

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA ARALIKLI MAKSİMUM ANDROJEN BLOKAJİ

INTERMITTENT MAXIMUM ANDROGEN BLOCKADE IN ADVANCED PROSTATE CANCER

TÜZEL E., KIRKALI Z., TURGUT T., MUNGAN M.U.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

İleri evre prostat kanserli hastalarda aralıklı androjen blokajı (AAB), androjen bağımsız hale geçme süresini geciktirmek, progresyona kadar geçen süreyi uzatabilmek ve yaşam kalitesini iyileştirebilmek düşüncesiyle ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada AAB ile elde ettiğimiz klinik sonuçları ve tedavinin uygulanabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Daha önce tedavi görmemiş, lokal invaziv veya metastatik, prostat kanserli hastalara, hormonal tedavi seçenekleri anlatıldıktan sonra, uluslararası bir tedavi protokolü çerçevesinde uygulanmakta olan AAB tedavisi hakkında bilgi verilerek, bu çalışma içinde yer almak isteyen 15'ine AAB protokolü uygulandı. Üç ay süreyle yapılan maksimal androjen blokajı sonrası serum PSA düzeyi <4 ng/ml olanlar veya ilk PSA değeri %80'in altına inen hastalarda tedavi kesildi. Hastalar tedavisiz dönemde klinik muayene ve PSA ile izlendi. Serum PSA değeri ≥10 ng/ml ve semptomatik progresyonu olan veya asemptomatik olup PSA ≥20 ng/ml olan hastalara tedavi tekrar başlandı. Progresyonsuz sağkalım, tedavisiz periyod, progresyona kadar geçen süre ve yaşam kalitesi değerlendirildi.

Hastalara ortalama 2.5 (1-8) tedavi siklüsü uygulandı. MAB sonrası PSA taban değere ulaşmaya veya %80'den fazla azalma oluncaya kadar geçen zaman ortalama 8.8 (4-14) hafta olarak bulundu. Hastalar, toplam tedavi sikluslerinin ortalama %55'inde tedavi almadılar. Metastatik olan 7 hastanın 4'ünde (%57), ve lokal ileri evre olan 8 hastanın 4'ünde (%50), ortalama 20.8 ayda hormonal tedaviye direnç gelişti. Ortanca 40 aylık izlem sonunda progresyonsuz sağkalım 22±3.4 ay (8-46), toplam sağkalım 41.6±4 ay (18-72) olarak gerçekleşti. On hastada (%66) tedavi verilmeyen sürede libidonun ve cinsel aktivitenin, ortanca 8 hafta içinde geri döndüğü gözlemlendi.

İleri evre prostat kanserli hastalarda AAB, kolay uygulanabilir ve tedavisiz süre boyunca libido ve cinsel aktivitenin geri dönmesine olanak sağlayan bir tedavi seçeneği izlenimi vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, hormonal tedavi, aralıklı androjen blokajı, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Intermittent androgen blockade (IAB) for advanced prostate cancer was initially intended to prolong the overall period of androgen dependence, the time course of the disease until progression and to improve the quality of life. This study was undertaken to assess the feasibility of IAB and to present the clinical outcome of patients who were treated with IAB.

Fifteen previously untreated patients with locally advanced or metastatic prostate cancer were treated using IAB. Hormonal treatment options were explained and with the patients' consent IAB was instituted to the patients, especially who wish to participate in an international IAB study protocol. Maximum androgen blockade was initiated for 3 months. Hormonal therapy was ceased in patients whose PSA falls >80% of the initial value or <4 ng/ml. At the off hormone therapy period patients were followed clinically and with PSA. Therapy is restarted when PSA is >10 ng/ml or the patient is symptomatic; or when PSA is >20 ng/ml and the patient is asymptomatic. Time to tumor progression, progression free survival, treatment free period and quality of life issues were evaluated.

The patients received mean 2.5 cycles (range, 1-8) of hormone therapy. The mean time to PSA nadir or >80% decrease was 8.8 weeks (range, 4-14). The mean of treatment period was 55% for the entire therapy period. After a mean of 20.8 months, 4 (57%) of the 7 patients with metastatic disease and 4 (50%) of the 8 patients with locally advanced disease progressed to an androgen independent state. After a median 40 months follow-up, progression-free and overall survival were 22±3.4 months (range, 8-46) and 41.6±4 months (range, 18-72), respectively. Ten (66%) patients had reported an increase of libido and recovery of sexual function during off therapy periods, after a median 8 weeks following cessation of androgen blockade.

The present results indicate that IAB appears to be a feasible treatment alternative, which enables increase in libido and recovery of sexual function during off therapy periods in patients with advanced prostate cancer.

Key Words: Prostate cancer, hormonal treatment, intermittent androgen blockade, quality of life

GİRİŞ

Hormonal tedavi ileri evre prostat kanserli hastalarda hala en etkin sistemik tedavi şeklidir. Hormonal tedavi sonrası başlangıçta hastaların % 80'inde semptomatik iyileşme olmasına rağmen, hücreler ortalama 18-24 ay içinde androjen bağımsız hale geçmekte ve sonuçta kaçınılmaz olarak klinik progresyon gelişmektedir^{1,2}. Günümüzde hormona dirençli hastalığın etkin bir tedavisi bulunmamaktadır ve metastatik hastalıkta konvansiyonel kastrasyon sonrası ortanca progresyonsuz sağkalım 12-33 ay, toplam sağkalım 23-37 ay olmaktadır².

Yeni antiandrojenlerin ve lüteinizan hormon releasing hormon (LHRH) analoglarının kullanıma girmesi sonrası, iyi tolere edilebilen ve tamamen geri döndürülebilir olma gibi avantajları olan yeni androjen baskılama yöntemleri ortaya çıkmıştır. Buna rağmen, ileri evre hastalığın tedavisinde optimal hormonal tedavinin ne olması gerektiği hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır³. Aralıklı androjen blokajı (AAB), androjenler ortadan kaldırıldığında hayatta kalan tümör hücrelerinin androjenlerin tekrar yerine konması sonucu normal bir yoldan farklılaşmaya zorlanarak programlanmış hücre ölümü olan apoptozis özelliklerinin korunabileceği ve androjen bağımsız bir hale ilerlemelerinin önüne geçilebileceği hipotezine dayanmaktadır². Deneysel çalışmalarda, tümör hücrelerinin apoptotik potansiyellerinin, dönüşümlü olarak androjenlerin ortadan kaldırılıp tekrar yerine konması ile birçok kez indüklenebileceğinin gösterilmiş olması, AAB tedavisinin klinik uygulananına olan ilgiyi artırmıştır^{4,5,6}. İleri evre prostat kanserli hastalarda AAB tedavisi, androjen bağımsız hale geçme süresini geciktirmeyi, progresyona kadar geçen süreyi uzatmayı, yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve tedavi maliyetini azaltmayı hedefleyen yeni bir tedavi adımıdır.

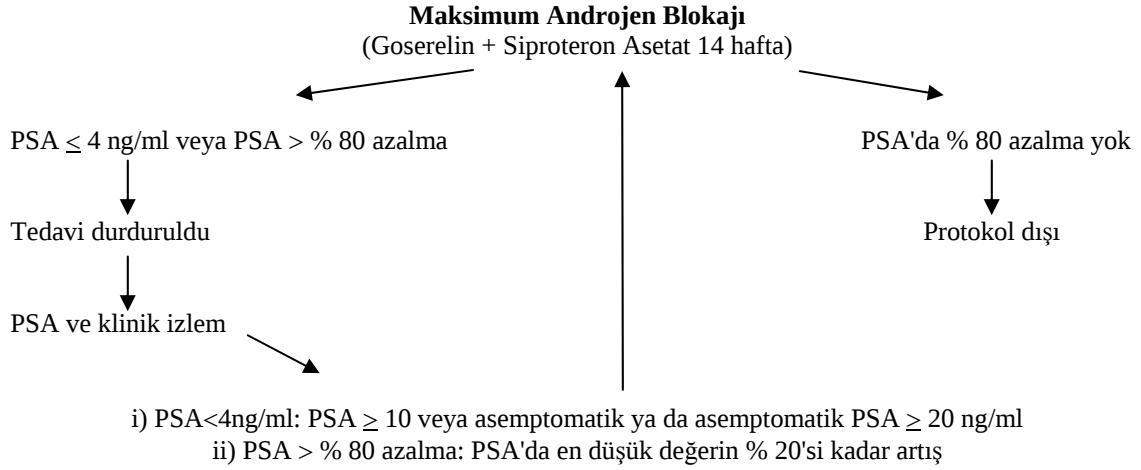
Bu çalışmada, uluslararası bir protokol çerçevesinde tedavi edilen ileri evre prostat kanserli hastalarda AAB ile elde ettiğimiz klinik sonuçları, tedavinin uygulanabilirliğini ve tedavi sırasın-

da hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1995 ile Ocak 2001 tarihleri arasında kurumumuza başvuran lokal invaziv (T₃₋₄, N₀, M₀) veya metastatik (T₃₋₄, N₊ ve/veya M₊), prostat kanserli hastalara, hormonal tedavi seçenekleri anlatıldıktan sonra, uluslararası bir tedavi protokolü çerçevesinde uygulanmakta olan AAB tedavisi hakkında bilgi verilerek, bu çalışma içinde yer almak isteyen 15 hastaya AAB protokolü uygulandı. Tüm hastalardan çalışmaya dahil edilmeden önce yazılı onay belgesi alındı. Ortanca hasta yaşı 67 (58-75) idi ve 7 hastada metastatik, 8 hastada ise lokal invaziv hastalık mevcuttu. Lokal invaziv olanların 4'ünde radikal prostatektomi sonrası biyopsi ile kanıtlanmış rekürrens mevcuttu. Hastaların hiçbirisi daha öncesinde herhangi bir hormonal tedavi almamış idi. Klinik evreleme parmakla rektal inceleme, serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi tayini, transrektal ultrasonografi, abdomino-pelvik bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi ile yapıldı. Ayrıca tedavi öncesi serum testosteron, kreatinin, üre azotu ölçümü ve tam kan sayımı yapıldı. Hastalar ortanca 40 (18-72) ay izlendiler.

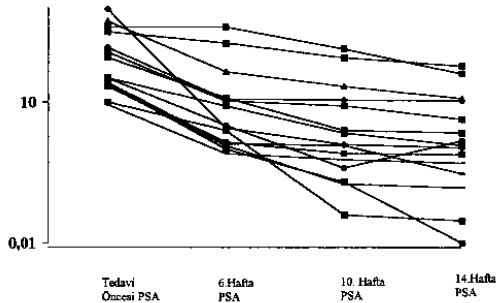
Tüm hastalara 4 hafta aralıklarla subkütan LHRH analogu (goserelin 3.75 mg) ile birlikte oral antiandrojen (siproteron asetat 200 mg/gün) tedavisi verildi. LHRH analogu ile oluşabilecek alevlenme reaksiyonu nedeniyle siproteron asetat tedavisine goserelin verilmezden 2 hafta önce başlandı. Protokole göre 14 hafta süreyle verilen maksimum androjen blokajı (MAB) sonrası serum PSA düzeyi <4 ng/ml olanlar veya ilk PSA değerinde %80'den fazla azalma olan hastalar, hormonal tedavi verilmeksizin izlemek için uygun olarak kabul edildi. Bunlarda tedavi kesilerek, hastalar fizik inceleme ve serum PSA ile izleme alındı. Tedavi verilmeyen dönemde serum PSA değeri ≥10 ng/ml ve semptomu olan veya asemptomatik olup PSA ≥20 ng/ml olan hastalara tekrar MAB başlandı (Şekil 1). Bir tedavi sik-



Şekil 1. AAB protokolü akım şeması

lüsü 14 haftalık MAB ve onu izleyen değişken süredeki tedavisiz periyodun toplamı olarak tanımlandı. MAB'a rağmen ardışık ölçümlerde serum PSA düzeylerinde yükselme olması, önceki lezyonlarda ilerleme ve/veya yeni lezyonların saptanması hormonal direnç gelişimi olarak kabul edilerek, bu hastalara sorumlu hekim tarafından uygun görülen başka sistemik veya lokal tedaviler uygulandı

Hastaların yaşam kalitesi, sosyal ve mesleki aktiviteleri, emosyonel durumu ve cinsel fonksiyonlarını sorgulayan bir anket ile değerlendirildi. Bunun için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (EORTC) tarafından geliştirilen QLQ-C30 yaşam kalitesi formu ve Prostat Kanseri Modülü Yaşam Kalitesi Formu kullanıldı. Bu formun tedaviye başlamazdan önce, ve sonra 6 ayda bir hasta tarafından doldurulması istendi.



Şekil 2. Başlangıçta verilen MAB sonrası serum PSA değerlerindeki düşme değerleri

BULGULAR

Tedavi başlangıcında hastaların ortalama ve ortanca serum PSA değerleri sırasıyla 30 ve 215 (6.8-1078) ng/ml, ortanca Gleason skorları 7 (4-10) idi. İlk yapılan MAB sonrası serum PSA'sı taban değere ulaşmaya veya %80'den fazla azalma oluncaya kadar geçen zaman ortalama 8.8 (4-14) hafta olarak bulundu. Bu sürenin sonunda ortalama PSA değerleri 9.8 (0.03-60) ng/ml idi. Hastaların serum PSA değerlerindeki değişim şekil 2'de gösterilmiştir.

Androjen supresyonu ve onu izleyen tedavisiz dönemden ibaret olan tedavi siklusleri ortalama 2.5 (1-8) kez tekrarlandı. Hastalara verilen terapötik siklus sayısı tablo 1'de, ortalama siklus süreleri ve siklus içindeki ortalama tedavisiz periyot süreleri tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm sikluslar göz önüne alındığında ise toplam tedavi süresinin %55'inde hastalara tedavi verilmediği bulundu. Bir siklus tedavi verilen 7 hastanın 4'ünde hormonal tedaviye direnç geliştiğinden, bu hastalarda hormonal tedaviyi ikinci kez kesmek mümkün olmadı. Birinci siklusla tedavisiz olarak izlenen 3 hastaya ise ortalama 26.6 (19-34) aydır tedavi verilmemektedir. İkinci tedavi siklusü verilen 8 hastanın 3'ünde progresyon gelişti ve protokol dışı kaldılar; 1 hasta ikinci siklusla tedavisiz dönemde izlemde olup, ikinci siklusla tedavisiz periyodu tamamlayan 4 hasta ise protokole göre daha ileri tedavi sikluslerine geçtiler. Bunlardan 1'inde 4. siklusla hormonal tedaviye direnç ve progresif hastalık gelişti, 1 hasta halen 4.

siklüste tedavisiz dönemde, diğer 2 hasta ise 7. ve 8. siklüs içinde tedavisiz olarak izlenmiştir (tablo 1).

Siklüs sayısı	N
1	7 (3 hasta protokolde, 4'ünde progresyon)
2	4 (1'i protokolde, 3'ünde progresyon)
4	2 (1'i protokolde, 1'inde progresyon)
7	1 (protokolde)
8	1 (protokolde)
Toplam	15 (7 hasta protokolde, 8'inde progresyon)

Tablo 1. Terapötik siklüs sayıları

Siklüs	Ortalama siklüs süresi (ay)	Ortalama tedavisiz periyot süresi	
		ay	%
1	12.9 (6-37)	9.9	64.6
2	7 (6-7)	4	55.3
3	7.5 (6-11)	4.2	57.2
4	6.25 (6-7)	3	48
5	6 (6-6)	3	50
6	6 (6-6)	3	50
7	16 (6-26)	12	65

Tablo 2. Ortalama siklüs süreleri ve tedavisiz periyot yüzdeleri.

Tedavi süresince toplam 8 (%53) hastada ortalama 20.8 (8-35) ayda hormonal tedaviye direnç gelişti. Bunlardan üçü progresif hastalıktan, 1'i ise başka bir nedenden kaybedildi. Progresyon olan diğer 4 hasta (2'si lokal invaziv, 2'si metastatik) ise sağ olarak izlenmiştir. Yedi hastada protokole göre halen AAB tedavisine devam edilmektedir. Tüm hastaların progresyonsuz ve toplam sağkalım süreleri tablo 3'de gösterilmiştir. Hormonal tedaviye direnç gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama Gleason skorları sırasıyla 7.1 ± 0.5 ve 6.7 ± 0.6 olup, aralarında farklılık saptanmamıştır ($p=0.30$).

Hormonal tedaviye direnç	8/15 (%53)
Lokal invaziv	4/7 (% 57)
Metastatik	4/8 (%50)
Progresyonsuz sağkalım	22 $\pm$ 3.4 (8-46) ay
Toplam sağkalım	41.6 $\pm$ 4 (18-72) ay

Tablo 3. Hastaların hormonal tedaviye direnç oranları ve sağkalım süreleri

Tedavi verilmeyen dönemlerde, son yapılan LHRH analogu enjeksiyonundan ortanca 8 hafta sonra tüm hastalarda ilaçlara bağlı yan etkilerde azalma, libidoda artma ve genel iyilik halinde iyileşme olduğu ve 10 hastada (%66) ise seksüel aktivitede geri dönüşüm olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Prostat kanserindeki androjen bağımlı apoptotik sürecin, tekrarlayan şekillerde androjen baskılanması ve androjenlerin tekrar yerine konması ile sürdürülebileceğinin laboratuvar çalışmalarında gösterilmiş olması AAB kavramını popülerize etmiştir^{5,6}. Spontan klinik gidişi metastatik prostat kanserine benzerlik gösteren, androjen bağımlı Shionogi karsinomu kullanılarak yapılan çalışmalarda, kalıcı androjen blokajı yapılan farelerde androjen bağımsız tümör büyümesinin 50 günde olduğu ancak AAB ile bu sürenin yaklaşık 150 güne kadar uzayabildiği gözlenmiştir⁶. İnsan prostat LNCaP tümörlerinin atimik farelere implantasyonu ile oluşturulan deneysel modelde de hormon bağımsız tümör büyümesinin AAB yapılan grupta kastrasyon yapılanlara göre 3 kat geciktirilebildiği bulunmuştur⁵. Bu araştırmacılara göre, prostat kanserinde progresyon daha öncesinde androjenler ile baskılanmış genlerin aktivasyonu ve bunun sonucunda, kurtulan kök hücrelerini direkt olarak stimüle eden otokrin ve parakrin büyüme faktörlerinin üretilmesinden dolayı olduğu ileri sürülmektedir⁶. Bundan dolayı eğer progresyon başlamazdan önce androjenler tekrar yerine konulursa, bu kök hücrelerinin hala androjen bağımlı tümör hücre klonları oluşumuna öncülük edecekleri ve bunlarında androjen deprivasyonuna tekrar duyarlı olacakları düşünülmektedir⁶.

Klinik uygulamada prostat kanserinde AAB ilk kez dietilstilbestrol (DES) kullanılarak 20 ileri evre prostat kanseri hastasında denenmiş, ve AAB ile sağkalımın olumsuz yönde etkilenmediği, tedavisiz dönemde yaşam kalitesinde iyileşme olduğu bulunmuştur⁷. Daha sonraları sınırlı sayıda hasta içeren birçok non-randomize pilot çalışma yapılmış ve prostat kanserli hastalarda AAB tedavisinin uygulanabilir olduğu gösterilmiştir⁶⁻¹⁶. Bu çalışmaların bulguları tablo 4'de kısaca özetlenmiştir. İncelendiğinde, bu çalışmaların homojen bir metodoloji ile yapılmamış olduğu görülür. Yine bu çalışmalarda, farklı hasta seçim

kriterleri ve farklı androjen blokajı yöntemleri kullanılmış olduğundan hem bunların sonuçlarını yorumlamak hem de kendi aralarında karşılaştırma yapmak güçtür. Bizim çalışmamızın bulguları büyük ölçüde öncekilerle uygunluk göstermekle birlikte bazı farklılıkların altını çizmek gerekir. Daha önceki çalışmaların ortak özelliği başlangıçta verilen androjen blokajı süresinin 6-12 ay gibi uzun süreli olması ve özellikle de tedavinin kesilmesine karar verilen hastalarda PSA taban değere ulaşılıncaya kadar androjen blokajı yapılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise başlangıç MAB sonrası sadece erken dönemde PSA'sı taban değere inen hastalar veya yine erken dönemde serum PSA değerinde >%80 azalma olanlar AAB tedavisi için uygun kabul edilmişlerdir. Bu hasta seçim kriteri bulgularımızın değerlendirilmesinde bir önyargıya neden olabilir; aynı önyargı nispeten bahsedilen diğer çalışmalar için de geçerlidir. Çünkü tanı sonrası androjen deprivasyonuna iyi yanıt vermeyen hastalarda prognoz daha kötü olduğu bilinmekte ve bunun androjen bağımsız progresyonun erken bir işareti sayılması gerektiği düşünülmektedir^{16,17}. Bruchovsky ve ark.'larının çalışmalarında androjen blokajı sonrası PSA değerinde ilk 10 hafta içinde belirgin

düşme (özellikle de normal değerlere inme) gözlenen hastaların AAB tedavisine verdikleri klinik yanıtın, serum PSA değeri MAB sonrası 30-40 hafta gibi daha geç sürede düşenlere göre daha iyi olduğunun gösterilmiş olması da bu savı desteklemektedir¹⁸.

Goldenberg ve ark.'larının çalışmasında metastatik prostat kanserli hastalarda terapötik sıklıslardaki tedavisiz periyot yüzdesinin daha az olmaya eğilimli olduğu gözlenmiştir⁸. Ayrıca radyoterapi veya radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens olanlarda ya da lokal invaziv hastalıkta ortanca sağkalımın daha uzun olduğu, ve tedavisiz intervallerin daha uzun olmaya eğilimli olduğunun bulunmuş olmasından dolayı, AAB tedavisinin bu tür hastalara önerilmesinin daha uygun olacağı öne sürülmektedir^{10,14}.

Çalışmamızda hastaların hepsinde tedavi verilmeyen dönemde ilaçlara bağlı yan etkilerde (sıcak basması, jinekomasti vb.) belirgin azalma olduğu ve hastaların çoğunluğunda tedavisiz dönemlerde libido artışı ve cinsel aktivitede geri dönme olduğu gözlenmiştir. AAB yapılan hastalarda objektif bir yaşam kalitesi değerlendirilme-

Yazar	n	Klinik Evre	Ortalama AB süresi (ay)	Tedavisiz Periyot (%)	Mak. Sıklık Sayısı	Tedaviye Başlama Kriterleri	İzlem (ay)	Libido artışı + seksüel Aktivite	Hormona direnç
Klotz ⁷	20	M	11 (min:2-mak:70)	--	--	Semptomatik progresyon	--	% 90	--
Akakura ⁶	7	Lİ (4)+M(3)	min 6	--	4	PSA >20 ng/ml	47	% 66	% 0
Goldenberg ⁸	47	L(4)+Lİ(19)+M(24)	min 6	47	5	PSA 10-20 ng/ml	30	% 90	--
Higano ⁹	22	L(2)+Lİ(10)+M(10)	9-12	38	3	PSA >4-40 ng/ml	26 (min:10-mak:51)	% 100	--
Gleave ¹⁰	29	M	Ort. 9	45	5	PSA 10-20 ng/ml	43	% 100	% 35
Oliver ¹¹	20	L+M	12 (min:3-mak:48)	--	3	PSA 10-20 ng/ml	36	--	--
Horwich ¹²	16	M	5.5 (min:3-mak:9)	--	2	PSA 10-20 ng/ml	--	--	--
Grossfeld ¹³	47	L(24)+Lİ(23)	4 (min:1-mak:11)	47	5	PSA'nın taban değere ulaşarak yukarı çıkması	24(min:5-mak:52)	--	% 0
Crook ¹⁴	54	Lİ(11)+M(39)	8	46.5	3	PSA >10 ng/ml			
Kurek ¹⁵	44	L(25)+Post RPP(29)	9	58	--	RRP: PSA>3ng/ml cT1: PSA>6ng/ml	48	% 100	% 0
Bouchot ¹⁶	43	M	12	44	2	PSA>20ng/ml veya semptomatik progresyon	44 (min:18-mak:66)	0	% 40

Tablo 4. AAB ile ilgili daha öncesinde yapılmış çalışmaların bulguları (L: lokalize, Lİ: lokal invaziv, M: metastatik, Post RPP: radikal prostatektomi)

sinin yapılabilmesi için standart anket formlarının kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

AAB üzerine giderek artan bir ilgi olmasına rağmen bu tedavinin etkinliği randomize klinik çalışmalar ile ortaya konmuş değildir. İleri evre prostat kanserli hastalarda MAB'nın konvansiyonel kastrasyona göre belirgin bir sağkalım avantajı sağlamadığının gösterilmiş olması¹⁹, ve bundan dolayı ilaç endüstrisinin endişeye kapılarak AAB gibi yeni androjen blokajı yöntemlerinin gündeme gelmesine önayak olduğunu ileri süren görüşler de vardır²⁰. Bu görüşü savunanlar bu tedavi formunun yaygın olarak kabul görmezden önce kontrollü klinik çalışmalar ile sınırlandırılması gerektiğini önermektedirler²⁰.

AAB tedavisinin tümör progresyonu üzerine olan etkileri ve sağkalımı kötü veya iyi yönde etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir. Buna rağmen, izlem süreleri nispeten kısa olan bu ve önceki pilot çalışmalarda, bu tedavinin sağkalım üzerinde olumsuz bir etki yaptığı gösterilmemiştir. Ancak hormonal tedavi sonrası PSA'sı stabil ve tercihan düşük bir düzeye inen hastalarda sürekli MAB ile aralıklı MAB'nın progresyon ve sağkalım üzerine olan etkilerini araştıran randomize prospektif çalışmalar yapılmadan bu sorulara yanıt alınamayacaktır. Bu amaçla prospektif çalışmalar başlatılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla SWOG (Southwest Oncology Group) ve EORTC metastatik prostat kanserinde, SEUG (South European Uro-oncology Group) metastatik ve lokal invazif hastalıkta, Alman Üroloji Derneği ise radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrens olan hastalarda, sürekli MAB ile aralıklı MAB'nı karşılaştıran randomize çalışmalar başlatmışlardır^{3,15}. Bu çalışmalar henüz devam etmektedir.

SONUÇ

Prostat kanserinde AAB tedavisi kavramı deneysel ve klinik kanıtlara dayanmakta olup hastalarda yaşam kalitesinde iyileşmeye yol açabilen, pratikte uygulanabilir bir tedavi şeklidir. AAB'nın prostat kanserli hastalarda progresyona kadar geçen süre ve toplam sağkalım üzerine olumsuz bir etkisi yok gibi gözükmektedir. Ancak henüz devam etmekte olan randomize prospektif çalışmalar sonuçlanıp, bu tedavi şeklinin etkinliği ortaya konuncaya kadar AAB deneysel

bir tedavi şekli olarak kabul edilmeli ve rutin olarak her hastaya önerilmemelidir.

KAYNAKLAR

- 1- **O'Reilly KJ, Crawford ED, Trasher JB:** Combined androgen blockade: Current controversies. Intermittent/early versus late; in Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Joffey DS (eds). *Genito Urinary Oncology*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 842-854, 2000.
- 2- **Gleave ME, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al:** Intermittent androgen suppression: Rationale and clinical experience; in Schröder F (ed). *Recent advances in prostate cancer and BPH*, London, Parthenon, pp. 109-121, 1997.
- 3- **Tyrell CJ:** Controversies in the management of advanced prostate cancer. *Brit J Cancer*. 79: 146-155, 1999
- 4- **Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al:** Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res*. 50:2275-82, 1990.
- 5- **Gleave ME, Hsieh JT, Wu HC, et al:** Serum PSA levels in mice bearing human prostate LNCaP tumors are determined by tumor volume and endocrine and growth factors. *Cancer Res*. 52: 1598, 1992.
- 6- **Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al:** Effects of intermittent androgen suppression on androgen dependent tumors. Apoptosis and serum prostate specific antigen. *Cancer*. 71: 2782-90, 1993.
- 7- **Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, et al:** Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer*. 58: 2546-50, 1986.
- 8- **Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ML, et al:** Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: A preliminary report. *Urology*. 45: 839-44, 1995.
- 9- **Higano CS, Ellis W, Russell K, et al:** Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: A pilot study. *Urology*. 48: 800-4, 1996.
- 10- **Gleave ML, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al:** Intermittent androgen suppression: Rationale and clinical experience. *Eur Urol*. 34 (suppl 3): 37-41, 1998.
- 11- **Oliver RT, Williams G, Paris AM, et al:** Intermittent androgen deprivation after PSA-complete response as a strategy to reduce induction of hormone resistant prostate cancer. *Urology*. 49: 79-82, 1997.
- 12- **Horwich A, Huddart RA, Gadd J, et al:** A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Brit J Urol*. 81: 96-99, 1998.

- 13- **Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR:** Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: Initial experience. 51: 137-144, 1998.
- 14- **Crook JM, Szumacher E, Malone S, et al:** Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. Urology. 53: 530-534, 1999.
- 15- **Kurek R, Renneberg H, Lübben G, et al:** Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. Eur Urol. 35(suppl 1): 27-31, 1999.
- 16- **Bouchot O, Lenormand L, Karam G, et al:** Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer. Eur Urol. 38: 543-549, 2000.
- 17- **Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, et al:** The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. J Urol. 147: 956-61, 1992.
- 18- **Bruchovsky N, Goldenberg SL, Gleave ML, et al:** Intermittent therapy for prostate cancer. Endocrine-Related Cancer. 4: 153-177, 1997.
- 19- **Prostate Cancer Trialists Collaborative Group:** Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomized trials. Lancet. 355: 1491-98, 2000.
- 20- **Walsh PC:** Editorial comment. J Urol. 156:1524, 1996.