıldan beri bilinmektedir. PCa'de androjen ablasyonu ile düzelme, 1941'de Huggins'in çalışması ile ilan edilmiştir(3). Lokal ileri evre ve metastatik PCa vakalarında cerrahi kastrasyon tedavisi ilk kullanıma giren androjen ablasyon tedavisi yöntemidir. 1950'li yıllarda, dietilstilbestrol (DES) başta olmak üzere, çeşitli östrojen preparatları cerrahi kastrasyona alternatif olarak kullanılmıştır. Bilateral adrenaektomi, hipofizektomi gibi alternatif deneysel tedavilerin de tarihte PCa üzerindeki etkisi araştırılmıştır(3,4). 1970'lerde luteinize edici hormon-salgılatıcı hormonun (LHRH) izolasyonu PCa tedavisindeki önemli gelişmelerin önünü açmıştır(5). Sentetik LHRH analoglarının (agonistlerinin) geliştirilmesiyle ve uzun etkili depo formlarının üretilmesiyle PCa tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. LHRH antagonistlerinin geliştirilmesiyle PCa tedavisinde etkin bir adım daha atılmıştır.

LHRH agonisti ajanlar goserelin, löprolid ve triptorelin olup hipofizdeki LHRH reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bu bağlanma sonucunda hipofizdeki LHRH reseptörleri sürekli uyarılarak LHRH'nın bifazik salınımını bozulur ve reseptör duyarsızlaşması oluşur. Bunun sonucunda da luteinize edici hormonun(LH) ve testosteron düzeyinde düşme olur. LHRH agonistleri ile tedavide ilk 10-20 günde LH ve testosteron düzeyinde bir artış görülür.

Alevlenme(Flare) fenomeni denilen bu durum yaklaşık 3 haftalık androjen reseptör blokörü tedavisi ile kontrol altına alınır(3,5). LHRH agonistleri ile varılmak istenen sonuç hipogonadizmdir. LHRH analogları serum testosteron düzeyinde %95, serum östrojen düzeyinde ise %80 oranında azalmaya neden olur(6).

LHRH agonistlerinin yol açtığı bu gonadal steroid eksikliği sonucunda bir takım yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkiler arasında libido kaybı, kilo alma, flushing, jinekomasti, kas kitlesi kaybı, kognitif fonksiyon kaybı, anemi, kemik dansite kaybı, metabolik sendrom riski artışına bağlı olarak diyabetes mellitus gelişimi, kan lipid bozuklukları ve koroner arter hastalığı(KAH) riski artışıdır(7).

Tüm bu yan etkiler hem hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırır hem de tedavi maliyetlerini yükseltirler. PCa hastaları takipte hastalıklarının nüks ve progresyonu açısından değerlendirilirken, yan etkiler açısından da gözlemlenmeli ve bu yan etkilerden korunmak için tedbirler alınmalıdır.

Çalışmamızda Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda prostat kanseri tanısı konan ve LHRH analogu ve androjen reseptör blokörü kombinasyonu ile Maksimal Androjen Blokajı(MAB) tedavisi uygulanan lokal ileri ve ileri evre prostat kanseri hastaları incelenmiştir. Tüm hastaların tedaviye başlamadan önceki ve tedavinin 1. yılı sonundaki hemoglobin değeri, hematokrit değeri, trombosit sayısı, açlık kan şekeri değeri, total kolesterol değeri, trigliserid değeri, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) değeri, düşük dansiteli lipoprotein(LDL) değeri, prostat spesifik antijen(PSA) ve serbest prostat spesifik antijen(sPSA) değerleri, total testosteron ve serbest testosteron değerleri, L1-L4 vertebra kemik mineral dansitesi(KMD) değerleri ve T skorları kaydedilmiştir. 1 yıllık tedavi sonucunda ortaya çıkan hematolojik, biyokimyasal ve kemik dansitesi değişiklikleri kaydedilmiş ve PCa olgularında MAB tedavisine bağlı gelişen yan etkiler ortaya konmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PROSTAT BEZİ

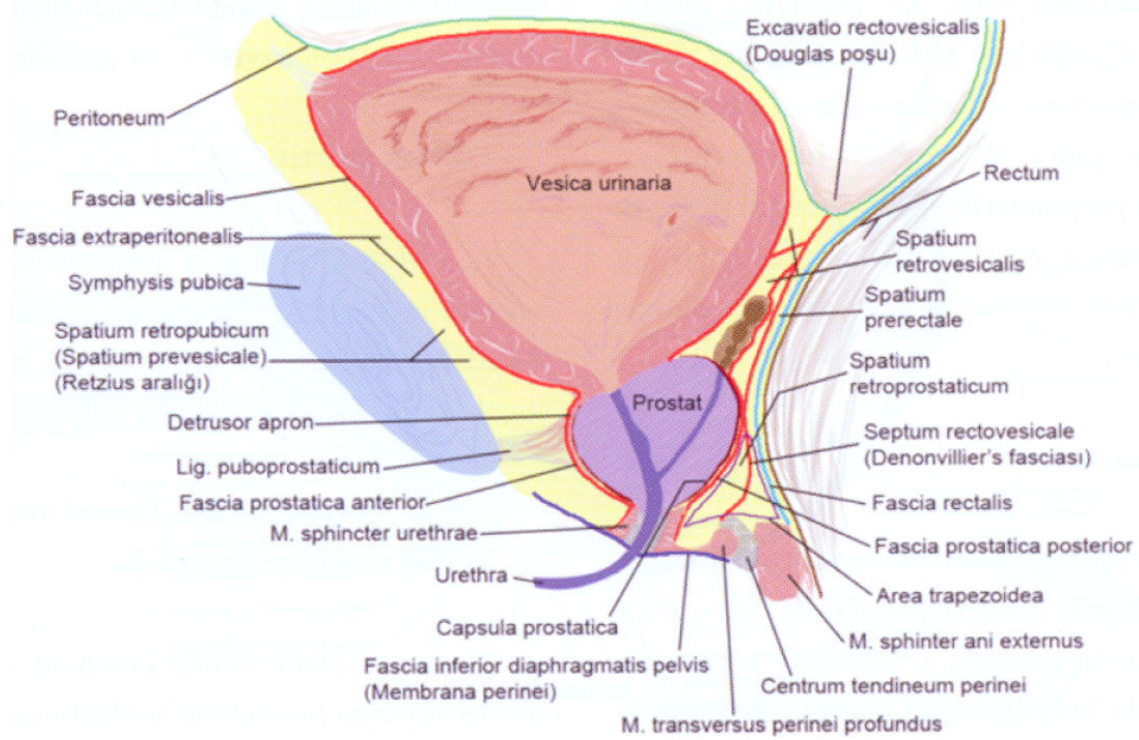
2.1.1. Embriyoloji: Prostat mezonefrik kanal girişinin hem yukarı hem de aşağısındaki üretral epitel tomurcuklarından gelişir. Bu basit tübüler oluşumlar 11. haftanın sonunda 5 ayrı grup halinde gelişmeye başlar ve 16. haftada gelişme tamamlanır. Daha sonra bu tübüler oluşumlar dallanır ve ürogenital sinüsün etrafında farklılaşan mezenkimal hücrelerle karışan karmaşık bir kanal sistemiyle sonuçlanır. Bu mezenkimal hücreler 16. haftada tübüller çevresinde gelişmeye başlar ve periferde daha da yoğunlaşarak prostatik kapsülü oluşturur. 22. haftada müköler stromanın oldukça geliştiği görülür ve doğuma kadar gelişmesini sürdürür(8).

Bu beş grup epitel tomurcuğundan nihayet anterior, posterior, median ve iki lateral lop olmak üzere 5 lop gelişmeye başlar. Başlangıçta bu loplara birbirlerinden oldukça ayrı olmasına karşın daha sonra aralarında herhangi bir bölücü septum olmaksızın birleşirler. Her bir lobun tübülleri iç içe girmez, yalnızca yan yana dururlar (1).

Anterior lobun tübülleri diğer loblarınki ile aynı anda gelişmeye başlar. Erken evrelerde anterior lop tübülleri genişlemiş olmalarına ve birden fazla dallanma göstermesine karşın yavaş yavaş küçülür ve dallanmalarının çoğunu kaybederler. Kontrakte olmayı sürdürürler ve bu nedenle doğumda artık lümenleri görünmez, ufak sert embriyonik epitelyal oluşumlar şeklinde görülürler. Posterior lop daha az sayıda ancak yaygın ve daha geniş dallanmalar gösteren tübüllere sahiptir. Bu tübüller büyüdükçe gelişmekte olan median ve lateral loplara posterioruna yayılır ve prostatın rektumdan hissedilen posterior yüzeyini oluştururlar(1,8).

2.1.2. Anatomi-Komşuluklar: Prostat mesanenin hemen alt bölümünde bulunan fibromusköler ve glandöler yapıda bir organdır(8). Normal prostat yaklaşık 18 gr ağırlığında ve 4x3x2 cm boyutlarında olup prostatik üretrayı içermektedir. Ovoid bir yapı göstermekle beraber anterior, posterior ve lateral yüzler, aşağıya doğru daralan bir apeks ve yukarıda mesane ile devamlılık gösteren düz bir tabana sahiptir. Kollajen, elastin ve düz kastan oluşan bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülün posterior yüzünde düz kastan mikroskobik uzanımlar Denonvillier fasyası ile birleşim gösterirler. Anterior ve anterolateral yüzde ise kapsül endopelvik fasyanın visseral uzanımı ile devamlılık gösterir. Apekte puboprostatik ligamanlar ile prostat pubik kemiğe fikse olur. Lateralde levator ani kasının pubokoksigeal bölümü ile çevrelenir ve üzerindeki endopelvik fasya ile doğrudan ilişkilidir. Parietal ve

visseral endopelvik fasiyanın birleşim düzeyinin altında pelvik fasiya ile prostat kapsülü ayrılır ve aralarındaki boşlukta yağ/bağ doku ile birlikte dorsal ven kompleksinin lateral parçası yer alır. Kavernoza sinirler prostatın posterolateralinde pariyetal pelvik fasiya (lateral prostatik fasiya) içinde ilerler. Prostatın apeksi üretral sfinkter ile devamlılık gösterir. Mesaneye komşu kısmında sirküler ve longitudinal kaslar prostatik üretraya doğru uzanarak preprostatik sfinkteri oluşturur(1). Prostatın komşulukları şekil 2.1’de gösterilmektedir.



Şekil 2.1- Prostatın komşulukları

2.1.3. İç yapı: Prostat yaklaşık % 70 glandüler elemanlar ve %30 fibromusküler stromadan oluşur. Stroma, kapsülün devamı şeklinde olup kollajen ve düz kastan zengindir. Prostatın glandüler bölümünü çevreleyerek ejakulasyon esnasında kasılmak suretiyle prostatik sekresyonların üretraya geçişini sağlar.

Üretra prostatın uzunluğu boyunca yerleşir ve anterior yüze daha yakındır. Prostatik kanallara da uzanabilen değişici epitel ile kaplıdır. Ürotelyum içte longitudinal ve dışta sirküler düz kas lifleri ile çevrilidir. Üretral tomurcuk posteriorda orta hattın içeriye uzanıp prostatik üretra boyunca ilerleyerek sifinkter düzeyinde kaybolur. Tomurcuğun her iki yanında bütün glandüler elemanların drene olduğu çentikler oluşur (prostatik sinüsler) bu orta noktada üretra yaklaşık 35 derece anteriora döner bu açı 0-90 derece arasında değişebilir. Bu açı ile prostatik üretra fonksiyonel ve anatomik farklılıklar gösteren proksimal (preprostatik) ve distal segmentlere ayrılır. Üretral açının arkasında bütün majör glandüler elemanlar prostatik üretraya açılır. Üretral tomurcuk genişleyerek posterior duvardan verumontanum olarak uzanır. Prostatik utrikulusun orifisi verumontanumun apeksinde bulunur ve sistoskopi esnasında görülebilir. Utrikulus müllerin kanal artığıdır. Utrikulus orifisinin her iki yanında ejakulator kanallara ait iki küçük açıklık bulunabilir.

Prostat bezleri nisbeten basit dallanmalara sahip tübüloalveolar bezlerdir ve kuboidal ya da kolumnar epitel ile döşelidir. Sekretuar hücreler arasında saçılmış fonksiyonu bilinmeyen nöroendokrin hücreler mevcuttur. Her asinüste epitelyal hücrelerin altında, sekretuar epitelin kök hücreleri olarak kabul edilen bazal hücreler yer alır.

Preprostatik ve prostatik üretrayı ayıran açıda transizyonel zon duktusları ortaya çıkar ve preprostatik sifinkterin altından geçerek lateral ve posterior yüzlere ulaşır. Transizyonel zon benign prostat hipertrofinin sıklıkla köken aldığı kesimdir. Prostat adenokarsinomlarının % 20'sinin de buradan geliştiği bilinmektedir.

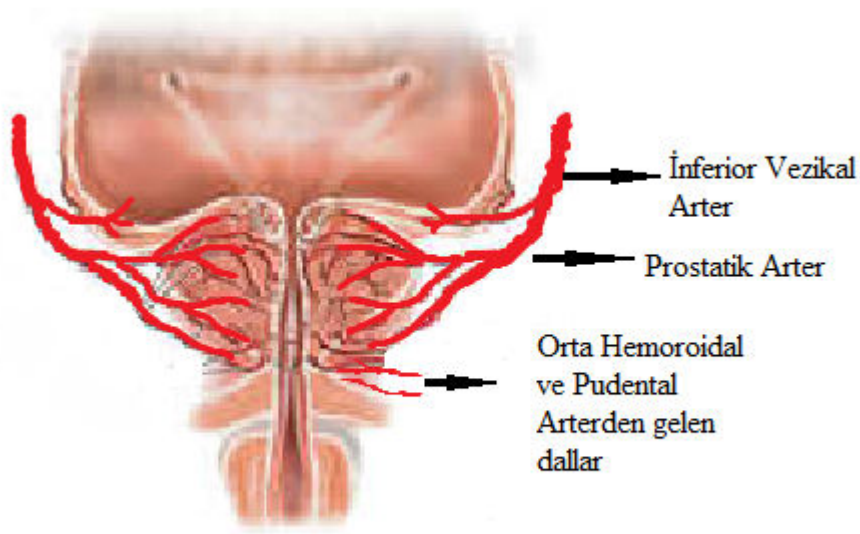
Santral zonun duktusları ejakulator kanal açıklıklarının çevresinden başlar. Bu zon prostatın glandüler dokusunun % 25'ini içerir. Buradaki glandlar yapısal ve immünohistokimyasal olarak diğerlerinden farklılık gösterir ve bu nedenle Wolfian kökenli oldukları düşünülmektedir. Kanserlerin sadece %1 - %5 kadarı santral zondan kaynaklanır.

Periferik zon prostatik glandüler dokunun en büyük kısmını içerir (%70) ve bezin posterior ve lateral bölümlerini oluşturur. Duktusları prostatik üretranın uzunluğu boyunca prostatik sinüse drene olur. Prostat kanserlerinin % 70'i periferik zon kökenlidir. Ayrıca kronik prostatitin en çok etkilediği zon da burasıdır.

Klinik olarak prostat rektal muayene ile palpe edilebilen santral sulkusla birbirinden ayrılan iki lateral lob ve bir orta lobtan oluşur(1).

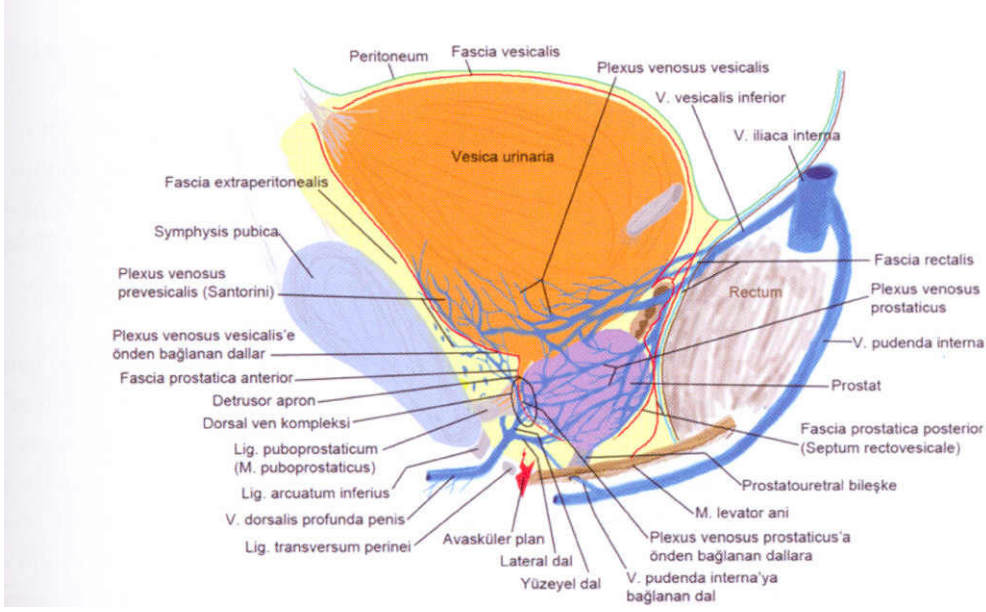
2.1.4. Prostatın Vasküler Yapısı

2.1.4.1. Arterleri: Prostatın beslenmesi temel olarak hipogastrik arterin bir dalı olan inferior vezikal arter tarafından sağlanır. Vezikal arter alt üreter ve vezikula seminalislere dallar verdikten sonra prostat girer. Prostata girdikten sonra santral ve periferik olmak üzere iki dala ayrılır. Santral dal üretral duvar ve periüretral bezleri besler. Periferik dal ise prostatın büyük bölümünün beslenmesinden sorumludur. Bununla beraber internal pudental arter ve orta hemoroidal arter de prostatın beslenmesine yardımcı olan diğer arterlerdir(9). Prostatın arterleri şekil 2.2’de gösterilmektedir.



Şekil 2.2- Prostatın arterleri

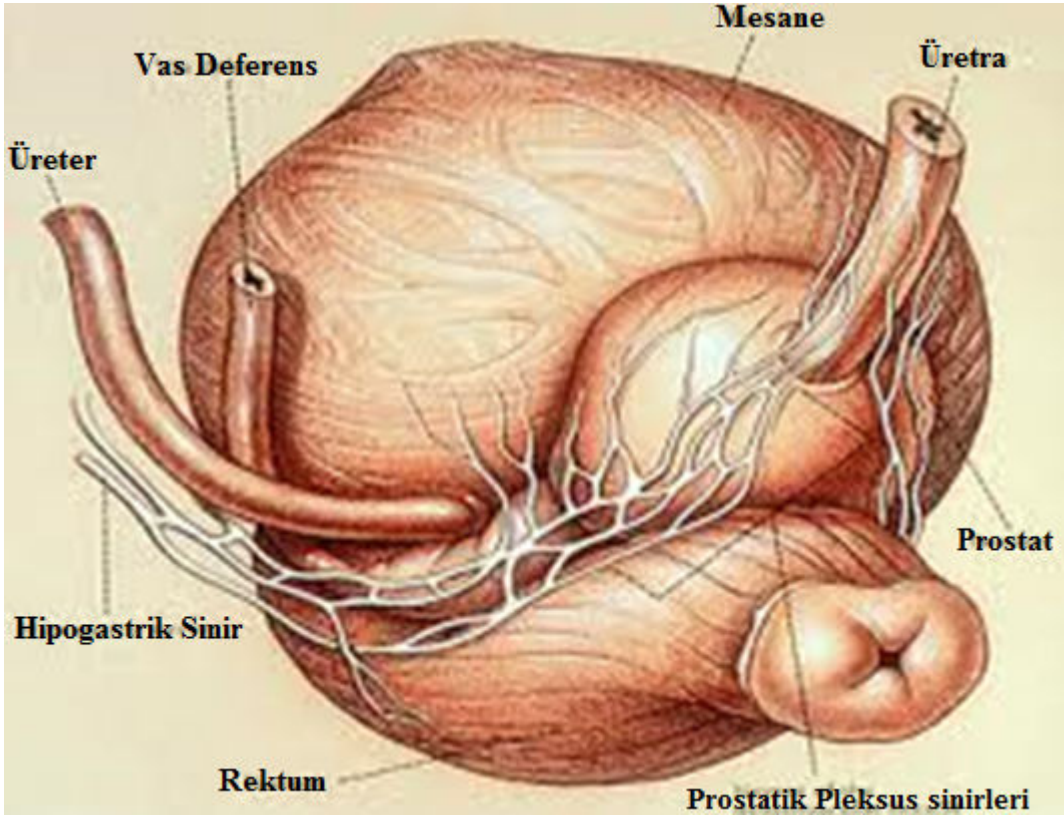
2.1.4.2. Venleri: Ana olarak arterlere eşlik eden venler ağırlıkta olmak üzere zengin bir venöz drenajı vardır. Bu venler prostatın kapsülü üzerinde bir pleksus oluştururlar. Bu pleksus, presakral, prevertebral ve inferior hipogastrik pleksus ile bağlantılıdır. Prostatın bu venöz pleksusu derin dorsal ven ile birleşerek internal iliak vene drene olur(9).Prostatın venöz drenajı şekil 2.3’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3- Prostatın venöz drenajı

2.1.4.3. Lenfatikleri: Prostatın primer lenfatik akımı, obturator lenf nodlarından internal ve eksternal iliak lenf nodlarına doğrudur. Buradan da ana iliak lenf nodları ile birleşerek preaortik lenf nodlarına drene olur(9).

2.1.4.4. Sinirleri: Prostatın sinirleri inferior hipogastrik pleksustan gelmektedir. Prostat, hem sempatik hem de parasempatik liflerden zengindir(9). Prostatın innervasyonu şekil 2.4'de gösterilmiştir.



Şekil 2.4- Prostatın innervasyonu

2.2 PROSTAT KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri Amerika'da en sık görülen ikinci cilt kanseri dışı kanserdir. Her yıl ortalama 200.000 yeni prostat kanseri tanısı konmaktadır. Amerika'da 2008 yılında ortalama 28.000 kişinin prostat kanseri nedeniyle ölmesi beklenmektedir(10). Avrupa'da ise prostat kanseri erkek malignitelerinin yüzde 11'ini, erkek ölümlerinin ise yüzde 9'unu oluşturmaktadır(11).

Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk ve tek çalışma İzmir ilinde yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri tüm kanserler arasında 5. sırayı almaktadır. İlk dört sırayı sırasıyla akciğer kanseri, mesane kanseri, malign melanom dışı deri kanserleri ve larinx kanseri almaktadır. Prostat kanseri insidansı ülkemizde 1995-1996 yılları arasında yüz binde 9,1 olarak bulunmuştur. Yaş ilerledikçe görülme oranı artmaktadır(2).

2.2.2. Etyoloji

Prostat kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat bazı önemli faktörler dikkati çekmektedir. Bunlar yaş, genetik yatkınlık, ırk, hormonal etkiler, diyet, çevresel faktörlerdir. 1. dereceden 2 ya da 3 akrabasında prostat kanseri tanısı olması prostat kanserine yakalanma açısından 5-11 misli artışa sebep iken bir tek akrabada prostat kanseri olmasında risk 2 kat artar. 5-alfa redüktaz enzim eksikliği olan psödohermafroditlerde prostat kanserine rastlanmaz. Diyetle yüksek yağ tüketimi hem invitro hem de invivo olarak prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu artırır(11,12).

2.2.3. Evreleme

Prostat kanseri evrelemesinin 2 amacından biri prognozu öngörmek, diğeri ise tahmin edilen hastalık yaygınlığına(evre) göre uygun tedavi seçeneğini belirlemektir. Hastalığın yaygınlığını belirlemede parmakla rektal muayene, serum tümör belirteçleri, radyolojik görüntüleme ve pelvik lenfadenektomi kullanılır(13).

Günümüzde American Joint Committee on Cancer(AJCC) ve International Union Against Cancer(UICC)'in oluşturduğu TNM evrelendirme sistemi (Tablo 2.1) yaygın olarak kullanılmaktadır(10).

Tablo 2.1- 2002 TNM Sisteminin Evre Gruplandırması

Evre	T	N	M	Derece
Evre I	T1a	N0	M0	G1
Evre II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1b	N0	M0	Herhangi bir G
	T1c	N0	M0	Herhangi bir G
	T1	N0	M0	Herhangi bir G
	T2	N0	M0	Herhangi bir G
Evre III	T3	N0	M0	Herhangi bir G
Evre IV	T4	N0	M0	Herhangi bir G
	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir G
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	Herhangi bir G

T: tümör, N: lenf nodu, M: metastaz G: tümörün derecesi, G1: iyi diferansiye, G2: orta diferansiye, G3-4: kötü diferansiye

2.2.4. Tedavi

Prostat kanseri ölümcül bir kanser olmasına rağmen hastaların bazıları gerek tümörlerinin özellikleri, gerekse genel durumları ve yaşları nedeniyle prostat kanserinden ölmezler. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaşam boyu prostat kanserine yakalanma riskinin %16, prostat kanserinden ölüm riskinin %3,6 olması bu durumun bir kanıtıdır. Tedavi şekline karar verebilmek için hastaya ait ve hastanın tümörüne ait faktörler değerlendirilmelidir (Tablo 2.2). Hastaya ait faktörler olarak; hastanın yaşı, beklenen yaşam süresi, komorbid hastalıkları değerlendirilir. Hastanın tümörüne ait faktörlerin değerlendirilmesindeki temel amaç tümörün rekürens ve progresyon riskini ortaya koymaktır. Bu amaçla klinik evre, gleason skoru ve serum PSA değeri ile oluşturulan risk sınıflamaları kullanılır. Bu sınıflamaya göre hastalık düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve çok yüksek riskli olmak üzere 4 gruba ayrılır. (Tablo 2.3) (14).

Tablo 2.2- Prostat Kanseri Tedavi Seçimi Kriterleri

Tümöre Bağlı Faktörler	Hastaya Bağlı Faktörler
Tümörün evresi	Yaş
Gleason Grade	İrk
PSA düzeyi	Sosyo-ekonomik durum
Tümörün rektal tuşe bulgusu	Eğitim düzeyi
Tümörün volümü	Hasta psikolojisi
Biyopside pozitif core sayısı ve yüzdesi	Komorbid hastalıkları

Tablo 2.3- Prostat Kanserinde Risk Sınıflaması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Çok Yüksek Risk
Klinik Evre T1a-T2a	Klinik Evre T2b-2c	Klinik Evre T3a-3b	Klinik T3c-T4 veya N(+)
Gleason Skoru 2-6	Gleason Skoru 7	Gleason Skoru 8-10	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	

Bu aşamadan sonra tedavi seçimi; hastalığın evrelerine göre tedavi seçeneklerinin mevcut avantaj ve dezavantajları tek tek değerlendirilerek, hasta ile birlikte yapılmalıdır(14).

Prostat kanseri tedavisinin belirlenmesinde ana etken hastalığın klinik evresidir. Klinik olarak organa lokalize prostat kanserinde tedavi seçenekleri aktif izlem, radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapidir(11).

Aktif izlem tedavisinin ana dayanağı, küratif tedavi şansını kaybetmeden, tedavinin olası komplikasyonlarını geciktirmek ve yaşam kalitesini arttırmak amacıyla, hastaları yakından

izleyerek tedavinin ertelenmesidir(15). İzlem tedavisi evre T1a hastalarda, tümör hacmi düşük olan, gleason skoru 6'dan küçük olan ve gleason 4 paterni olmayan, PSA değeri 8 ng/ml' den az olan hastalarda uygulanabilir. İzlem tedavisi alan hastalarda rutin bir protokol yoktur. Son çalışmalar ışığında bu hastalara ilk iki sene üç ayda bir kez parmakla rektal muayene yapılması, PSA ölçümü yapılması, 2 yıldan sonra bu muayene ve ölçümün 6 ayda bir yapılması önerilir. Ayrıca hastalara takibin 1. yılında en az 12 kadran transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılması ve biyopsinin 3 yılda bir tekrar edilmesi önerilir. Biyopsi yapılmayan yıllarda transrektal ultrasonografi ile prostat kontrolü önerilmektedir(11).

Organa lokalize prostat kanserinde bir diğer tedavi yaklaşımı beklenen yaşam süresi 10 yıldan fazla olan hastalar için radikal prostatektomidir. Radikal prostatektomide amaç kanserli doku bırakmamaktır. Bu nedenle bütün prostat dokusu, periprostatik adipöz doku, vezikula seminalisler, ejakülatör kanallar ve pelvik lenf nodüllerinin çıkarılması gerekmektedir. Radikal prostatektomi perineal, retropubik ve laparoskopik olarak uygulanabilir. Radikal prostatektomi komplikasyonları erken ve geç komplikasyonlar olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Erken komplikasyonlar ciddi kanama(%1-11,5), rektal yaralanma(%0-5,4), derin ven trombozu(%0-8,3), pulmoner emboli(%0,8-7,7) ve lenfösel oluşumu(%1-3) olarak sayılabilir. Geç komplikasyonlar ise inkontinans(%5-20), erektil disfonksiyon ve anastomoz darlığıdır(11).

Prostat kanserinde eksternal radyoterapi tedavisi 50 yılı aşkın bir süredir uygulanmaktadır ve gelişen teknoloji ile birlikte çeşitlilik kazanmıştır. Eksternal radyoterapi; konvansiyonel, 3 boyutlu konformal, doz yoğunluğu ayarlanmış radyoterapi(Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT), nötron ve proton tedavileri, doz yoğunluğu ayarlanmış proton tedavisi(Intensity Modulated Proton Therapy-IMPT) şeklinde uygulanabilir(11).

Brakiterapi radyoaktif kaynakların tedavi amaçlı tümörün içine veya yakınına yerleştirilmesidir. Çeşitli radyoizotoplarla geçici veya kalıcı intertisyel implant olarak iki şekilde yapılır. Geçici implantasyonda radyoizotop olarak sıklıkla iridyum 192 kullanılır. Kalıcı implant olarak ise günümüzde en sık iyod 125 ve paladyum 103 tercih edilmektedir(11).

Lokal yayılmış prostat kanseri, prostat kapsülünü aşmış ancak metastaz yapmamış tümörleri tanımlamak için kullanılır(T3-T4, N0, M0). Bu grup hastalar hem teşhis hem de tedavi açısından en çok tartışılan hasta grubudur. Eldeki tüm görüntüleme yöntemlerine rağmen

klirik T2 olan tümörlerin %43-75'inin aslında T3, klinik T3 olan tümörlerin ise %17-30'unun aslında T2 olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden bu grup hastalarda en uygun tedavi seçeneği de net değildir. Radikal prostatektomi bu hasta grubunda sınırlı bir yere sahiptir. Özellikle genç ve yaşam beklentisi uzun olan hastalara uygulanabilir. Bu hastalardan PSA<10 ng/ml ve gleason skoru 6 ve daha küçük hastalarda kür şansı yakalanabilir. European Association of Urology(EAU) klavuzlarına göre radikal prostatektomi bu grupta T3a ve yaşam beklentisi 10 yıldan uzun hastalara önerilmektedir. Ayrıca bu grupta radikal prostatektominin bir diğer kullanım alanı da radyoterapi sonrasında lokal nüks görüldüğünde salvage(kurtarma) prostatektomisi olarak uygulanmasıdır. Günümüzde radyoterapi ve hormon tedavisi kombinasyonu iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir. Bu kombinasyon tedavisi neoadjuvan hormonal tedavi + eksternal radyoterapi, eksternal radyoterapi + adjuvan hormonal tedavi yada neoadjuvan hormonal tedavi + eksternal radyoterapi + adjuvan hormonal tedavi şeklinde uygulanabilir. Bu grupta özellikle ileri yaşta ve komorbid hastalıkları fazla olan hastalarda hormon tedavisi uygun bir seçenektir. Burada yüksek riskli grupta cerrahi yada medikal kastrasyon daha uygun bir seçenek olarak düşünülürken, düşük riskli grupta ise antiandrojen monoterapi(Bicalutamide 150 mg) uygulanabilir(11).

Metastatik prostat kanserlerinde ilk tedavi seçeneği hormonal tedavidir. Prostat kanseri hormona duyarlı ve duyarsız hücrelerden oluşan heterojen bir yapı sergiler. Metastatik prostat kanserinde hormonal tedavi uygulanan olguların % 40'ında metastazlarda gerileme, %40'ında stabilizasyon, geri kalan %20'sinde ise progresyon görülmektedir. Hormonal tedavi esnasında, tedaviye direnç gelişmesi veya hormona duyarsız hücrelerin proliferasyonuna bağlı olarak tedaviye cevap değişir. Metastatik prostat kanserinde ortalama 18-20 ay sonra hormonal tedaviye direnç geliştiği görülmektedir. Sitotoksik tedavi hormona dirençli prostat kanserlilere uygulanmaktadır. Hormonal tedavi esnasında serum testosteron seviyesinin kastrasyonla uyumlu olmasına rağmen, serum PSA seviyesinin birbirini takip eden üç ölçümde yükselmesi hormona dirençli prostat kanserinin tanımıdır. Sitotoksik tedavinin sonuçları umut kırıcıdır. Sitotoksik etkinin başarılı olamamasının nedenleri; prostat kanserinin büyüme hızının yavaşlığı, mitotik indeksin düşüklüğüdür. Palyatif tedaviler hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yöneliktir. Lokalize kemik ağrılarında lokal radyoterapi uygulanabilir. Obstrüktif üriner semptomlara neden olan metastatik prostat kanserli hastalarda öncelikle hormonal tedavi uygulanır, eğer semptomlar gerilemez yada ilerler ise minimal invaziv yöntem olarak transüretral rezeksiyon (TUR) yapılır(16).

2.2.4.1. Hormon Tedavisi

60 yıldan fazla bir süredir androjen ablasyonu prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Androjenik hormonların fizyolojisi Huggins ve arkadaşlarının çalışmaları sonucunda hipotalamus-hipofiz-gonad arasındaki ilişki ortaya konularak aydınlatılmıştır. Total testosteronun %95'i testisten, %5'i ise adrenal salgılanır. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan Luteinize Hormon Relasing Hormon(LHRH) ve Kortikotropin Relasing Faktor(CRF) ön hipofize etki ederek buradan Lüteinize Hormon(LH), Folikül Stimulan Hormon(FSH) ve Adrenokortikotrop Hormon(ACTH) salgılanmasını sağlarlar. LH uyarısı ile Leyding hücrelerinden testosteron salgılanır. Ayrıca adrenallerden salgılanan kortizol, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat ve dihidroepiandrosteron çeşitli enzimatik reaksiyonlar ile testosterona dönüşürler. Testosteronun büyük kısmı testosteron-östradiol bağlayan globuline (TeBG) daha az olarak da serum proteinleri ve albümine bağlı olarak taşınır(17). Ancak yaklaşık %3 kadarı serbest halde bulunur ve bu serbest testosteron pasif olarak prostat hücrelerinden içeri girerek 5-alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona(DHT) dönüşür. Androjenlerin hedef hücredeki etkileri androjen reseptörleri aracılığıyla olur. Steroid-androjen reseptör kompleksi belirli DNA bölgelerine bağlanarak transkripsiyonun başlamasına yol açar. Androjen reseptörü molekülünün bağlanma bölgesindeki mutasyonlar transkripsiyonu önleyebilir ve anti-hormon etkileri değiştirir. Androjenlerin, androjen reseptörlerine bağlanması anti-androjenler için hedeftir.

Prostat kanserinde androjen ablasyon tedavisi Huggins ve Hodges'in 1941 yılında Nobel ödülünü kazandıkları ilk çalışmadan beri kullanılmaktadır. Hormonal tedavi planlanırken tedavinin palyasyon amaçlı olduğu, tam iyileşmenin olmayacağı, yan etkilerin semptomların geçmesi yada progresyonun gecikmesi karşılığında kabul edilebilir olduğu bilinmelidir(18).

Prostat kanseri, meme kanseri gibi hormona duyarlı bir tümördür. Androjen duyarlıdır ve hormonal direnç gelişinceye kadar ortamdaki androjenlerin kaldırılması ile bu hastalığın kontrol altına alındığı tespit edilmiştir(17).

Hormonal tedavi, lokal radikal tedavi ile kür sağlanamayacak hastalar için ilk tedavi seçeneğidir. Hormon ablasyon tedavisine ilk başlandığında yaklaşık %80-90 olguda klinik ve biyokimyasal cevap alınır. Bu hastalarda hormona tedavi ile progresyonsuz sağ kalım süresi ortalama 12-33 aydır. Hormonal direnç geliştiğinde ise ortalama sağ kalım süresi 23-37

aydır(17).

Prostat Kanserinde Androjen Ablasyon Tedavisi Seçenekleri

Hormonal tedavi temel olarak 3 ayrı mekanizmaya müdahale ile yapılmaktadır.

- 1- Primer androjen üreten organların cerrahi olarak çıkartılması(Bilateral orşiektomi)
- 2- Hipotalamus-hipofiz-gonad aksını bozarak androjen üretiminin durdurulması (LHRH analog ve antogonistleri, östrojenler ve diğerleri)
- 3- Antagonistik etki ile androjenlerin reseptörlerine bağlanmasının engellenmesi (Antiandrojenler)

Bilateral Orşiektomi: Huggins ve arkadaşlarının 1941 yılında yaptığı çalışmalardan sonra bu yöntem prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Testosteronun hızlı bir şekilde kastre düzeylere indirilmesi gereken; metastaza bağlı şiddetli ağrı, spinal kompresyon riski olan hastalar, tedaviye uyumsuz hastalarda tedavi sürekliliğini sağlamak amacıyla kullanılır. En önemli avantajı serum testosteron düzeyini 24 saat içinde kastre düzeye indirmesidir. Bu nedenle ileri evre hastalıkta “Altın Standart” tedavi seçeneğidir. Hormonal tedavide amaç serum testosteron düzeyini mümkün olan en düşük düzeye çekmek ve prostat kanser hücrelerinin stimülasyonunu engellemektir. Kastrasyon sonrası serumda testosteron tümüyle yok olmamakta ancak çok düşük seviyelere inmektedir. Son zamanlarda kastre serum testosteron düzeyi tartışılmaya başlanmıştır. Kastre serum testosteron düzeyi 50 ng/ml'nin altında olarak kabul edilmesine rağmen orşiektomi sonrası bir çok hastada bu düzeyin 20 ng/ml olduğu gösterilmiştir(14,15,17).

LHRH Analogları: Shally ve arkadaşları 1971 yılında doğal LHRH'yı izole etmişlerdir. Daha sonrada bu dekapeptitin sentetik analogları izole edilmiş ve LHRH'dan çok daha etkin olduğu görülmüştür(17).

LHRH doğal olarak oluşan lineer dekapeptiddir. Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanır ve anterior hipofizden sistemik dolaşıma LH ve FSH salınmasına neden olur. LH testislerde leydig hücrelerini uyararak testosteron üretimine neden olur. LHRH analogları(busereline, gosereline, leuprolide, triptorelin asetat) luteinize hormon salınımının hipotalamik regülasyonunu bozarak kastrasyona neden olur. LHRH analoglarının hipofizde reseptörleri sürekli ve yüksek dozda uyarmaları "down regülasyona" neden olur. Sonuç olarak; LH sekresyonu inhibe olur ve leydig hücrelerinden testosteron üretimi durur(19).

Fakat down regülasyon öncesinde LHRH analogları testosteron seviyelerinde geçici yükselmelere neden olurlar. LHRH analogları ile tedavinin başlangıcında görülen bu testosteron artışı ilk 2-3 gün içinde başlar ve yaklaşık 7 gün sürer. Bu duruma “Alevlenme” ya da “Flare” fenomeni denir. Bu dönemde hastalarda kemik ağrısı artışı, akut alt üriner sistem obstrüksiyonu ve buna bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu, vertebral kemik kırıklarında artışa bağlı spinal kord kompresyonları ve artmış hiperkoagülasyona bağlı gelişen kardiyovasküler olaylar gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu yüzden LHRH agonistleri ile beraber tedaviye antiandrojen eklenmesi ve 2-4 hafta boyunca devam edilmesi gerekir(20-23).

LHRH Antagonistleri: LHRH antagonistlerinde doğal LHRH'dan farklı olarak dekapeptit yapısına 5 veya daha fazla aminoasit eklenmiştir. Dekapeptit yapısına farklı noktalardan eklenen aminoasitler reseptör bağlanması, serum proteazlarınca parçalanma ve gonadotropin salgılanmasını değiştirmektedir(24). LHRH analoglarının aksine LHRH antagonistleri hipofizde doğrudan LHRH reseptörlerine kompetatif olarak bağlanır ve ilk uygulanmalarını takip eden 8-24 saat içinde LH konsantrasyonlarını %51-84, FSH'yı %17-42 ve PSA'yı 2. haftada %43 oranında düşürürler. LHRH analogları ile tedavide ise testosteron 9-11. günlerde %39-73 azalmakta ve 2. haftada PSA seviyelerinde %5 düşme görülmektedir(25). LHRH antagonistleri ile LH, FSH ve testosteron düzeylerinde gözlenen hızlı düşmenin yanı sıra ayrıca “alevlenme fenomeni” de ortaya çıkmamaktadır. Tedavinin kesilmesini takiben hızla hipofiz-gonad fonksiyonun geri dönmesi de avantajları arasındadır. LHRH antagonistleri ile az da olsa histamin bağımlı ciddi ve hayatı tehdit edici alerjik yan etkilerin ortaya çıkabilmektedir. LHRH antagonistleri içinde Abarelix ve Degarelix diğer hormon tedavilerini alamayan ve cerrahi kastrasyonu reddeden metastatik prostat kanserli hastaların tedavisinde kullanılmak üzere FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Diğer bir LHRH antagonisti olan Cetorelix'le de spinal kord metastazı olan prostat kanserli hastaların nörolojik semptomlarında azalma ve mesane fonksiyonlarında düzelme rapor edilmiştir(26).

Östrojenler: Östrojenler, hipotalamusa negatif feed-back etki ile LHRH salınımının down-regülasyonu, androjen inaktivasyonu, leydig hücre fonksiyonlarının doğrudan baskılanması ve prostat epiteline doğrudan sitotoksikite gibi çeşitli mekanizmalarla medikal kastrasyon yaparlar(27). Östrojenlerle kastrasyon seviyesinde testosteron düzeyleri elde etmek için gerekli süre 3-9 hafta olup oluşan etki doz bağımlıdır(18). DES, oral alımı takiben, metabolizasyonu sırasında karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Ortaya çıkan metabolitlerin karaciğer (KC)'de pıhtılaşma faktörlerinin oluşumunu arttırmasına bağlı ciddi derin ven trombozu gibi tromboembolik ve kardiyovasküler yan etkiler ortaya

çıkılmaktadır(29). 1 mg DES uygulaması ile ortaya çıkan komplikasyonlar 3 ve 5 mg DES dozlarına kıyasla daha düşük oranda olmakla birlikte orşiektomiye kıyasla daha yüksek oranlardadır. LHRH analogları ve antiandrojenlerin kullanılmaya başlaması ve bahsedilen yan etkiler nedeniyle DES kullanımı gözden düşmüştür. Ancak, LHRH analoglarının istenmeyen yan etkilere sahip olması, kullanımlarının ciddi bir mali yük oluşturması, östrojen kullanımında kemik dansite kaybı ve kognitif fonksiyonlarda azalma gözlenmemesi, yapılan faz II çalışmalarda hormon refrakter prostat kanserinde DES ve DES-difosfat ile %86' lara varan PSA yanıtlarının alınması ve prostat kanseri gelişiminde rol oynayan yeni östrojen reseptör- β (ER- β)' nın keşfi günümüzde, östrojenlerin kullanımı tekrar gündeme gelmiştir(27,30).

Antiandrojenler: Oral olarak kullanılırlar. Kimyasal yapılarına göre steroidal [siproteron asetat (CPA), megestrol asetat (MA) ve medroksiprogesteron asetat (MPA)] ve non-steroidal (flutamid, nilutamid ve bikalutamid) olarak iki guruba ayrılırlar. Her iki guruptaki ilaçlar androjen reseptörleri için testosteron ve DHT' la yarışarak kompetatif olarak androjen reseptörlerini bloke ederler. Sonuçta apoptozisi uyarır ve prostat kanser hücrelerinin gelişmesini önlerler(31). Non steroidal antiandrojenler sadece kompetatif inhibisyon yaparak etki gösterirken, steroidal antiandrojenler ayrıca hipofiz bezinde de inhibisyon yapar ve progestasyonel etki de gösterirler. Non-steroidal antiandrojenler plazma testosteron seviyelerini düşürmezler aksine progresif olarak LHRH salınışında artışa ve sonuçta artmış FSH, LH ve normal veya artmış testosteron seviyelerine neden olurlar. Non-steroidal antiandrojenlerin aksine steroidal antiandrojenler progestasyonel etkileri nedeniyle hipofizden FSH, LH salınışını ve adrenal bez aktivitesini baskılayarak sonuçta testosteron seviyelerini düşürürler(32).

Steroid Antiandrojenler: Androjen reseptörlerini kompetatif olarak inhibe etmesinin yanında LH üretimini azaltarak progestasyonel etkide gösterirler. Siproteron asetat prostat kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk antiandrojendir. Siproteron asetat (250mg/gün), DES(3mg/gün) ve medroksiprogesteronun karşılaştırıldığı bir çalışmada, medroksiprogesteronun etkisiz olduğu, diğer iki ilacın etkisinin aynı olduğu sonucuna varılmıştır. Megesterol asetat ve siproteron asetat, androjen üretimini düşürmeden reseptör blokajı yolu ile etkili olduğundan, bazı çalışmalarda monoterapinin yetersiz kalması nedeniyle megesterol asetat kullanan hastaların çoğunun, siproteron asetat kullanan hastaların bir kısmının tedavisine DES 0,1 mg eklenmesi gerekmiştir(17).

Non-steroidal Antiandrojenler: Kompetatif olarak androjen reseptörlerini bloke ederler. Monoterapide, intrasellüler dihidrotestosteronun azalmasına yol açmalarına rağmen LHRH'nun progresif artması nedeniyle serum testosteron seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Non-steroidal antiandrojenler, plazma proteinlerine bağlanan diğer ilaçlarla yarışmaya girerler. Bu nedenle, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan warfarin, fenitoin veya teofilin kullanan hastalarda kullanılmaları halinde, bu ilaçların serbest hali kanda artacağı için etki ve yan etkileri artar(17).

Flutamidin yarı ömrü 5,2 saattir ve 8 saatte bir kullanım gerektirir. Diyare en sık görülen yan etkisidir. Monoterapide östrojene göre daha az göğüste hassasiyet yapar. Ayrıca bulantı, kusma ve hepatotoksisiteye yol açarlar. En ciddi yan etkisi hepatotoksisitedir. Yapılan çalışmalarda flutamidin metastatik prostat kanseri tedavisinde tek başına kullanılmaması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada flutamidin DES'e göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir.(17).

Bikalutamid, yarı ömrü 5-6 gündür. Bikalutamid kullanan hastaların yaklaşık %70-80'inde görülen yan etki jinekomasti ve göğüs ağrısıdır. Bu, lokal radyoterapi ya da tamoksifen ile kısmen engellenebilir(17).

Bikalutamid monoterapide yaygın olarak kullanılmış ve yapılan bir faz II çalışmada 50 mg/gün dozunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu dozun cerrahi ya da medikal kastrasyonla karşılaştırılmasında ortalama yaşam süresinin 6 ay daha kısa olduğu bulunmuştur. Ayrıca hayat kalitesinin antiandrojen monoterapide daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle antiandrojen monoterapinin lokal ileri evre hastalarda uygulanmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir. Bikalutamid alanlarda yağ birikiminin daha az olduğu, kemik yoğunluğunda artma olduğu, diğer yan etkilerin de daha az görüldüğü saptanmıştır(17).

Nilutamidin yarı ömrü 45 saattir. Monoterapideki yerinin araştırıldığı faz II çalışmada bulantı, alkol intoleransı, karanlığa adaptasyonda zorluk gibi yan etkilere neden olduğu görülmüştür(17).

Non-steroidal antiandrojenlerin LHRH analogu ile kombine edilerek karşılaştırıldığı çalışmalarda etkilerinin aynı olduğu, sadece yan etki profillerinin farklı olduğu gösterilmiştir.

Antiandrojenlerle ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, androjen ablasyon tedavisi uygulanan prostat kanserli hastalarda, bir süre sonra androjen reseptörlerinin reaktif olduğu ve bu reaktif olmuş reseptörlerin de kullanılan antiandrojenlere dirençli olduğu bulunmuştur(17).

Antiandrojenler ile yapılan monoterapinin daha çok lokal ileri evre hastalıkta, genç hastalarda, sadece PSA ile saptanan progresyonda ve cerrahi ya da medikal kastrasyon istemeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir(17).

Klasik Olmayan Hormonal Tedaviler:

Ketokonazol bir antifungal ajandır ve etkisini testis ve adrenelerde sitokrom P-450 enzimi üzerinden steroidogenezi inhibe ederek gösterir. Kastre düzeylerde testosteron seviyesine 24 saat içerisinde ulaşılabildiği için, özellikle akut spinal kord basısı tehdidi olan ve oşiektomiyi kabul etmeyen hastalarda kullanılabilir. Yan etkilerini azaltmak için hidrokortizon kullanılması önerilmektedir. Ketokonazol ile görülen yan etkiler, erektil disfonksiyon, kaşıntı, bulantı, tırnaklarda distrofi ve hidrokortizon verilmezse Adisson krizidir(17).

Spirolakton, testis ve adrenelerde 17-alfa hidroksilaz 17-20 desmolaz enzimlerini inhibe ederek steroidogenezi baskılar.

Aminoglutetimid, 20-24 desmolazı inhibe ederek steroidogenezi inhibe eder. Yan etkileri nedeniyle daha ziyade hormona dirençli prostat kanserinde kullanılmaktadır.

5-alfa redüktaz inhibitörleri (finasteride, dutasterid), testosteronun aktif metaboliti olan dihidrotestosterona dönüşümünü engellerler. Konjenital 5-alfa redüktaz eksikliği olan kişilerde prostat kanserinin asla gelişmediği bilindiğinden, 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin prostat kanseri oluşumunu engelleyebileceği düşünülmektedir(17). Hormonal tedavide kullanılan ajanlar tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 2.4- Hormon Tedavisinde Kullanılan Ajanlar

LHRH ANALOGLARI	LHRH ANTAGONİSTLERİ	ANTIANDROJENLER		DİĞER
		STEROİDAL	Non-STEROİDAL	
Triptorelin	Abarelix	Siproteron Asetat	Flutamid	Ketokonazol
Buserelin	Degarelix	Megesterol Asetat	Bikalutamid	Spironolakton
Goserelin	Cetrorelix		Nalutamid	Aminoglutetimid
Leuprolid				5 α Redüktaz İnhibitörleri

2.2.4.1.a. Hormonal Tedaviye Bağlı Oluşan Yan Etkileri

Sıcak Basmaları: Her türlü androjen blokajı ateş basması yakınmalarına neden olabilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde ateş basması, periferik vazodilatasyon, belirgin terleme görüldüğü bildirilmiştir. Ateş basmalarının nedeni tam olarak bilinmemekte, ancak hipotalamustan spontan olarak katekolaminlerin salınımı ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Ateş basmalarının tedavisinde santral adrenerjik etkili klonidine, megestrol, siproteron asetat veya dietilstilbesterol(DES) kullanılabilir. Bu tedavi yöntemleri ile ateş basmaları hastaların %70'inde ortadan kalkar. En etkili tedavi yöntemi düşük doz östrojen veya transdermal östrojendir. Hastaların yaklaşık %90'ında tam ya da kısmi cevap alınır. Ancak ağırlı jinekomasti ve tromboembolik yan etkileri nedeni ile kullanımları sınırlıdır(17).

Osteoporoz: Erkeklerde androjenlerin kemik biyolojisi üzerinde önemli bir rolü olduğunun kabul edilmesine rağmen kemik yenilenmesindeki kesin yeri bilinmemektedir(33). Klasik bilgiye göre erkeklerde androjenler, kadında ise östrojenler kemik metabolizmasını düzenler. Bununla beraber, günümüzde östrojenlerin her iki cinsiyette de kemik metabolizmasından sorumlu temel seks steroidi olduğu kabul edilmektedir. Testosteron kemik dokuda kemik yıkımı azaltan ve kemik kayıplarını önleyen östrojene aromataz enzimi ile metabolize olur. Aromataz enzim defekti olan erkelerde kemik yaşında gecikme, epifiziyal kapanma defektleri, boy uzunluğu ve kemik döngüsünde artma gözlenir(34). Deneysel çalışmalarda da aromataz blokajı yapılan yaşlı hayvanlarda kemik yıkımında artma ve kemik kayıpları görülmektedir(35). Bununla beraber aromatize olmayan androjenlerle yapılan çalışmalar androjenlerin kemik biyolojisinde bağımsız etkisinin de olduğunu göstermektedir(33).

Androjenler kemik hücrelerinde androjen reseptörlerini doğrudan etkileyerek ya da dolaylı olarak transforming büyüme faktörü- β ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimini fazlaştırarak osteoblast proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu arttırlar. Bunun sonucunda kemik matriks üretimi artmaktadır(36).

Prostat kanserli hastalarda, aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerle kıyaslandığında nedeni tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile osteopeni ya da osteoporoz olabileceği ileri sürülmektedir(17). Ayrıca prostat kanseri tanısı olan hastaların büyük bölümünün, kemik mineral dansitesini(KMD) düşüren önceden var olan risklere sahip olduğu belirlenmiştir. Bu riskler sigara içme, inaktivite, D vitamini eksikliği ve 65 yaş üstünde olmadır. Androjen ablasyon tedavisi(AAT) sonucunda oluşan androjen azalması, kemik remodeling ve rezorbsiyonunu kemik dansitesini azaltacak yönde değiştirir. Sonuçta osteopeni, osteoporoz ve kırık riski artışına neden olur(37). Yapılan birçok prospektif çalışmada hormonal tedavi yapılan hastalarda KMD'de belirgin azalma saptanmıştır. Hormonal tedavi ile KMD'de yılda bazı çalışmalarda %2-3 bazı çalışmalarda ise %4-13 oranında azalma olacağı bulunmuştur(38-40). Yakın zamanda 50.000'in üzerinde prostat kanserli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hormonal tedavi yapılan hastalar ile yapılmayanlar arasında kırık riski araştırılmıştır. Hormonal tedavi verilen hastalarda kırık riskinin teşhisten sonraki bir yıl içerisinde başladığı saptanmıştır(41).

Bifosfonatlar gibi anti-rezortif ajanların kullanılması, androjen ablasyon tedavisi sırasında oluşabilecek KMD'deki azalmayı önleyebilir. Bikalutamid gibi non-steroidal antiandrojenlerin ve östrojenlerin serum testosteron ve östradiol seviyelerini artırdıkları için, KMD'de değişiklik oluşturmaları beklenmemektedir(17).

Anemi: Normal bireylerde androjenler iki yolla eritropoezi arttırır. Birinci yol direk eritropoetin artışına neden olmaları, ikinci yol ise eritrosit öncü hücreleri aktive etmeleridir. Prostat kanseri nedeniyle hormonal tedavi başlanması ile birlikte androjen azalmasına bağlı olarak normokrom, normositer anemi görülür(42). Maksimal androjen blokajı alan 142 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hemoglobin seviyesinin ortalama 14,9 mg/dL'den tedavinin başlamasından 1, 2 ve 3 ay sonrasında sırasıyla ortalama 13,9 mg/dL, 13,2 mg/dL ve 13,1 mg/dL'ye düştüğü tespit edilmiştir(43). Hemoglobin seviyelerinde hastaların %90'ında %10'dan fazla düşüş saptanmış, hastaların %13'ünde anemiye bağlı yakınmalar olduğu ve bunların cilt altı rekombinan insan eritropoetini tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir(44).

Cinsel Fonksiyon: Androjen blokajı ile libido kaybı ve erektil disfonksiyon ortaya çıkar. LHRH agonistleri testiküler atrofiye yol açmaktadır. Tedavinin kesildiği hastalarda libido ve ereksiyonun düzelmesi 1 yıla kadar uzayabilir. Antiandrojen monoterapi ile cinsel fonksiyonda bozulma olmayabilir(17).

Metabolik Sendrom(İnsülin Direnci Sendromu): Metabolik sendrom insülin direncinin neden olduğu bir takım metabolik bozukluklarla karakterize bir hastalıktır. Etyolojisinde genetik yatkınlık, obezite, yaş, sedanter yaşam ve endokrin tedaviler suçlanmaktadır(45).

İnsülin direncinde hiperinsülinemi ile birlikte kas dokusunda glukoz kullanımının azalması ve hiperglisemi meydana gelmektedir. Bunların sonucunda karaciğerde yağ asidi oksidasyonu azalmaktadır ve TG, VLDL, LDL sentezi artmaktadır. Bunun sonucunda da dislipidemi oluşmaktadır. Ayrıca klasik insülin direnci sendromunda HDL seviyesinde azalma olmaktadır(46).

Prostat kanserinin tedavisinde uygulanan hormonal tedaviler sonucunda açlık insülin seviyesi artışı ve insülin reseptörlerinde oluşan duyarsızlık insülin direncine neden olur. Ayrıca hormonal tedavi sonucu oluşan hipogonadizm yağ hacminde artışa neden olur. Sonuçta yağ dokudan salgılanan adiponektin ve leptin seviyelerinin de artması insülin direnci gelişimine katkıda bulunur(46). Düşük testosteron düzeyleri saptanan erkeklerde metabolik sendrom prevalansının yüksek olduğu belirlenmiştir. Hormonal tedaviye bağlı subkütan ve viseral yağ depolanması abdominal obesiteye sebep olmakta ve bu nedenle adipokinde artış görülmekte ve sonuçta buna bağlı olarak insülin direncinde artış ortaya çıkmaktadır(17). LHRH analogları ile tedavi sonucunda ortaya çıkan insülin direncinde HDL seviyesinde de artış görülür.

Metabolik sendrom tanısı için; açlık kan şekerinin 110 mg/dL'den yüksek olması, serum trigliserid seviyesinin 150 mg/dL ve üzerinde olması, bel çevresinin erkekte 102 cm'den, kadında 88 cm'den geniş olması, HDL kolesterol seviyesinin erkekte 40 mg/dl'nin altında, kadında ise 50 mg/dl'nin altında olması, sistolik kan basıncının 130 mmHg ve diastolik kan basıncının 85 mmHg'nin üstünde olması kriterlerinden 3 tanesinin birlikte bulunması gerekmektedir(Tablo 2.5) (47).

Tablo 2.5- Metabolik Sendrom tanı kriterleri

Risk Faktörleri	Bulgular
Abdominal obezite,bel çevresi	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dl
HDL Kolesterol	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Kan Basıncı	> 130/85 mmHg
Açlık Kan Şekeri	> 10 mg/dl

Keating ve arkadaşlarının 73.196 lokal ileri evre ileri prostat kanserli hastada yaptığı çalışmalarında, LHRH agonistleri ile tedavi edilen hastalarda DM, koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani kalp ölüm risklerinin arttığı buna karşın orşiektomi yapılan hastalarda sadece DM oluşma riskinin arttığı bildirilmiştir(48).

2.2.4.2. Kemoterapi

Hormon tedavisine rağmen bazı hastalar kaçınılmaz bir şekilde progresyon gösterirler ve hormona dirençli hale gelirler(49). Bu noktada sağ kalımı arttırmak ve etkili bir palyatif tedavi sağlayabilmek amacıyla çeşitli kemoterapi protokolleri ve deneysel yaklaşımlar gündeme gelmektedir(50). Bunun yanında prostat kanseri tedavisinde kemoterapi sadece hormona dirençli hastalıkta kullanılmamaktadır. Kemoterapi yüksek riskli lokalize prostat kanserinde radyoterapi ve radikal prostatektomi sonrası veya öncesi rekürrensi azaltmak amacıyla ve hormon ablasyon tedavisiyle indüklenen ve kemoterapi yanıtını azaltabilecek bazı mutasyonlar ortaya çıkmadan önce hormonal tedaviye eklenerek kullanılabilir(51). Prostat kanseri tedavisinde kemoterapi uygulamasının ilk adımları 1989 yılında Tannock ve arkadaşlarının sistemik prednizon tedavisinin dirençli hale gelmiş

prostat kanseri hastalarında ağrı ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etkilerini göstermeleriyle atılmıştır(52). Bu çalışmadan sonra Tannock ve arkadaşları prednizonla mitoksantron kombinasyonunu sadece prednizon alan hastalarla karşılaştırdıkları diğer çalışmalarında palyatif yararları gösterilebilmiş fakat sağ kalıma herhangi bir olumlu etkisi gösterilememiştir(53). Daha sonraki yıllarda mitoksantron ile yapılan başka kombinasyon çalışmalarında da sadece palyatif olarak faydalı olduğu gösterilmiştir(54). 2004 yılına kadar yapılan çalışmalarda prostat kanseri tedavisinde kemoterapinin yeri palyasyondan öteye gidememiştir. Fakat bu tarihten sonra yayınlanan iki faz III çalışmada dosetaksel içeren kemoterapi rejimlerinin sağ kalımı uzatabileceği bildirilmiştir. Dosetaksel içeren rejimlerin sağ kalımı uzattığı kanıtlanırsa da dosetaksel alırken progresyon gösteren hastalarda hala etkili bir ikincil kemoterapi rejimi yoktur. Bu yüzden dosetakselin etkinliğini arttıracak yeni kemoterapotik ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler ya da bunların kombinasyonları gündeme gelmiştir. 2008 yılında yayınlanan ve dosetaksel tedavisine dirençli metastatik prostat kanserli 42 hastanın alındığı bir faz II çalışmada tedaviye karboplatin eklenmesiyle ılımlı cevaplar alınabilmiştir(55).

2.2.4.3. İmmünoterapi

İmmünoterapi normalde enfeksiyonlara karşı koruyucu amaçlı uygulanırken, kanser hastalarında tedavi amaçlı uygulanmakta ve immünoterapinin hedefe yani organa/dokuya özgü olması amaçlanmaktadır. Prostat kanserinde, doğal olarak veya radyoterapi ve hormonoterapi etkisi ile dokunun özellikle T lenfositten zengin bir organ haline gelmesi veya T lenfosit fonksiyonlarında artışın saptanması, prostat kanseri hücrelerine yönelik immünolojik manüplasyonlarla hastalığın tedavi edilebileceği fikrini doğurmuştur. Ayrıca, prostat kanserinin çok yavaş büyümesi, immünolojik tedavilere karşı oluşacak biyolojik ve klinik yanıtın izlenmesine de imkan verebilir(56). Klinik çalışmalarda halen değerlendirilen, prostat kanserine karşı immün cevabı uyuracak aşılarda geliştirilmektedir. Bunlar GVAX, ProstVac ve Sipuleucel-T olarak sayılabilirler.

GVAX, laboratuvar ortamında, kastrasyona dirençli prostat kanserli hastanın kemik metastaz hücrelerinin üretilmesiyle elde edilen PC-3 hücre dizisi ile hormona duyarlı prostat kanserlilerin lenf nodu metastaz hücrelerinin üretilmesiyle elde edilen LNCaP hücre dizisi kombinasyonundan oluşur. Bu aşı, dendritik hücreleri arttırarak ve yüksek miktarda granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör üretimi sağlayarak anti-tümöral etki göstermektedir(56).

ProstVac, viral vektörler aracılığıyla yüksek miktarda prostat kanseri hücresi veya antijeni sentezleyerek, daha güçlü bir immün sistem aktivasyonuna yol açabilecek bir immünoterapotik ajandır. PSA hedeflenirse, viral vektörler aracılığıyla yüksek düzeyde PSA üreten hücrelerin çoğalması sağlanır. Rekombinant PSA (r-PSA) üreten Fowlpox virüsleri ile üretilen (Fowlpox-PSA) veya pox viral vektörlü r-PSA aşıları bu gruba örnek gösterilebilir. ProstVac; Fowlpox virusu ile birlikte, aşı vektörleri ve 3 adet stimülatör molekülden oluşmaktadır (intrasellüler adezyon molekül, B7-1 ve lökosit fonksiyonuna eşlik eden antijen 3)(56).

Sipuleucel-T, daha önceden tanımlanmış immünoterapi yaklaşımlarından farklı olarak otolog immünoterapi sağlayan bir aşıdır. Hastadan plazmaferez ile alınan periferel kandaki antijen sunan hücrelerin (monositler ve lenfositler), hedeflenen prostat kanser hücre proteini PAP(Prostatik Asit Fosfataz) ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör ile kültüre edilmesiyle elde edilmektedir. Böylece, modifiye PAP ile duyarlaştırılmış antijen sunan hücreler, aynı hastaya geri verildiğinde, PAP üreten PCa hücrelerine karşı anti-tümöral etki oluşmaktadır(56).

Yukarıda bahsedilen immünoterapotiklerin yanında, anti-CTLA-4 (İpilimumab, tremilimumab), anti-PD-1, anti-OX40, anti-Her-2/neu (MDXH210), anti-TAG (mAb CC49), anti-VEGF (mAb bevacizumab), anti-PSMA (trastuzumab, rituximab) gibi monoklonal antikörlerle sağlanan pasif immünizasyon yoluyla da anti-tümöral etki oluşturulabilir(56).

3. MATERYAL-METOD

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan etik onay alındıktan sonra, Ocak 2007 ve Ocak 2010 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniğine müracaat eden olgular içerisinde alt üriner sistem semptomları(AÜSS) olanlar, herhangi bir nedenle PSA yüksekliği saptananlar ön incelemeye tabi tutulmuştur. Bu grup olgulardan özellikle PSA yüksekliği ve rektal palpasyon bulgusuna bağlı prostat iğne biyopsisi gereksinimi duyulan olgular seçilmiştir. Bu grup içinde biyopsi sonucunda prostat adenokanseri tanısı alan 366 hasta tüm yönleri ile analize tabi tutulmuştur. Bu hastalardan evresi ve genel durumu uygun olan 191 olguya Retropubik Radikal Prostatektomi operasyonu uygulanmıştır. Evresi uygun olan ancak genel durumu nedeniyle opere edilemeyen yada ameliyatı kabul etmeyen 14 olguya kısa süreli hormon tedavisi devamında doz yoğunluğu ayarlanmış radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT) uygulanmıştır. Hormon tedavisinin kısa süreli oluşu nedeniyle bu grup olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Lokal ileri ve ileri evre prostat kanseri tanısı alan hastaların 47'sine, metastatik hastalık olması, medikal tedavi ile kastrasyon sağlanamaması veya hastanın medikal tedaviyi istememesi gibi nedenlerle bilateral skrotal orşiektomi uygulanmış ve olgular bu nedenle çalışma dışında bırakılmıştır. Kalan 114 hastaya Maksimal Androjen Blokağı(MAB) tedavisi başlanmıştır.(Tablo-3.1).

Tablo 3.1- Prostat Kanseri hastalarımızın tedavi şekillerine göre dağılımı

Tedavi Şekli	Hasta Sayısı (%)
Radikal Prostatektomi	191 (%52,18)
Kısa süreli Hormon Tedavisi + Doz yoğunluğu ayarlanmış radyoterapi(IMRT)	14 (% 3,83)
Bilateral Orşiektomi	47 (%12,84)
Maksimal androjen blokajı (MAB)	114 (%31,15)
Toplam	366 (%100)

MAB tedavisine ilk 10 gün androjen reseptör blokörü (Bikalutamid 50 mg günde 1 tablet) verilerek başlandı. Tedavinin 10. günde LHRH analogunun (Goserelin acetate 10,8 mg ya da Leuprolide acetate 11,25 mg subkutan enjeksiyon şeklinde) ilk dozu uygulandı. Daha sonra

84 günde bir kez olmak üzere LHRH analogu tedavisine devam edildi. Androjen reseptör blokörü günde bir tablet şeklinde devamlı kullanıldı.

MAB tedavisi alan hastalardan çalışmaya dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri göz önüne alınarak 46 hasta dahil edilmiştir. MAB tedavi alan 68 hasta; tedaviye başlamadan önce hiperlipidemi, osteoporoz, DM, anemi tanılarının olması ve bu nedenlerle tedavi görüyor olmaları veya kemik metastazları olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma süresinde tedavinin bir yılı dolmadan 4 hasta çeşitli nedenlerle eritrosit süspansiyonu transfüzyonu nedeniyle, 3 hasta ise sırt ve kalça ağrıları nedeniyle yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde kemik metastazı saptanması ve bu nedenle tedavi başlanmasından dolayı çalışmadan çıkartıldı. (Tablo 3.2)

Tablo 3.2- Çalışmaya dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri ve çalışmanın sonlanım noktaları

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	Çalışmanın Sonlanım Noktaları
<ul style="list-style-type: none">-Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniği'nde patolojik veya klinik olarak Prostat Kanseri tanısı almak-Prostat Kanseri Tedavisi amacıyla MAB tedavisi alıyor olmak-Düzenli olarak poliklinik takibinde olmak	<ul style="list-style-type: none">-Tedavi başlamadan önce osteoporoz,DM,hiperlipidemi, anemi gibi kronik hastalık tanıları olması veya bu nedenlerle tedavi görüyor olmak-Kemik Metastazı olması-Düzenli poliklinik takibinin olmaması	<ul style="list-style-type: none">-Tedavinin 12.ayının dolması-Kemik metastazı gelişmesi-Hormon direncine bağlı olarak tedavinin kesilmesi gerektiği durumlar-Herhangi bir nedenle eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu gibi kan ürünleri transfüzyonu yapılması-Katılımcının isteği

Tüm hastaların tedaviye başlamadan önceki ve tedavinin 1. yılı sonunda hemogloblin(Hb) değeri, hematokrit(Htc) değeri, trombosit(Plt) sayısı, açlık kan şekeri(AKŞ) değeri, total kolesterol(T.Kol) değeri, trigliserid(TG) değeri, yüksek dansiteli lipoprotein(HDL) değeri,

düşük dansiteli lipoprotein(LDL) değeri, prostat spesifik antijen(PSA) ve serbest prostat spesifik antijen(sPSA) değerleri, total testosteron ve serbest testosteron değerlerini belirlemek için en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında için venöz kan örnekleri alındı.

AKŞ, TG, T.Kol, LDL ve HDL değerleri Ufuk Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Roche Diagnostics COBAS INTEGRA 400 cihazı (Resim 3.1) ile otomatik kolorimetrik yöntem kullanılarak çalışıldı.



Resim 3.1- Roche Diagnostics COBAS INTEGRA 400

PSA, sPSA ve total testosteron değerleri Ufuk Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Roche Diagnostics Elecsys 2010 cihazı (Resim 3.2) ile Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Serbest testosteron ölçümü ise Radio İmmunoassay (RIA) yöntemi ile çalışıldı.



Resim 3.2- Roche Diagnostics Elecsys 2010

KMD ölçümleri ise Ufuk Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında bulunan Lunar DPX cihazı (Resim 3.3) kullanılarak DEXA(Dual Energy X-Ray Absorptiometry) yöntemi ile yapıldı. KMD DEXA ölçümleri tedavi öncesi ve sonrasındaki raporlarının örnekleri resim 3.4’de gösterilmiştir.



Resim 3.3- Lunar DPX

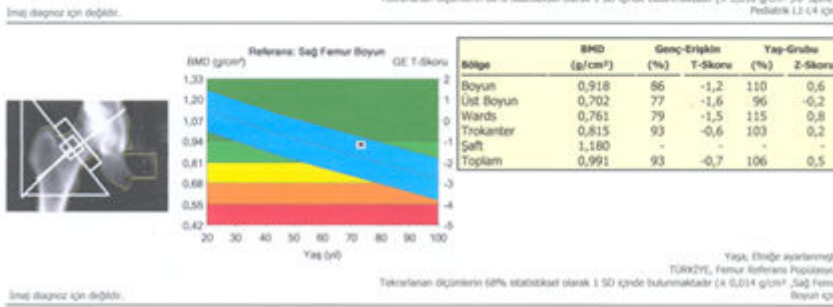
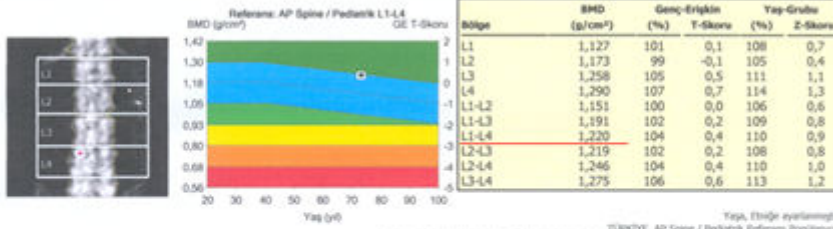
Tedavi öncesindeki değerler ve tedavi sonrasındaki değerler kaydedildi ve bu değerler arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca(min-maks) değerleri ile gösterildi. Nitelik değişkenler sayı ve yüzde ile özetlendi. Tedaviye bağlı değişim olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda t testi ile, parametrik test koşullarının sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi ile incelendi. Eşik değerlere göre tedavi etkisinin anlamlı olup olmadığı ise McNemar testi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

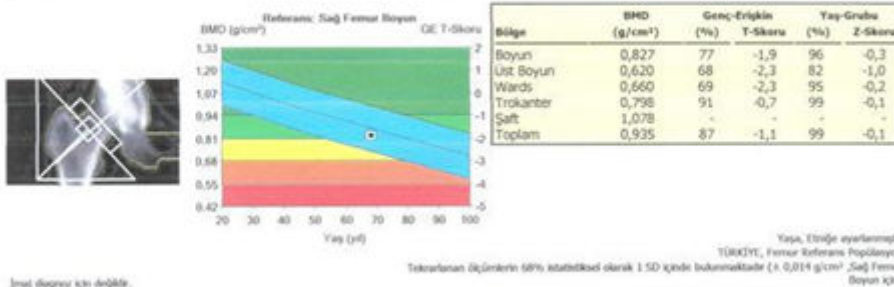
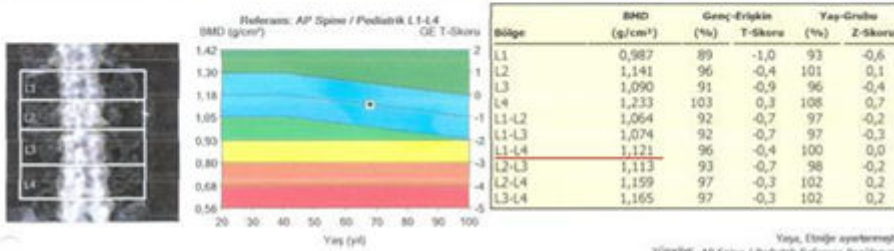
UFUK ÜNİVERSİTESİ DR.RIDVAN EGE HASTANESİ
MEVLANA BULVARI NO:86/88 BALGAT / ANKARA
TEL: (0312) 204 41 99

Hasta: 33 numaralı hasta
Doğum Tarihi: 01.01.1943 68,0 Yaş
Boy / Kilo: 170,0 cm 78,0 kg
Cinsiyet / Etnik: Erkek Beyaz
Ölçüm Tarihi: 13.05.2009 10:32:39 (9,30)
Analiz Edildi: 13.05.2009 10:47:09 (9,30)



UFUK ÜNİVERSİTESİ DR.RIDVAN EGE HASTANESİ
MEVLANA BULVARI NO:86/88 BALGAT / ANKARA
TEL: (0312) 204 41 99

Hasta: 33 numaralı hasta
Doğum Tarihi: 01.01.1943 68,0 Yaş
Boy / Kilo: 170,0 cm 78,0 kg
Cinsiyet / Etnik: Erkek Beyaz
Ölçüm Tarihi: 17.05.2010 09:25:46 (9,30)
Analiz Edildi: 17.05.2010 09:29:48 (9,30)



Resim 3.4: Tedavi öncesi ve sonrasındaki KMD DEXA ölçüm rapor örnekleri

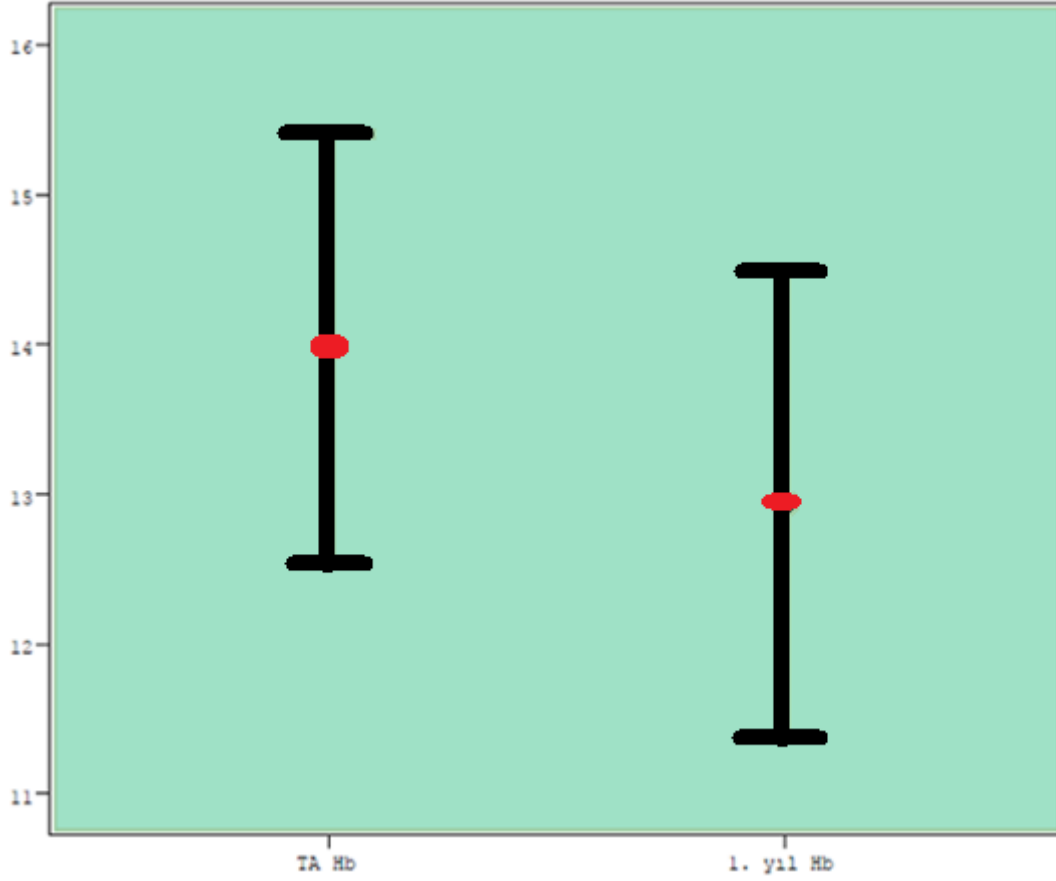
5. BULGULAR

Çalışmada incelenen 39 hastanın ortalama yaşı 73,26 (47-88) olarak hesaplandı. Gleason skorlarının değerlendirilmesinde 5 hastada (%12,8) Gleason Skoru (3+3), 5 hastada (%12,8) Gleason Skoru (3+4), 6 hastada (% 15,4) Gleason Skoru (4+3), 9 hastada (%23,1) Gleason Skoru (4+4), 3 hastada (%7,7) Gleason Skoru (4+5), 8 hastada (% 20,5) Gleason Skoru (5+4) ve 3 hastada (% 7,7) Gleason Skoru(5+5) olarak belirlendi(Tablo 5.1). Hiçbir hastamızda kemik metastazı ya da uzak organ metastazı mevcut değildi.

Tablo 5.1- Gleason Grade Dağılımı

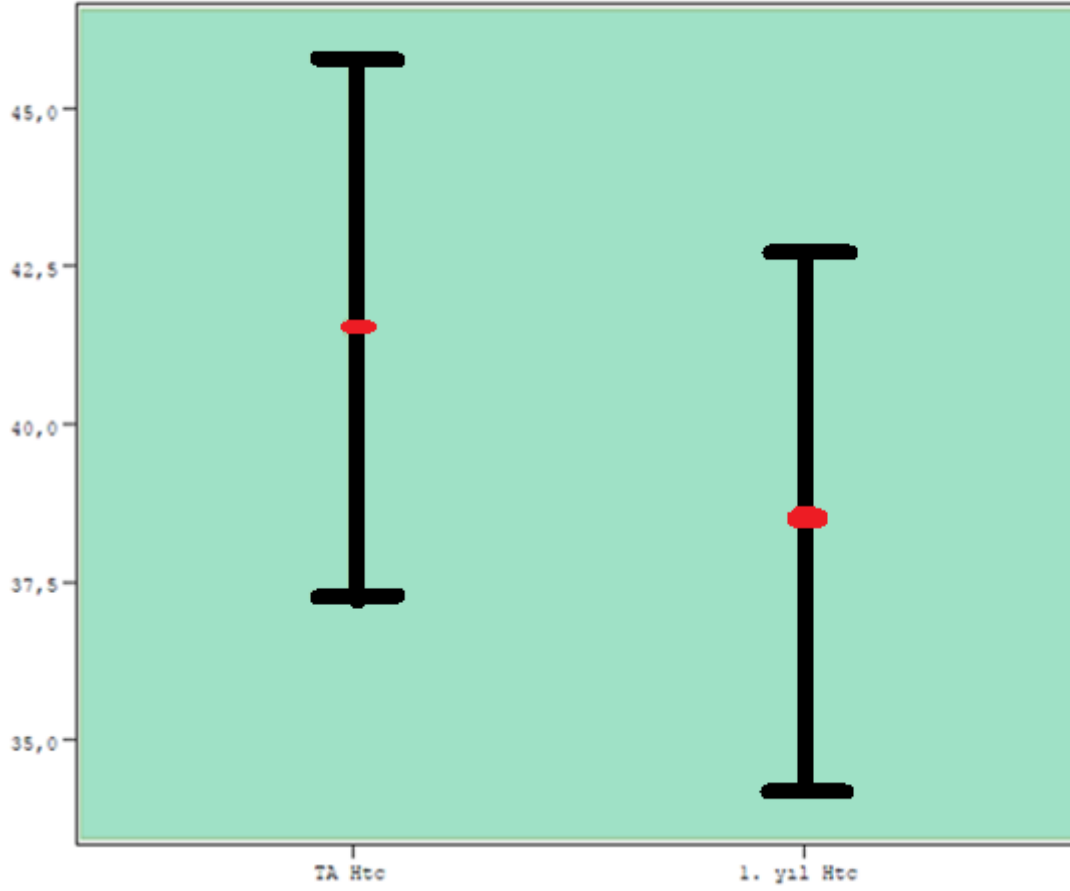
Gleason Grade	Sayı	Oran
3+3	5	12,8
3+4	5	12,8
4+3	6	15,4
4+4	9	23,1
4+5	3	7,7
5+4	8	20,5
5+5	3	7,7
Total	39	100,0

Hastaların tanı anındaki hemoglobin değeri ortalaması 13,96 mg/dl (10,5-17,2 mg/dl) olarak ölçüldü. Tedavinin 1. yılı sonunda ölçülen ortalama hemoglobin değeri 12,93 mg/dl(10,1-16,4 mg/dl) olarak hesaplandı(Grafik 5.1). Ortalama hemoglobin değerinde tedavinin 1.yılı sonunda 1,03 mg/dl'lik (% 7,37) bir azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi(p<0,001)



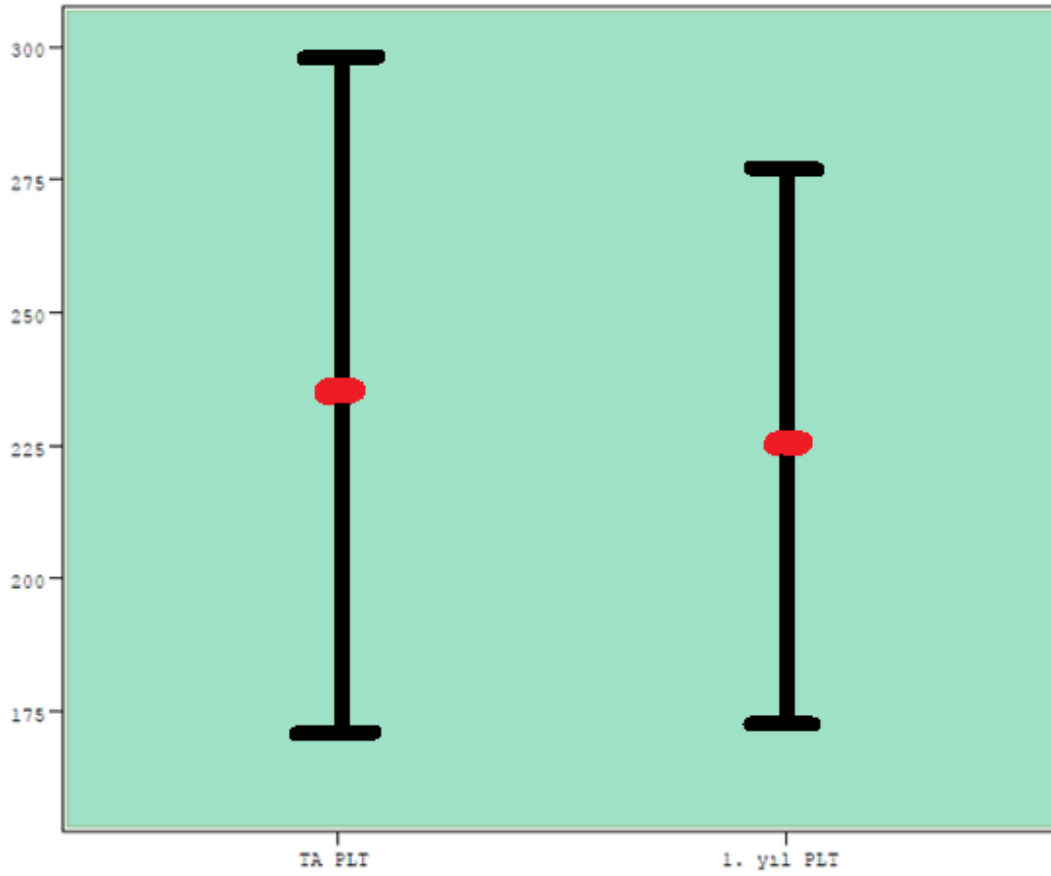
Grafik 5.1- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki hemoglobin değerleri

Tanı anında ortalama hematokrit değeri 41,52 (32,72-54,30) olarak hesaplandı. Tedavinin 1.yılında Htc değeri ortalaması 38,46 (30,7-50,2) olarak hesaplandı(Grafik 5.2). Htc değerindeki ortalama 3,05'lik (% 7,19) azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).



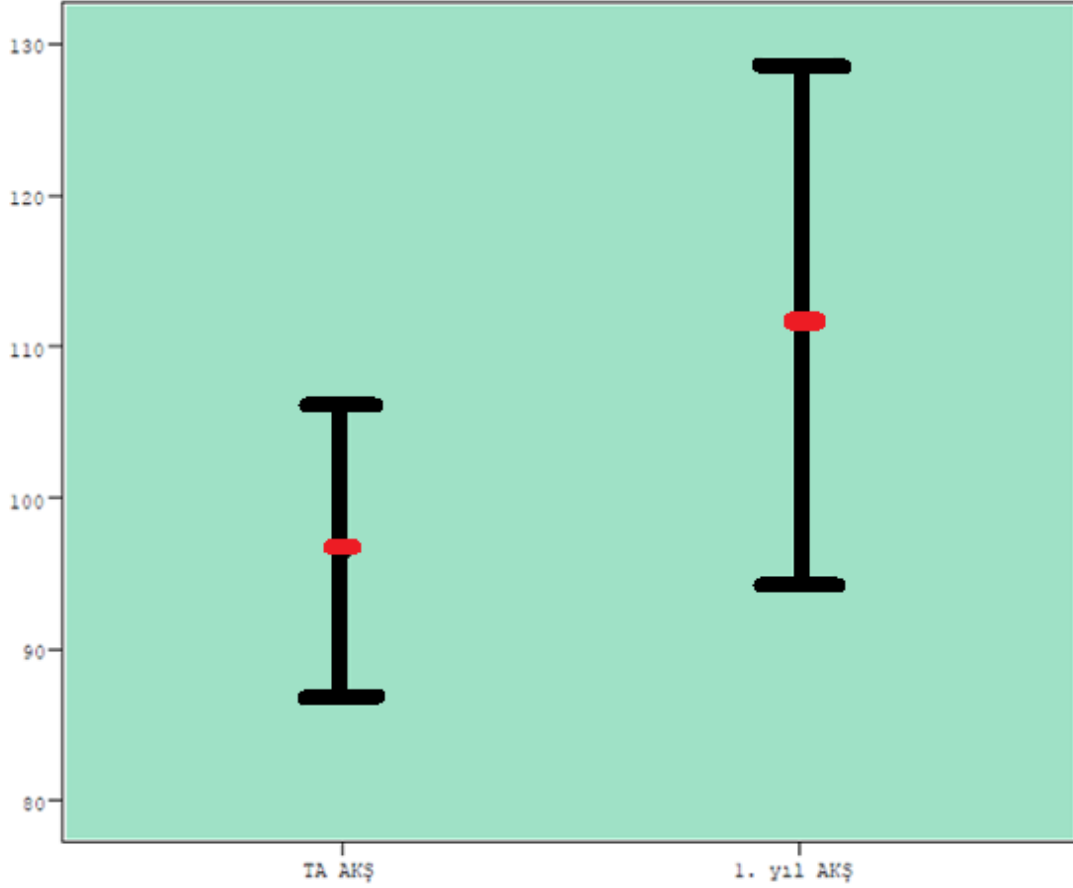
Grafik 5.2- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki hematokrit değerleri

Trombosit sayılarının incelenmesinde tanı anındaki ortalama trombosit sayısının 234,61 109/L olduğu, tedavinin 1. yılında ortalama trombosit sayısının 225,12 109/L olduğu hesaplandı(Grafik 5.3). Ortalama trombosit sayısında olan 9,48 109/L'lik (% 0.9) azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,225$)



Grafik 5.3- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki trombosit sayıları

Hastaların tanı anında ortalama AKŞ'leri 96,54 mg/dl (66,45-114) olarak ölçüldü. Tedavinin 1.yılındaki ortalama AKŞ değeri 111,53 mg/dl (80-168) olarak belirlendi(Grafik 5.4). AKŞ ortalama değerleri arasındaki 14,99 mg/dl'lik (% 15,8) artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,001$).



Grafik 5.4- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki Açlık Kan Şekeri değerleri

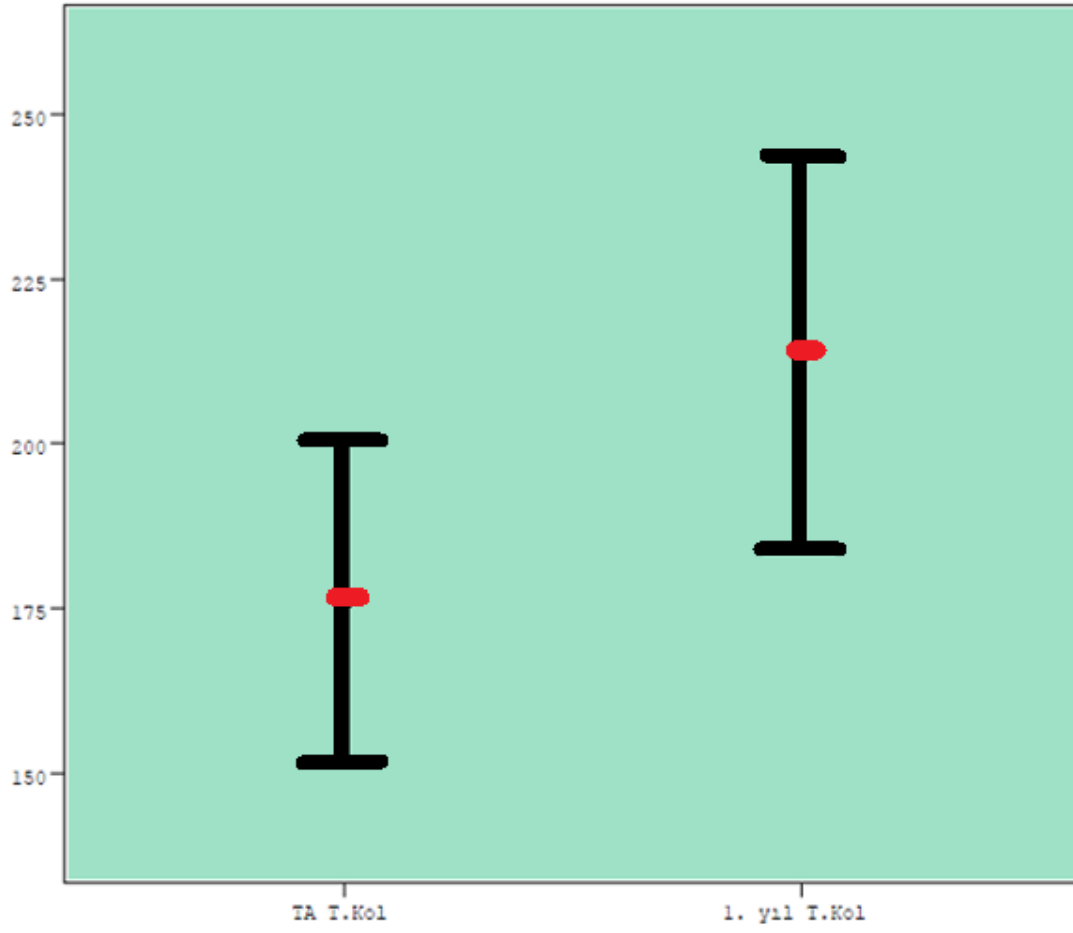
Metabolik sendrom tanımında; açlık kan şekeri > 110 mg/dl, trigliserid \geq 100 mg/dl, HDL <40 mg/dl kriterleri mevcuttur(17). AKŞ 110 mg/dl'nin üzerinde olması metabolik sendrom kriterlerinden biridir. Çalışmada tanı anında AKŞ 110 mg/dl'nin altında olan 37 hastanın tedavinin 1.yılında 14'ünde (%37,8) AKŞ değeri 110 mg/dl'nin üzerine çıkmıştır(Tablo 5.2). Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Tablo 5.2- AKŞ Değişimi

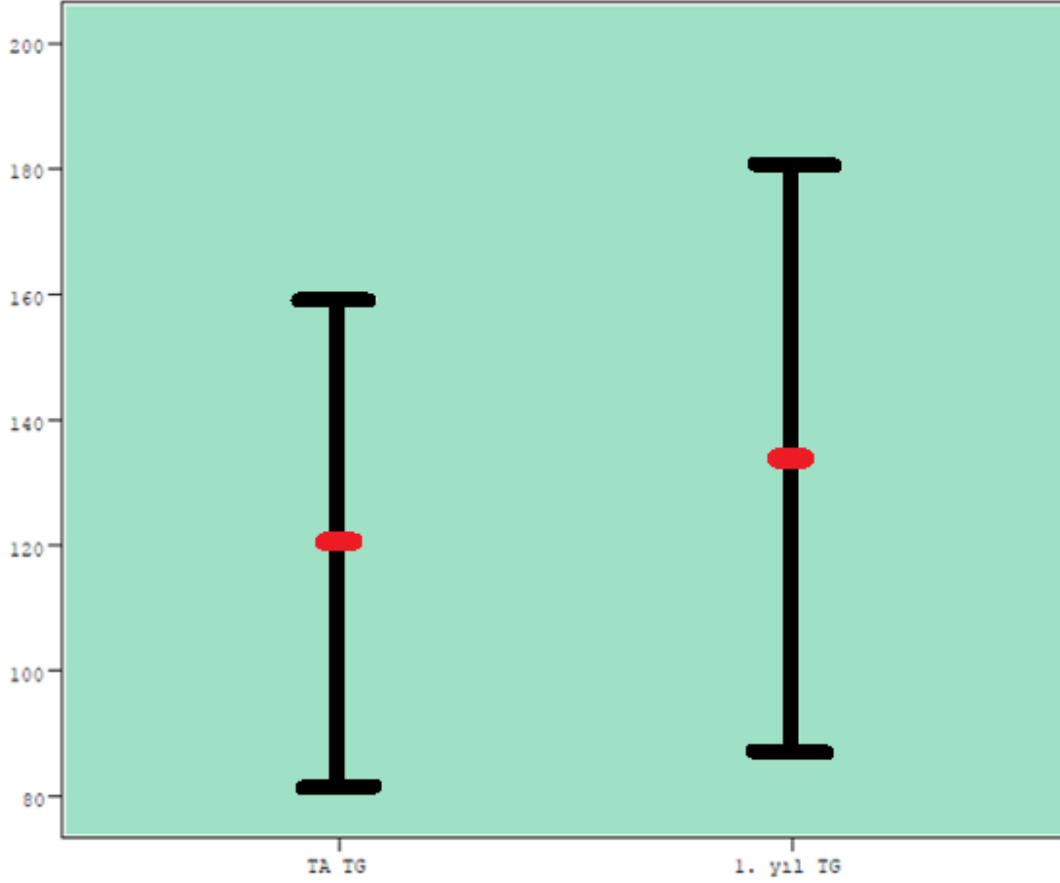
		1.YIL AKŞ		Total
		<110	>110	<110
TA AKŞ	<110	23 (62,2%)	14 (37,8%)	37 (100,0%)
	>110	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
Total		23 (59,0%)	16 (41,0%)	39 (100,0%)

Çalışma grubu hastaların tanı anındaki ortalama total kolesterol değeri 176,28 mg/dl (126,44-226,98) olarak hesaplandı. Tedavinin 1.yılındaki total kolesterol değeri ortalaması ise 213,78 mg/dl (155,34-309,07) olarak belirlendi(Grafik 5.5). Total kolesterol ortalama değerleri arasındaki 37,49 mg/dl' lik (%22,58) artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Trigliserid değerlerinin incelenmesinde tanı anında ortalama trigliserid değerinin 120,34 mg/dl (48,97-213,24) olduğu belirlendi. Tedavinin 1.yılında yapılan incelemede trigliserid ortalama değerinin 133,85 mg /dl (50,63-295,01) olduğu belirlendi(Grafik 5.6). Tedavinin 1.yılında ortalama TG değerindeki 13,50 mg/dl'lik (%14,86) artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,037$).

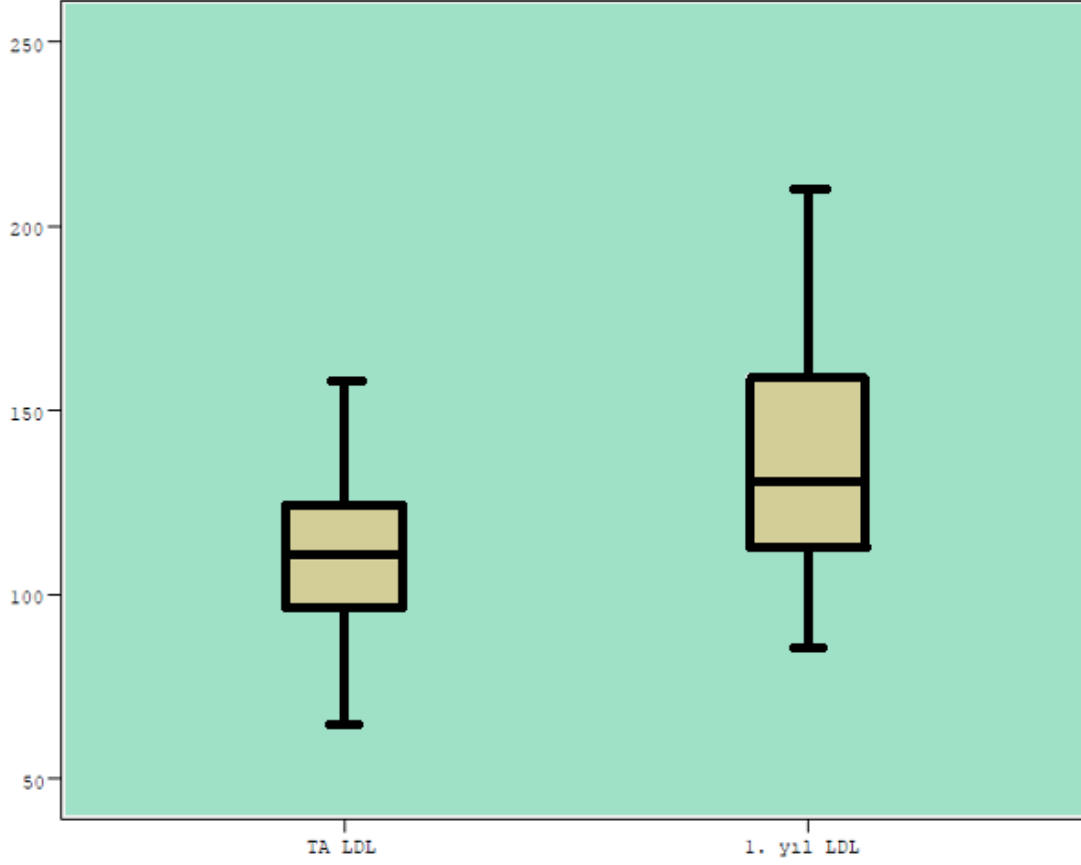


Grafik 5.5- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki Total Kolesterol değerleri



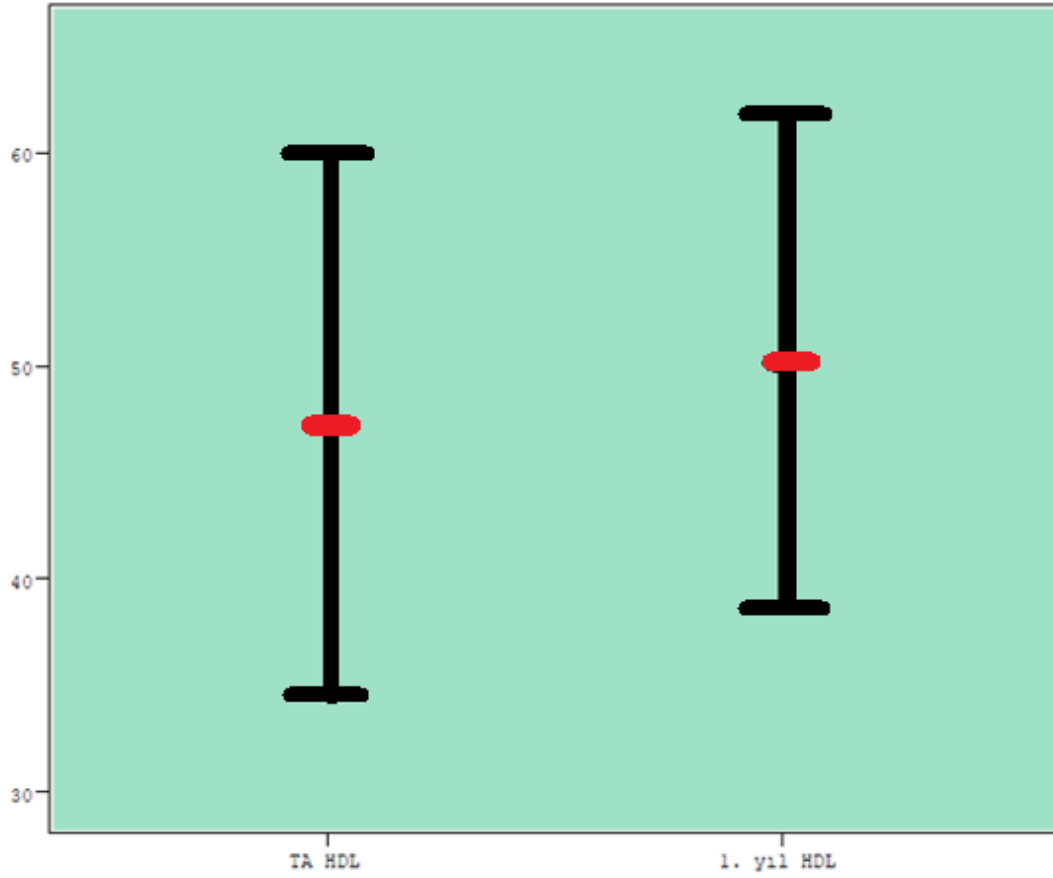
Grafik 5.6- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki Trigliserid değerleri

Parametrik test koşullarının sağlanmadığı LDL değerindeki değişim ortanca değerlere göre hesaplandı. Tanı anında LDL ortanca değeri 110,3 mg/dl idi. Tedavinin 1.yılındaki LDL değeri ise 130,79 mg/dl olarak hesaplandı(Grafik 5.7). LDL ortanca değerinde tedavinin 1.yılındaki 21,04 mg/dl'lik (%18,28) artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,001$).



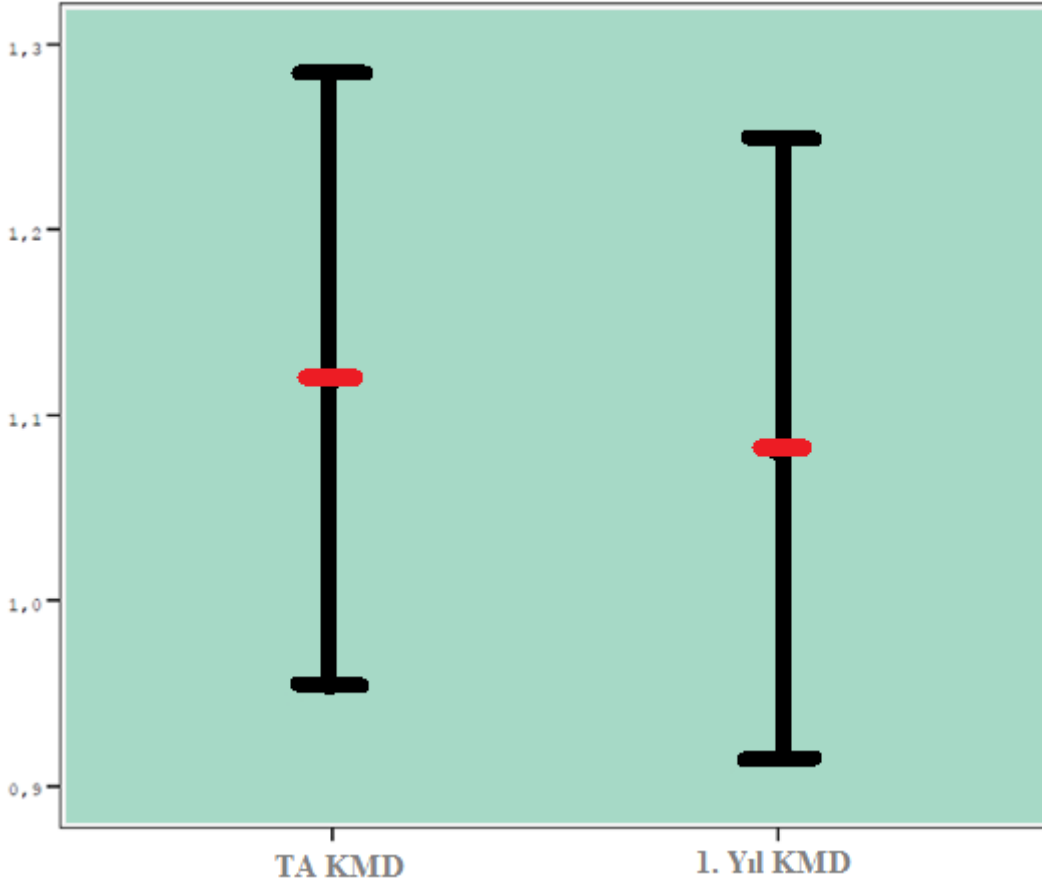
Grafik 5.7- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki LDL değerleri

HDL değerleri incelendiğinde tanı anında ortalama HDL değeri 47,24 mg/dl (19,6-82,49) olarak hesaplandı. Tedavinin 1.yılındaki ortalama HDL değeri ise 50,18 mg/dl (28,9-78,67) olarak hesaplandı(Grafik 5.8). Ortalama HDL değerindeki 2,93 mg/dl'lik (%8,81) artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,032).



Grafik 5.8- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki HDL değerleri

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki kemik mineral dansitesi(KMD) değerleri(Grafik 5.9) ve T skorları ve MAB tedavisinin 1.yılındaki KMD ve T skorları incelenmiş ve değişimler karşılaştırılmıştır. Tanı anındaki ortalama KMD değeri 1,1202 gr/cm² olarak ölçülmüştür. Tedavinin 1.yılındaki ortalama KMD değeri ise 1,0817 gr/cm² olarak hesaplanmıştır. KMD değerleri ortalamalarındaki 0,0384 gr/cm² (%3,5) azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).



Grafik 5.9- Tanı anı ve tedavinin 1. yılındaki KMD değerleri

Çalışmamızda hastaların T skoruna göre normal seviyeden osteopenik seviyeye ve osteopenik seviyeden osteoporotik seviyeye olan değişimleri incelendi (Tablo 5.3). Buna göre, tanı anında T skoruna göre normal seviyede olan 23 hastanın tedavinin 1.yılında 19'unda T skoru yine normal seviyede kalırken, 4'ünde(%17,4) T skoru osteopenik seviyeye gerilemiştir. Tanı anında T skoru osteopenik düzeyde olan 16 hastanın 12'sinde(%75) yine osteopenik düzeyde kalırken 4'ünde(%25) ise T skorunun osteoporotik düzeye değiştiği belirlenmiştir. T skorunun hem normal seviyeden osteopenik seviyeye hem de osteopenik seviyeden osteoporotik seviyeye olan değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$).

Tablo 5.3- T-Skoru Değişimi

	1.yıl T-Skoru			Total	
	>-1	-1\leq-2,5 (Osteopeni)	<-2,5 (Osteoporoz)		
TA T-Skoru	>-1 (Normal)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	0 (0,0%)	23 (100,0%)
	-1\leq-2,5 (Osteopeni)	0 (0,0%)	12 (75,0%)	4 (25,0%)	16 (100,0%)
Total		19 (48,7%)	16 (41,0%)	4 (10,3%)	39 (100,0%)

Kastrasyon düzeyi için gereken testosteron düzeyi 50 mg/ml olarak belirlendi(57) ve çalışma grubundaki tüm hastalarda tedavinin 1.yılı sonunda testosteron düzeylerinin 50 mg/ml'nin altında olduğu belirlendi. 1 yıllık tedavi sonrasında hastalarda PSA nüksü veya progresyon izlenmedi. Hastalarımızdan tedavi sonrası T-skoru osteopenik seviyeye gerileyen 4 hastaya 1.500 mg/gün kalsiyum karbonat tablet, 4.0 mg/gün (400 IU Vitamin D3'e eşdeğer) kolekalsiferol tablet ve 4 mg zoledronik asit 21 günde bir sefer intavenöz infüzyon şeklinde tedavi başlandı.

6. TARTIŞMA

İleri evre prostat kanserinde tedavisinde endokrin(hormonal) tedavinin temelleri Huggins ve arkadaşlarının 1941 yılında ortaya koydukları hipotalamus-hipofiz-gonad ilişkisini gösteren çalışmalarından sonra atılmıştır. Bu araştırmacılar kastrasyonun prostat kanseri semptomlarında iyileşme oluşturduğunu göstermişlerdir(58). Kastrasyon tedavisi cerrahi ve medikal olarak iki şekilde uygulanır. Cerrahi kastrasyon yöntemi bilateral orşiektomidir. Medikal kastrasyon amacıyla en yaygın kullanılan yöntem Maksimal Androjen Blokajıdır(MAB). MAB'da LHRH analogları ve androjen reseptör blokörleri kombine olarak kullanılır. MAB sonucunda oluşan kastrasyonun neden olduğu streoidal eksikliğinin anemi, kemik mineral kaybı, metabolik sendrom risk artışı gibi istenmeyen etkileri vardır. Metabolik sendrom DM riski artışı, serum lipit değerlerinde yükselme ve koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir(7).

Yapılan çalışmalarda androjen ablasyon tedavisinin eritroid öncü hücrelerinin uyarılmasında ve eritropoetin üretiminde azalma yaparak Hb değerini düşürdüğü gösterilmiştir(43). Strum ve arkadaşları MAB tedavisi alan 142 olguyu incelemişler ve başlangıç ortalama Hb seviyesinin 14,9 g/dl'den tedavinin 1. 2. ve 3. aylarında sırasıyla 13,9 g/dl, 13,2 g/dl ve 13,1 g/dl'ye indiğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada Hb seviyelerinde hastaların %90'ında %10'dan fazla düşüş olduğu, %13'ünde %25'den fazla düşüş olduğu gösterilmiştir. Hemoglobulin değerindeki gerilemenin tedavinin birinci ayında görülmeye başladığı ve ulaşacağı en düşük değere 5.6 ayda indiği belirtilmiştir. Subkutan rekombinant eritropoetin kullanımı oluşan aneminin düzelmesini sağlar. Androjen baskılaması uygulanan kişilerde gelişen anemi tedavinin kesilmesinin ardından bir yıldan uzun sürede düzelir. Bizim çalışmamızda da MAB tedavisinin 1.yılında Hb değerinde tedavi öncesine göre ortalama 1,03 g/dl (%7,37)'lik bir düşüş izlendiği ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Hb değerindeki düşüşle beraber Htc değerindeki %7,19'luk azalma da beklenen ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişimdir. Bizim çalışmamızda Hb düşüş yüzdesi Strum ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha az olarak hesaplanmıştır. Strum'un çalışmasında 107 hasta antiandrojen olarak flutamite, 16 hasta bikalutamite kullanmış. Bu iki grubun Hb değerlerindeki azalma oranı incelendiğinde flutamite kullanımının Hb değerini bikalutamite kullanımına kıyasla anlamlı derecede daha fazla azalttığı bildirilmiştir(43). Bizim çalışmamızda gösterilen hemoglobin düşüşünün literatür verilerinden daha az olma nedeninin tüm hastalarımızda antiandrojen olarak bikalutamite kullanmasına bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Trombosit sayılarının incelenmesinde tanı anındaki ortalama trombosit sayısının $234,61 \cdot 10^9/L$ olduğu, tedavinin 1. yılında ortalama trombosit sayısının $225,12 \cdot 10^9/L$ olduğu hesaplandı. Ortalama trombosit sayısında olan $9,48 \cdot 10^9/L$ 'lik (% 0,9) azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,225$). Literatür taramasında MAB tedavisi ile trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren net veriler bulunamamıştır. Bilindiği üzere eritropoetin kırmızı kan hücrelerinin çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalmasında ana büyüme faktörüdür. Eritropoetin megakaryositler üzerinde de aynı etkiyi gösterir. Eritropoetin tedavisi ile trombosit sayısının ve fonksiyonlarının arttığı gösterilmiştir(59). Çalışmamızda trombosit sayısındaki düşüş MAB tedavisi sonucunda oluşan eritropoetin azalmasına bağlanmıştır. Fakat bu sonucun doğrulanması için MAB tedavisi gören hastalarda eritropoetin seviyesi ve trombosit sayısı arasındaki ilişkinin karşılaştırmalı olarak çalışılması gerekmektedir.

Kanser hastalarında kanser dışı ölüm nedenlerinin en başında kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetes mellitus gelmektedir. Prostat kanserinde kanser dışı mortalite oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir(60).

AAT uygulanan hastalarında testosteron hormonunun düşüklüğüne bağlı olarak Metabolik Sendrom prevalansı yüksektir(61). İnsülin direnci normalde tip 2 diyabetlilerde görülen bir bozukluk olmasına rağmen diyabetik olmayanlarda da %20-25 oranında görülür. İnsülin direnci kardiyovasküler hastalık riskini arttıran obezite, hipertansiyon, artmış trigliserid düzeyleri, azalmış HDL düzeyleri ve artmış açlık kan şekeri düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu metabolik bozukluklara insülin direnci sendromu ya da metabolik sendrom denir(62-63). Metabolik sendrom tanımında; açlık kan şekeri $> 110 \text{ mg/dl}$, trigliserid $\geq 100 \text{ mg/dl}$, HDL $<40 \text{ mg/dl}$ kriterleri mevcuttur(47).

Bizim çalışmamızda tanı öncesi ve tedavinin 1.yılında hesaplanan ortalama AKŞ değerleri incelendiğinde AKŞ'de ortalama $14,99 \text{ mg/dl}$ (%15,8)'lik bir artış saptanmış ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. AKŞ değerlerinin metabolik sendrom tanı kriteri olan 110 mg/dl sınırına göre yapılan incelemesinde tanı anında $AKŞ < 110 \text{ mg/dl}$ olan 37 hastanın 14'ünde (%37,8) $AKŞ \geq 110 \text{ mg/dl}$ 'nin üstüne çıktığı belirlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Diyabetes mellitus(DM) tanısı 12 saat açlığı takiben ölçülen $AKŞ$ değerinin 126 mg/dl 'nin üzerinde ölçülmesi ve bunun iki kez tekrarlanması ile ya da oral glukoz tolerans testi ile konur(64).

AAT alan 15 prostat kanserli hasta, AAT almayan 17 prostat kanserli hasta ve 18 sağlıklı kontrol grubu verileri karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde, ortalama $45(12-101)$ aylık takip sonunda $AKŞ$ değerinin AAT alan grupta 131 mg/dl olduğu belirlenmiştir. Buna karşın

AAT almayan hastalarda ve kontrol grubunda AKŞ değerinin sırasıyla 103 mg/dl ve 99 mg/dl olduğu gösterilmiştir. Aynı alışmada AAT alan hastaların %44'nn AKŞ değerinin 126 mg/dl'nin üzerinde olduğu belirtilirken, bu oranın AAT almayan hastalarda %12, kontrol grubunda %11 olduğu belirlenmiştir(65). Bizim alışmamızda 1 yıllık MAB tedavisi sonunda 5 hastada (%12,8) AKŞ değerinin 126 mg/dl'nin üzerine çıktığı ve DM tanısı konuğu gösterilmiştir. Popülasyon bazlı geniş serili bir çalışmada 73196 kişi incelenmiş ve LHRH analogu tedavisi alanların ortalama 4,55 yıllık takibi sonunda %38,9'unda DM geliştiği bildirilmiştir(66). Ayrıca çeşitli çalışmalarda AAT'nin serum insülin konsantrasyonunu arttırdığı fakat erken dönemde serum glukoz düzeyini etkilemediği bildirilmiş(67). Bizim alışmamızdaki DM gelişim oranının düşük görülmesi takip sürecinin kısıalığına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda hiperlipidemisinin kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Güncel çalışmalarda düşük serum testosteron düzeylerinin lipit profiline olumsuz etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle çalışmalarda testosteron düşüklüğünün serum total kolesterol, serum LDL kolesterol ve trigliserid üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir. LHRH analogları ile tedavinin serum HDL kolesterol seviyesini yükselttiği gösterilmiştir(67). Prospektif bir çalışmada 16 AAT alan prostat kanserli hastada 3 ay sonunda HDL koleterol seviyesinde istatistiksel anlamlı artış olurken, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiş(68). Başka bir retrospektif çalışmada ise AAT'nin 3 ay sonunda serum lipit düzeylerinde anlamlı değişiklikler oluşturmadığı sonucuna varılmış(69). Serum lipoproteinlerinin LHRH analog tedavisi ile değişiminin incelendiği bir çalışmada LHRH analogu kullanan 26 hastada ortalama total kolesterol düzeyleri %10,6 oranında (p=0,03), HDL kolesterol düzeyinin %8,2 (p=0,05) oranında ve trigliserid düzeyinin %26,9 oranında (p=0,05) artış gösterdiği belirlenmiş. Aynı alışmada LDL kolesterol düzeylerindeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiş(70). Başka bir çalışmada 40 hastada 12 aylık LHRH analogu tedavisi sonrasında total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde sırasıyla %9, %11,3, %7,3 ve %26,5 oranında artış tespit edilmiş ve bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir(71).

Bizim alışmamızda 1 yıllık LHRH analogu tedavisi sonrasında tanı anındaki değerlere göre; ortalama total kolesterol değerlerinde %22,5 oranında, ortalama LDL kolesterol değerlerinde %18,28 oranında, ortalama HDL kolesterol değerlerinde %8,81 oranında ve ortalama trigliserid değerlerinde %14,86 oranında artış olduğu saptandı. Tüm bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Çalışmamız bu açıdan pek çok araştırma ile

örtüşmektedir(67,70,71). Fakat lipit profili üzerinde değişiklik oluşturan sigara içimi, beslenme tipi, fiziksel aktivite gibi durumlar tüm çalışmalarda göz ardı edilmiştir. AAT'nin lipit profili üzerine olan etkilerinin daha net olarak ortaya konulabilmesi için kontrollü, uzun süreli, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda lipit profilini değiştirebilecek AAT dışındaki risk faktörlerinin de ele alınması ve bu riskleri taşıyan hastaların dahil edilmediği kontrollü, uzun süreli, prospektif çalışmalar yapılarak AAT'nin lipit profiline olan net etkisinin belirlenmesi gerekmektedir.

Erkeklerde androjenlerin kemik biyolojisi üzerinde önemli bir rolü olduğunun kabul edilmesine rağmen kemik yenilenmesindeki kesin yeri bilinmemektedir(33). Androjenler kemik hücrelerinde androjen reseptörlerini doğrudan etkileyerek ya da dolaylı olarak transforming büyüme faktörü- β ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimini fazlalaştırarak osteoblast proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu artırırlar. Bunun sonucunda kemik matriks üretimi artmaktadır(36).

Androjen ablasyon tedavisi sonucunda oluşan androjen azalması, kemik remodeling ve rezorbsiyonunu kemik dansitesini azaltacak yönde değiştirir. Sonuçta osteopeni, osteoporoz ve kırık riski artışına neden olur(37). AAT dışında birçok faktör kemik mineral dansitesine etki etmektedir. Bu faktörler kişilerin fiziki durumu, fiziksel aktivite, diyet, alkol, sigara ve obezitedir. Fizik aktivite ile kişilerin KMD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusudur. Obezite KMD'ye etki eden bir başka faktördür. Vücut kitle indeksi(BMI) 25 kg/m²'den fazla olan AAT alan hastalarda osteoporotik kırık riski daha düşüktür. Obezitenin koruyucu etkisi androjenlerin yağ dokusunda aromataz enzimi ile östrojene dönüşümüne bağlıdır(72).

Osteoporoz gelişiminde prostat kanserinin kendisinin de bir faktör olduğuna dair yayınlar vardır. Hormonal tedavi uygulanmayan prostat kanserli erkeklerde osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı sırasıyla %31-38 ve %25-63 düzeyindedir(73,74). Genel popülasyonda ise osteoporoz görülme oranı %6 civarındadır(75).

Çalışmamızda hastaların T skoruna göre normal seviyeden osteopenik seviyeye ve osteopenik seviyeden osteoporotik seviyeye olan değişimleri incelenmiştir. Buna göre tanı anında T skoru normal seviyede olan 23 hastanın tedavinin 1.yılında 19'unda T skoru yine normal seviyede kalırken, 4'ünde (%17,4) ise T skoru osteopenik seviyeye gerilemiştir. Tanı anında T skoru osteopenik düzeyde olan 16 hastanın 12'sinde (%75) 1 yıllık tedavi sonunda T skoru yine osteopenik düzeyde kalırken 4'ünde(%25) ise T skorunun osteoporotik düzeye gerilediği

belirlenmiştir. T skorunun hem normal seviyeden osteopenik seviyeye hem de osteopenik seviyeden osteoporotik seviyeye olan değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$). Bununla beraber tanı anında T skoruna göre normal seviyede olan hiçbir hastada tedavinin 1. yılında osteoporoz saptanmamıştır.

Orşiektomi ya da LHRH analogları ile kastrasyon tedavisi sonrasında dolaşımdaki androjen ve östrojen düzeylerinin belirgin düşmesi sonucu hızlı kemik yıkımı oluşur. Prostat kanserli hastalarda androjen baskılama tedavisi 1940'larda başlamasına rağmen androjen eksikliği ile osteoporoz arasındaki ilişki ilk olarak 1989 yılında Stephan ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(76).

Bu konudaki çalışmalardan biri de Daniell ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Çalışmada androjen baskılması ile birlikte KMD azalmasının ilk 2 yılda %4 civarında olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada prostat kanseri tanısı olan hastalardan 17'sine bilateral orşiektomi yapılmış ve 64 aylık takip sonunda orşiektomi yapılanlarda görülen KMD azalmasının orşiektomi yapılmayanlara göre %17 oranında fazla olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada kırık insidansının orşiektomi yapılmayan grupta %1, yapılan grupta ise %28 olduğu bildirilmiştir(40).

Smith ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada LHRH analoglarının KMD'de yılda %2-3 oranında azalmaya sebep olduğunu bildirilmişlerdir(77). Başka bir çalışmada LHRH analoglarının 12 aylık kullanımından sonra total kalça, radius distal uça sırasıyla %3,3 ve %5,3' lük azalmalar tespit edilmiştir. Aynı çalışmada omurgada saptanan %2,9'luk azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmaması şaşırtıcıdır(78).

Bikalutamid gibi non-steroidal antiandrojenler ve östrojenlerin, serum testosteron ve östrojen seviyelerini artırdıkları için KMD' de değişiklik oluşturmaları beklenmemektedir(79).

LHRH analogları ve antiandrojenlerin birlikte kullanılmasının kemik mineral yoğunluğundaki kaybı daha da şiddetlendirdiği yönündeki veriler sınırlıdır. Bir çalışmada Diamond ve arkadaşları(80) 6 aylık goserelin asetat ve flutamid tedavisinden sonra lomber vertebrada %6,6 ve femur boynunda %6,5 oranında KMD'de azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmada sürenin bizim çalışmamızın yarısı kadar olmasına rağmen lomber vertebral KMD azalışı bizim çalışmamızın yaklaşık 2 katı kadar ölçülmüştür. Bu farklılığa Diamond' ın serisinde ortalama yaşın 78,2 oluşu ve uygulama öncesi olguların %75'inde tedavi öncesinde de

osteoporozun mevcudiyeti bizim serimiz ile olan farklılığının yorumu olarak değerlendirilmiştir. Keza aynı araştırmacının tedavi öncesi 2 olgusunda spinal fraktür varlığı bu tedavi seçeneğinde osteoporozun öncelikle yorumlanıp değerlendirilerek protokolün buna göre düzenlenmesi gereğini ortaya koymuştur. Bu özellikten yararlanılarak serimizde osteoporoz tespit edilen olgular çalışma dışında bırakılmışlardır. İleri evre prostat kanserinde AAT'nin etkinliğinin süre ile çok yakın ilişkisi vardır. Buna bağlı olarak da tedavinin yan etkisinin zaman profili ile eşdeğer arttığı da bilinmektedir. Bizim serimiz tedavinin 1. yılına ait verileri kapsamaktadır. Bu nedenle ileri dönemde literatürde belirtildiği gibi uzun süreli tedavi sonucu gelişebilecek belirgin osteoporoz verileri gözlenmemiştir. Neticede hiçbir olgumuzda tedaviye bağlı kemik fraktürü görülmemiştir. İleri zaman aralığındaki sonuçların daha farklı olabileceği öngörüsüne varılmıştır.

Bizim çalışmamızda da tedavinin 1.yılında sonunda ortalama KMD değerlerinde %3,5 oranında bir azalma tespit edilmiş ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak hiçbir olgumuzda kemik kırığı gözlenmemiştir.

Çok merkezli yapılan bir çalışmada 50000'in üzerinde prostat kanseri tanısı olan hasta incelemiş, hormon tedavisi yapılan ve yapılmayan hastalardaki kırık riski araştırılmıştır. Bu çalışmada hormon tedavisi yapılan grupta kırık riskinin 1. yıl sonrasında başladığı bildirilmiştir(41). Bir başka çalışmada AAT uygulanan olgularda ortanca kırık görülme zamanı 22 ay olarak bildirilmiştir(81). Oefelein ve arkadaşlarının(82) yapmış olduğu çalışmada tedavi süresi artışının kemik kırık riskini anlamlı derecede arttırdığı belirtilmiştir. Çalışmamızda KMD'nin azalma oranı diğer çalışmalarla benzer olmasına rağmen hastalarımızda kemik kırığı oluşmaması, yukarıda belirttiğimiz çalışmalarla kıyaslandığında bizim hasta sayımızın az oluşuna ve takip sürecimizin kısa oluşuna bağlanmıştır. Ayrıca başlangıç KMD değerlerimizin yüksek oluşu da kırık gelişme nedenlerinden biri olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda MAB tedavisi ile osteoporoz gelişen hasta yüzdesi %25 olarak bulunmuştur. Bu oranın literatür verilerine yakın bir değerde olduğu görülmektedir. Olgu grubumuzda T skoru normal seviyede olan hiçbir hastada osteoporoz gelişmemesi ve 12 aylık takipte kemik kırığı oluşmaması, MAB tedavisi öncesinde T skorları normal olan hastalarda KMD ölçüm takiperinin daha uzun aralıklarla yapılması gerektiği şeklinde yorumlanmıştır.

47 hasta üzerinde yapılan bir başka araştırmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve sadece leuprolid alanlar ile leuprolid + pamidronate alan hastaların 48 aylık tedavi sonrasındaki KMD

değişimleri incelenmiş. Sadece leuprolid alan hastaların kemik mineral dansitesindeki değişimlerin ek olarak pamidronate alan olgulara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir(83).

Diğer bir çalışmada kemik metastazı olmayan 106 prostat kanserli hastada androjen ablasyon tedavisi + zoledronik asit kombinasyonu ile androjen ablasyon tedavisi+pleasebo karşılaştırılmış ve zoledronik asit alan grupta KMD'nin plasebo grubuna göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir(84). Genel kanı olarak osteoporozu yönelik medikal tedavinin gerekliliği KMD'nin aralıklarla kontrolünün zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Literatürün geniş analizi yapıldığında erken dönem verisi olarak gelişen osteoporozun göz ardı edilmeden tedavi protokolüne alınma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle osteoporoz gelişen 4 olgumuza, 1.500 mg/gün kalsiyum karbonat tablet, 4,0 mg/gün kolekalsiferol tablet (400 IU Vitamin D3'e eşdeğer) ve 4 mg zoledronik 21 günde bir sefer intavenöz infüzyon şeklinde olan kombinasyon tedavi protokolünü uyguladık. Olgularımız halen takiptedir.

7. SONUÇLAR

- 1- Çalışmamızda, bir yıllık MAB tedavisi Hb seviyesini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürmektedir. Bir yıllık takipte hastalarımızda semptomatik anemi gelişmemiştir. Anemi semptomları ile Hb seviyesi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu yüzden uzun süreli MAB tedavisi alan hastalarda anemiye bağlı olan semptomların gelişmesi beklenmeksizin anemi tedavisinin yapılması uygundur.
- 2- MAB tedavisinin trombosit sayısını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Litaratür taramasında MAB tedavisi ile trombosit sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren net veriler bulunamamıştır. MAB tedavisi ile azalan eritropoetinin, trombosit sayısı ve fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla bu konuda yapılacak daha geniş serili ve daha uzun süreli prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.
- 3- Tanı anında ölçülen AKŞ değerlerinin tedavi süreci içerisinde değişiklik gösterdiği (artış yönünde) saptanmıştır. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum DM gelişmesi açısından risk oluşturmaktadır. Bu yüzden hastaların DM açısından dikkatli izlenmesi, gereğinde değer değişiklikleri dikkate alınarak glukoz tolerans testi ile ileri bir incelemenin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.
- 4- Çalışmamızda bir yıllık MAB tedavisinin serum lipoproteinlerini, total kolesterol değerini ve trigliserid değerini anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır.
- 5- MAB tedavisinin KMD'yi anlamlı derecede azalttığı saptandı. Ayrıca çalışmamızda tanı anında osteopenik seviyede olan T skoru değerlerinin tedavinin 1. yılında osteoporotik seviyeye ulaştığı belirlendi. Buna rağmen tanı anında T skoru normal sınırlarda olan hiçbir hastada osteoporoz gelişmedi.
- 6- Litaratür bilgileri ve çalışmamız verileri ışığında tanı anında KMD'si normal olan ve T skoruna göre osteopeni ya da osteoporoz izlenmeyen hastaların KMD ölçümlerindeki takip aralığının geniş tutulması önerilir.

7- Çalışmamızda KMD'yi düşüren beslenme şekli, fiziksel aktivite ve sigara içimi gibi sekonder nedenler irdelenmemiştir. MAB tedavisinin KMD üzerine olan net etkilerinin belirlenmesi açısından KMD'yi düşüren sekonder nedenlerin de dahil edildiği, uzun süreli, geniş serili karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Tanagho EA, McAninch JW. (çeviri: Kazancı G, ed.). Smith Genel Üroloji. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999 ;392-433.
2. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları(1995-96). Üroonkoloji Bülteni 2004; 1:2-9
3. Meng MV, Carrol PR. Treatment of locally advanced prostate cancer. In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters, eds. Campbell-Walsh Urology [9th ed]. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 3059-3062.
4. Meng MV, Carrol PR. Treatment of locally advanced prostate cancer. In: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters, eds. Campbell-Walsh Urology [9th ed]. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 3053-3055.
5. Türkeri L. Lokal ileri evre prostat kanserinin tedavisi; In: Özen H, Türkeri L (eds), Üroonkoloji Kitabı, Ankara: Ertem Basım Yayın 2007, 823-848.
6. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984; 311:1281-1286.
7. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. J Urol 2000; 164:1579 – 1582.
8. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. in: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology. 8th ed. Vol 4, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2002;3003-3226.
9. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. Temel Üroloji, Üçüncü baskıGüneş Kitapevleri 2007; 1-19
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71 – 96.
11. Baltacı S. Prostat Kanseri In Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Temel Üroloji, Üçüncü baskıGüneş Kitapevleri 2007; 740-765
12. Tunç M(çevirmen) Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Önlenmesi: In Anafarta MK Yaman MÖ(Çeviri Editörleri) Campbell Üroloji 8. Baskı: Güneş Tıp Kitapevleri 2005,3003-3024
13. Tunç M(çevirmen) Prostat Kanserinin Tanısı ve Evrelendirilmesi: In Anafarta MK Yaman MÖ(Çeviri Editörleri) Campbell Üroloji 8. Baskı: Güneş Tıp Kitapevleri 2005,3055-3079

14. Özen H Retropubik Radikal Prostatektomi Üroonkoloji Kitabı, Ankara, Ertem Basım Yayın 2007, 675-697
15. Miroğlu C Lokalize Prostat Kanserinde Aktif İzlem Politikası, Üroonkoloji Kitabı, Ankara, Ertem Basım Yayın 2007, 663-672
16. Nesbit RM, Baum WC. Endocrine control of prostatic carcinoma. JAMA 1950;143:1317-1320.
17. Akdaş A Çavik İ Dillioğlugil Ö, Metastatik Prostat Kanserinde Hormonal Tedavi, Üroonkoloji Kitabı, Ankara, Ertem Basım Yayın 2007, 863-879
18. Huggins C, Hodges CV. The effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293-297.
19. Auclair C, Kelly PA, Labrie F, Coy DH, Schally AV. Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist of human chorionic gonadotropin. Biochem Biophys Res Commun 1977; 76:855-862.
20. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. Peptides 1999;20:1247-62.
21. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:709-20.
22. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. J Urol 2000;164:726-9.
23. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566-77.
24. Fluker MR. Gonadotropin-releasing hormone antagonists. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2000;7:350-6.
25. Garnick MB, Champion M, Kuca B, Tomera K. PSA kinetics: rates of decline are significantly more rapid following therapy with the GnRh antagonist Abarelix-Depot, compared to superagonists Lupron® and Zoladex® in prostate cancer patients. J Urol. 1999;161(suppl):98. Abstract 367.
26. Gonzalez-Barcena D, Cardenas-Cornejo I, Vadillo-Buenfil M, Comaru-Schally AM, Cortez-Morales A, Schally AV, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetorelix as primary single therapy in patients with advanced prostatic

- cancer and paraplegia due to metastatic invasion of spinal cord. *Urology* 1995;45:275-81.
27. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:81-9.
 28. Cox LE, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol.* 1995;154:1991-8.
 29. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological research Group studies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1988;7:165-70.
 30. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1703-8.
 31. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91:455-61.
 32. Migliari R, Balzano S, Scarpa RM. Short-term effects of flutamide administration on hypothalamic-pituitary-testicular axis in men. *J urol.* 1988;139:637-9.
 33. Orwoll ES: Androgens: basic biology and clinical implication. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 185–188
 34. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–3698.
 35. Vanderschueren D, Van Herck E, De Coster R, et al: Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 179–183.
 36. Ross RW, and Small EJ: Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 1952–1956.
 37. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:154 – 164.
 38. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:948 – 955.
 39. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5:271 – 277.

40. Daniel HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostat cancer. *J Urol*. 1997; 157: 439-444
41. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androjen deprivation for prostate cancer. *N Eng J Med*. 2005; 352: 154-164
42. Fonseca R, Bajkumar SV, White WL, et al. Anemia after orchiectomy. *Am J Hematol*. 1998; 59: 230-233
43. 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.
44. Chen AC, Petrylak DP. Complication of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004; 6: 209-215.
45. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndromein men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J ClinOncol*. 2006;24:3979–3983.
46. Clay F. Semenkovich. Insulin resistance and atherosclerosis. *J. Clin. Invest*. 2006;116: 1813-1822.
47. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on dedection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Final report *Ciculation* 2002; 106: 3143-3421.
48. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4448–4456.
49. Daskivich TJ, Oh WK. Recent progress in hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2006: 16; 173-8.
50. Abrahamsson P. Revalutainos in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl*. 2004;3;1-2.
51. Gleave M, Kelly WK. High-risk localized prostate cancer: a case for early chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23;8186-91.
52. Tannock IF, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol*. 1989;7;590-7.
53. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic

- hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14:1756-64.
54. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999;17:2506-13.
 55. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bubley GJ, Taplin ME, Ryan CW, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer*. 2008;112:521-6.
 56. Taygun C, Bakırtaş H. Metastatik prostat kanserlerinde immünoterapi. *Türk Üroloji Seminerleri*. 2010; 1: 201-206
 57. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000; 56: 1021-1024.
 58. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
 59. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production. *Haematologica* 1999; 84:541-547
 60. Brown BW, Brauner C, Minnotte MC. Noncancer deaths in white adult cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:979-987.
 61. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2618-2623
 62. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
 63. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-194.
 64. Candan İ(Editör), *Medikal Tedavi, antıp Yayınları* 2003: 823-838
 65. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS 2006 Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen deprivation therapy. *Cancer* 106:581–588
 66. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456.
 67. Sadeka S, Milena BB, Shehzad B. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. June 2008; 93(6): 2042-2049.

68. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C 2003 Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 104:195–201
69. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS 2001 The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4261–4267
70. Eri LM, Urdal P, Bechensteen AG. Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 154:100-104.
71. 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.
72. Oefelein MG, Ricchuiti 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.
73. 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.
74. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in ormonenaive men with prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2238– 2245.
75. Looker AC, Orwells ES, Johnston CC, et al. Prevalence of low femoral bone mineral density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1761–1768.
76. Stepan JJ, Lachman M, Zvioina 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.
77. Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, Bostwick DG, Holmes EH. Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. *Cancer* 1998;83;2259-69.
78. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, et al: Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen eprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 127–132.

79. Berutti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol*. 2000; 164: 1248-1253.
80. 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.
81. 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.
82. Oefelein MG, Ricchuiti 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.
83. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al. Pamidronate to prevent bone loss in men receiving GnRH agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:948-955.
84. Smith MR, Eastham J, Gleason D, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men undergoing androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:2008-2012.