



(İleri Evre) Prostat Kanserinde HORMONAL TEDAVİ

Dr. Kamil ÇAM
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji AD

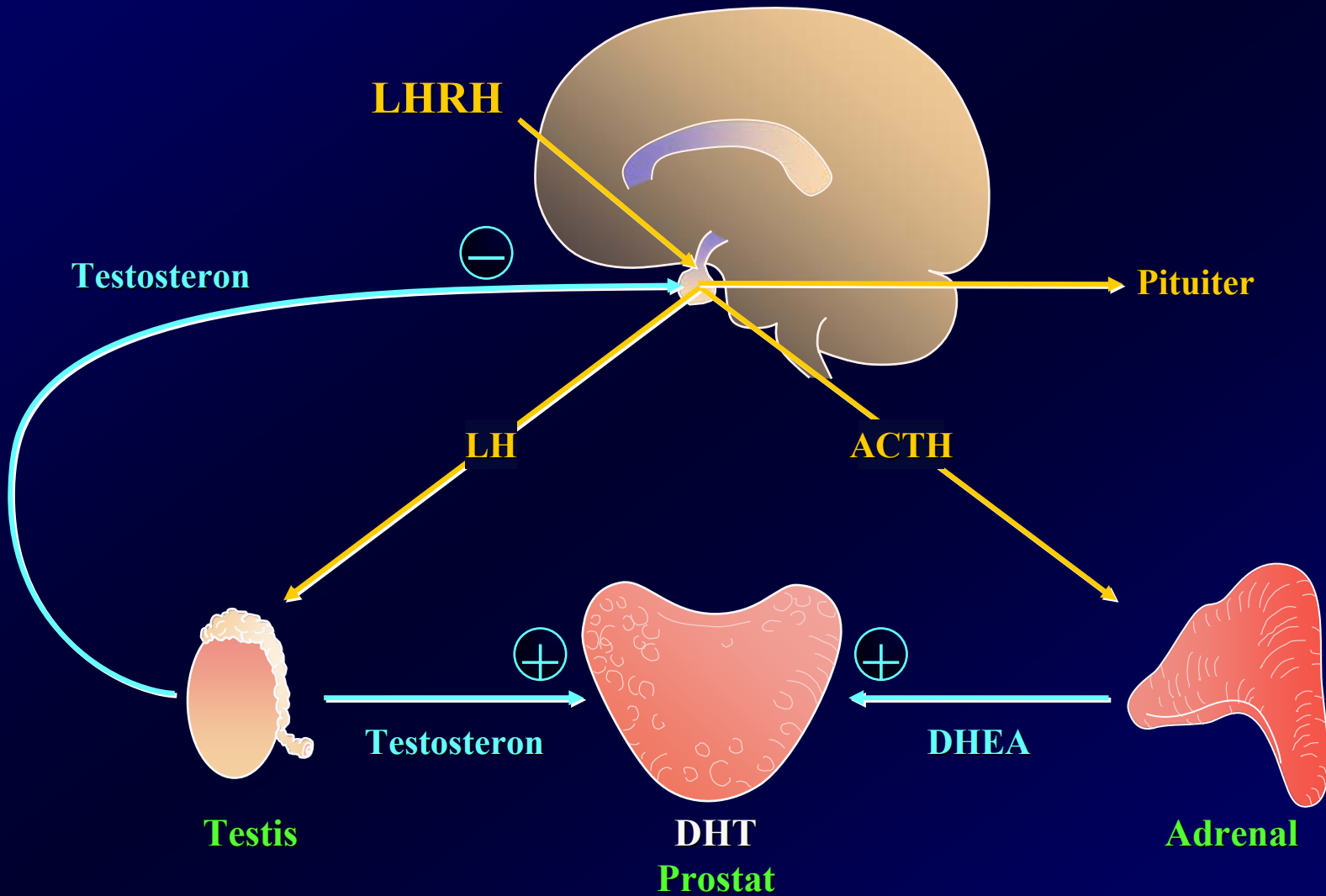
- **Prostat kanseri hormon bağımlı**
- **Yaşla bağıntılı olarak testosteron prostatik karsinogenezi ??**

Hormonal Tedavi

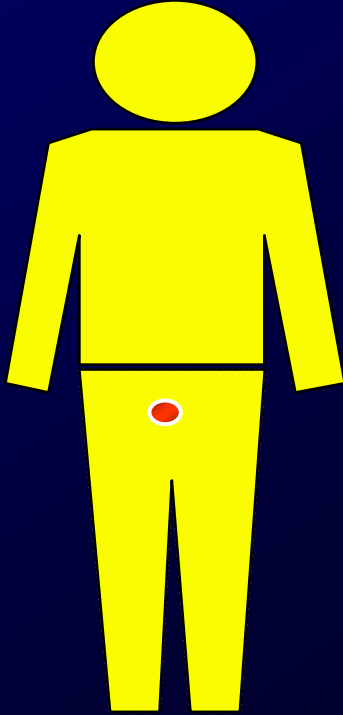
**Testesteron düzeyini
düşüren her tedavi**

ANDROJEN SENTEZİ

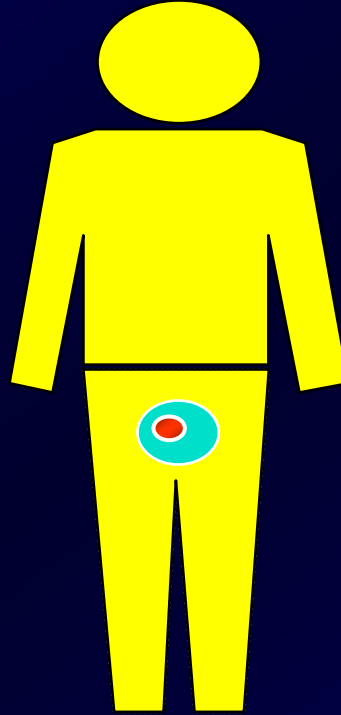
Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal aks



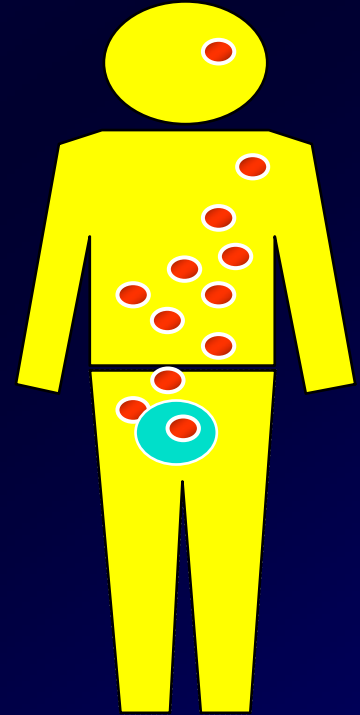
HORMONAL TEDAVİ İNDİKASYON



Organ Sınırlı



Lokal İleri Evre



İleri Evre

HORMONAL TEDAVİ İNDİKASYON



- **ORGAN SINIRLI HASTALIK ???**
 - TEK BAŞINA
 - RP'ye ADJUVAN veya NEOADJUVAN
 - RR'ye ADJUVAN veya NEOADJUVAN
- **LOKAL İLERİ HASTALIK**
 - TEK BAŞINA
 - RP'ye ADJUVAN veya NEOADJUVAN
 - RR'ye ADJUVAN veya NEOADJUVAN
- **İLERİ EVRE HASTALIK**

**Hormonal Tedavi
iyi diferensiye hastalıkta
radikal prostatektomiye
eşdeğer**

Egawa, 2004

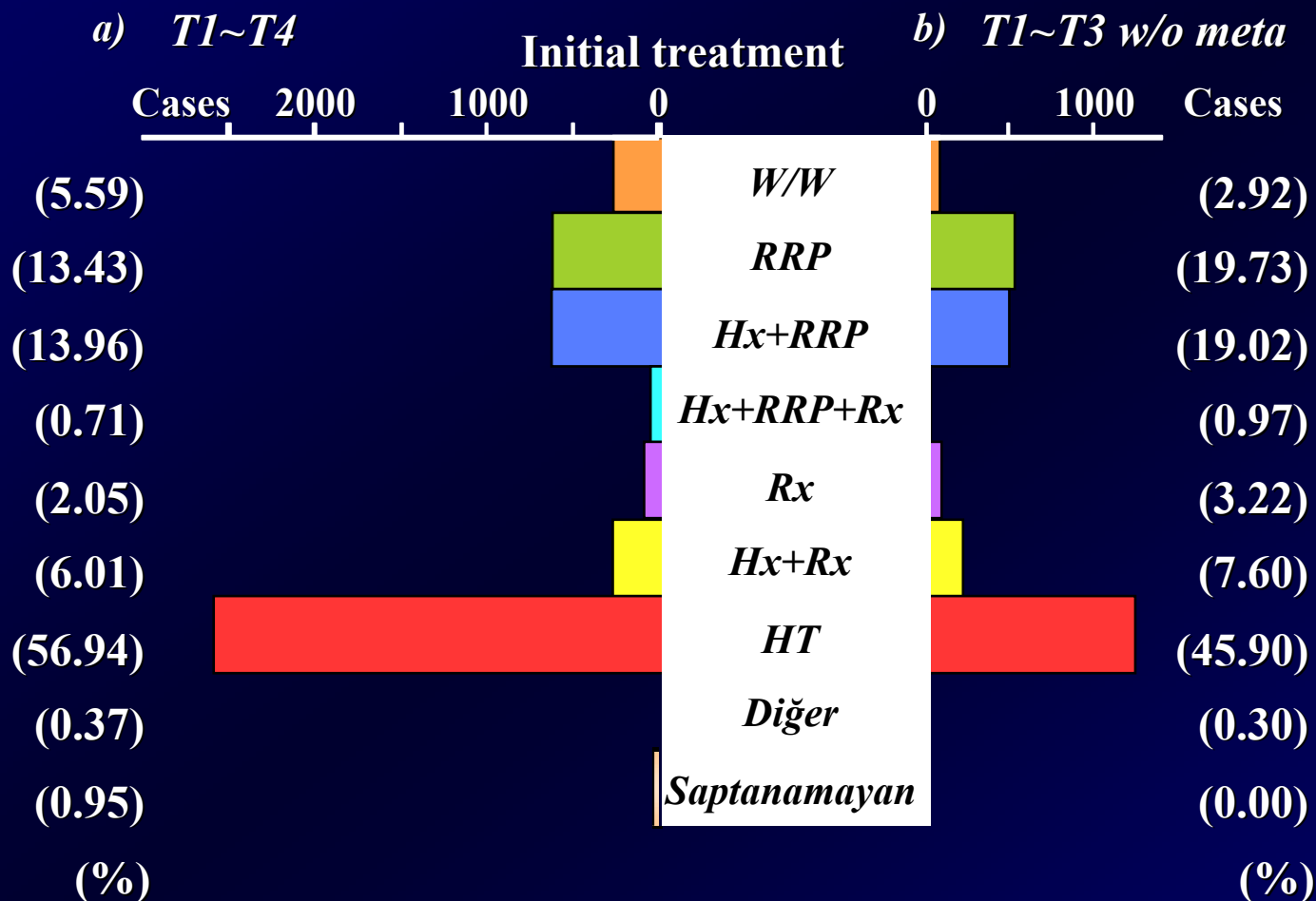
- **Evre B 447 hasta**
- **% 55 HT vs % 45 RP+HT**



- **9,2 yıl takip**
- **Survî fark yok**


Egawa, 2004

JUA PC Registration 2005



(Int JU, 2005)

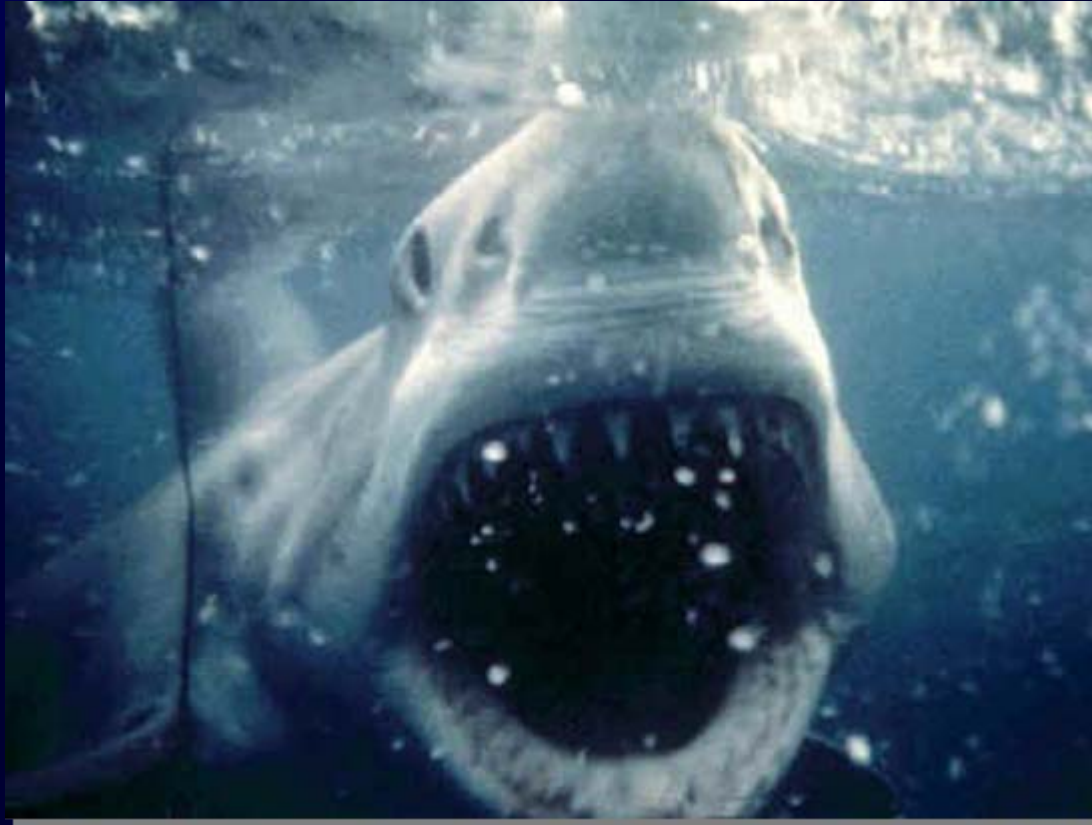
İleri Evre Hastalık

- Taramanın yaygın olmadığı ülkelerde önemli oranda
- Tarama ile lokal hastalık oranı 
- Lokal hastaların %10-50 progresyon

Parkin 1999

İleri Evre Prostat Kanseri

ÖLÜMCÜL !

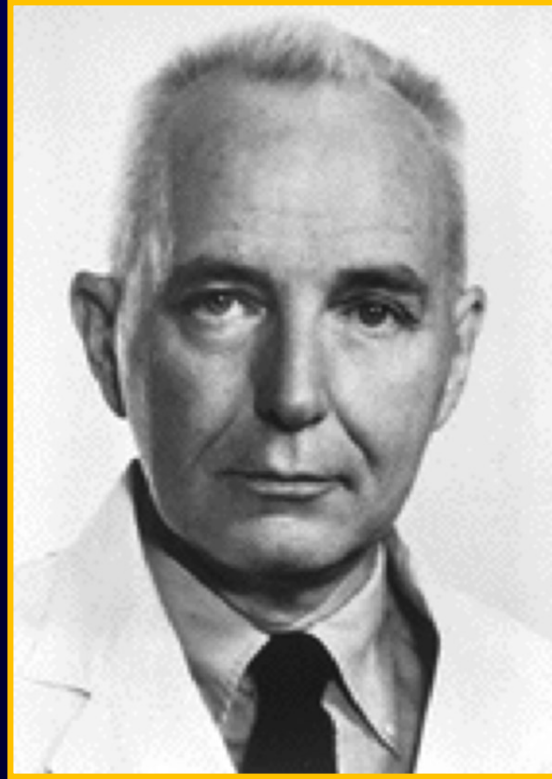


İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ

- **HORMONAL TEDAVİ STANDART**
–%80-90 yanıt

EUA Kılavuzları

Hormonal Tedavi (1941)



Charles B. Huggins
Nobel Ödülü, 1966

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ

- **HORMONAL TEDAVİ PALYATİF**
–12-33 ayda progresyon

EUA Kılavuzları

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ

HORMONAL TEDAVİDE ARAYIŞLAR

HORMONAL TEDAVİ



<1940

1940

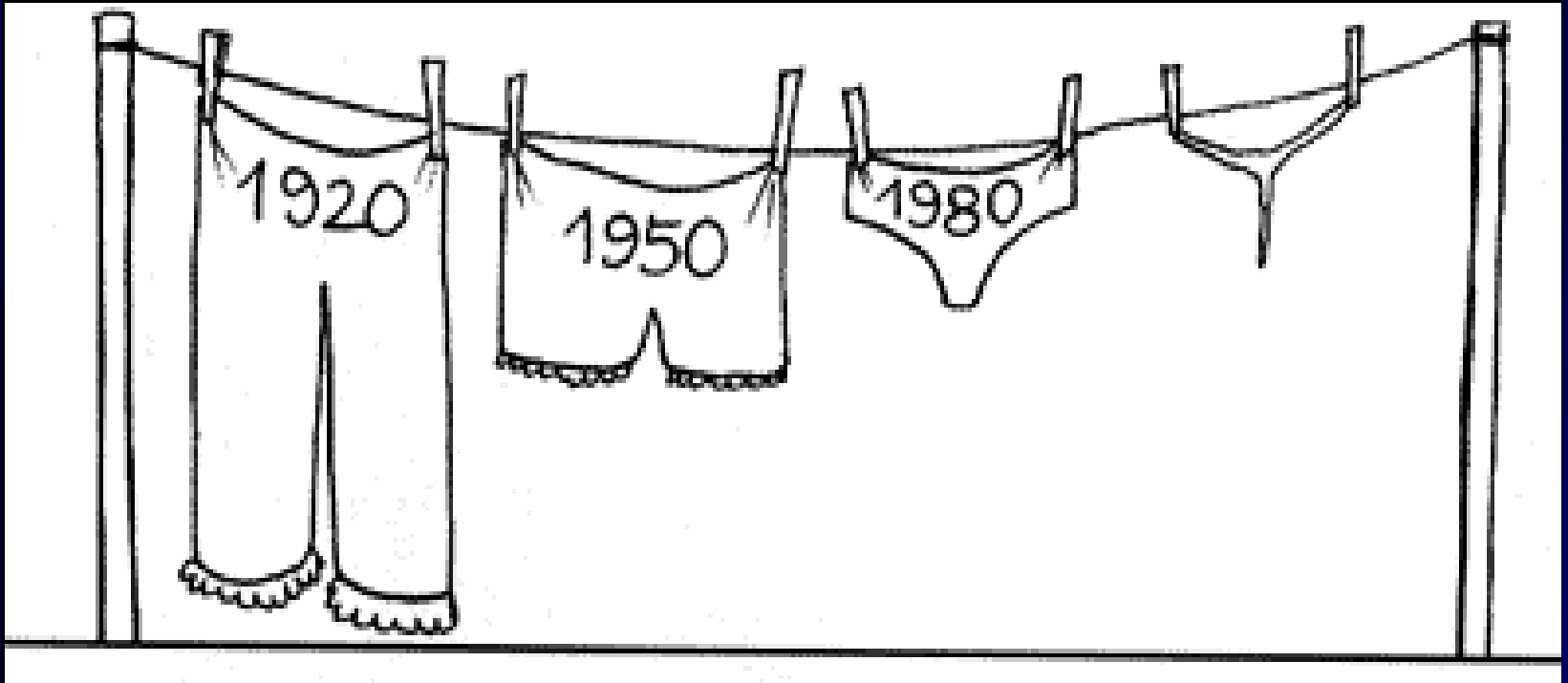
1985

1989

2002

ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ ??
MONOTERAPİ ???

Küresel Isınma



HORMONAL TEDAVİ YÖNTEM

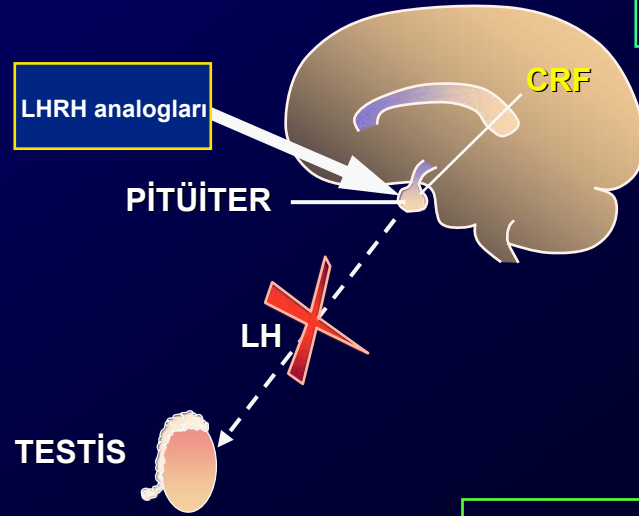
A) TESTİS

- I-Cerrahi kastrasyon
 - Bilateral orşiektomi
- II-Medikal sentral baskılama
 - Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal aks
 - Estrojenler (DES)
 - LHRH analogları - antagonistleri

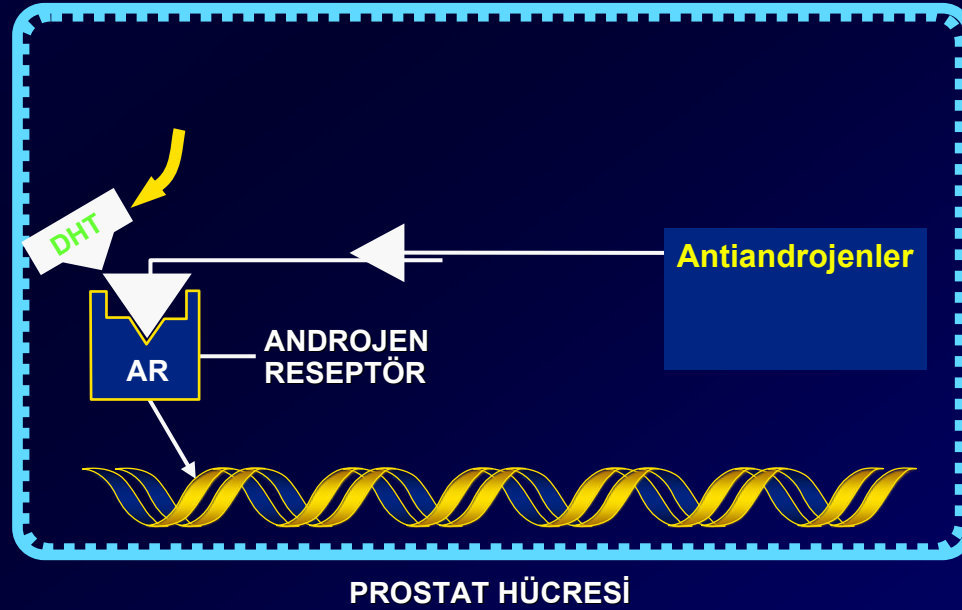
B) ADRENAL

- III-Medikal periferel baskılama
 - Androjen reseptör antagonistleri
 - Steroidal - Nonsteroidal antiandrojenler

Medikal kastrasyon



Androjen Reseptör blokajı



HORMONAL TEDAVİ

UYGULAMA

- **I- Parsiyal Androjen Blokajı (Testis)**
 - Bilateral orşiektomi
 - LHRH analogları
- **II- Maksimal Androjen Blokajı (Testis+Adrenal)**
 - Bilateral orşiektomi + Antiandrojen
 - LHRH analogları + Antiandrojen
- **III- Antiandrojen Monoterapi**
- **IV- Aralıklı Hormonal Tedavi**

Estrojenler

- **Ajanlar**
 - DES
- **Geri-besleme LHRH blokajı**
- **1 mg DES = Orşiektomi (EORTC 30805)**

Roninson 1995

- **Ciddi yan etki**
 - Kardiovasküler ve tromboembolik

LHRH analogları

- **Ajanlar**
 - Busereline
 - Gosereline
 - Leuprolide
 - Triptorelin
- **Tüm ajanlar eşdeğer** (Faz III)
Tunn 1998
- **LHRH analogları = Orşiektomi** (Metaanaliz)
Seidenfeld 2000

LHRH antagonistleri

- **Ajanlar**
 - **Abarelix**
- **Başlangıçta T yükselmesi olmaz**
- **Hastalık alevlenmesi yok**
- **Daha hızlı T düşüşü**
- **Anaflaksi**
- **Faz III çalışmalar**

Antiandojenler

- **Steroidal ?**
 - Siproteron asetat (CPA)
 - Megestrol asetat
- **Nonsteroidal**
 - Flutamide
 - Bicalutamide
 - Nilutamide

HORMONAL TEDAVİ

- **2 soru ?**

- Parsiyal vs Maksimal Androjen Blokajı

- Erken vs Geç Androjen Blokajı

MAB = PAB

<u>Çalışma</u>	<u>n</u>	<u>Tx</u>	<u>Takip (ay)</u>	<u>PFS (ay)</u>	<u>p</u>
Iverson	262	O+P vs G+F	57	17 vs 16	NS
Blend	208	O+P vs G+N	15	12 vs 12	NS
Fourcade	245	G+P vs G+F	15	16 vs 19	NS
Boccardo	373	G+P vs G+F	24	17 vs 24	NS
Eisenberger	1387	O+P vs O+F	M	19 vs 20	NS

PFS=Progresyonsuz yaşam, M=Metaanaliz, P=Plasebo, L=Leuprolide, F=Flutamide, G=Goserelin, O=Orşiektomi, N=Nilutamide

MAB > PAB

<u>Çalışma</u>	<u>n</u>	<u>Tx</u>	<u>Takip (ay)</u>	<u>PFS (ay)</u>	<u>p</u>
Crawford	603	L+P vs L+F	48	14 vs 17	0,039
Denis	310	O+P vs G+F	60	12 vs 18	0,002
Janknet	423	O+P vs O+N	98	15 vs 21	0,002
Bertagna	1056	O+P vs O+N	M	%16 artış	0,05

PFS=Progresyonsuz yaşam, M=Metaanaliz, P=Plasebo, L=Leuprolide, F=Flutamide, G=Goserelin, O=Orşiektomi, N=Nilutamide

MAB vs PAB

- 3 metaanaliz

MAB = PAB

- 9 çalışmanın metaanalizi
- 4128 hasta
- 5 yıllık takip
- MAB = PAB

Bennet, 1999

MAB > PAB

- 22 çalışmanın metaanalizi
- 5710 hasta
- 2 yılda fark yok
- **5 yılda %3,4** survi avantajı
- MAB > PAB

PCTCG 1995

MAB > PAB

- 21 çalışmanın metaanalizi
- 6871 hasta
- 5 yıllık takip
- 3,7-7 aylık sürvi avantajı
- MAB > PAB

AHCPR 2000

MAB

**LHRH agonist veya antagonist veya
orşiektomi**

+

Antiandrojen
(flutamide veya bicalutamide veya nilutamide)
- siproterone asetat ?

Erken > Geç

<u>Komplikasyon</u>	<u>Erken (n=468)</u>	<u>Geç (n=465)</u>
Ađrı	121	211
TUR	65	141
Kırık	11	21
SC Basısı	9	23
Üreter obstrüksiyonu	33	55
Organ metastazı	37	55
Mortalite	203	257

MRC

Erken > Geç

- * 7 randomize çalışma
- * Erken tedavi yaşamı uzatır

Hormonal Tedavi

ÇALIŞMA

5 YILDA FAYDA

EORTC, Bolla et al. (1997)

% 77 (p=0.01)

RTOG 85-31
Pilepich et al. (1997)

% 37 Gleason score 8-10
(p=0.03)

Messing et al. (1999)

% 81 (p=0.001)

Granfors et al. (1998)

% 39 (p=0.06)

Hanks et al. (2000)

% 59 Gleason score 8-10
(p=0.007)

D'Amico et al. (2004)

% 41 (p<0.04)

SONUÇ
HORMONAL TEDAVİ

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ
STANDART TEDAVİ



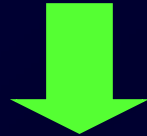
ERKEN MAB ?

ORŞİEKTOMİ + NONSTEROİDAL ANTIANDROJEN

Hormonal Tedavi

Yeni Yaklaşım

- LHRH analogları
- 13 hasta, T takibi
- **>50** ng/ml ise enjeksiyon yapılması



- Enjeksiyon süresi uzamakta
- Hasta uyumu
- Düşük maliyet
- Hormon rezistans tanısı

Greil, 2009

HORMONAL TEDAVİ

ÖNEMLİ YAN ETKİLER

Hormonal Tedavi Yan Etkiler

- Sıcak basması
- Libido kaybı
- İmpotans
- Jinekomasti
- Osteoporoz
- Kas kaybı
- Anemi

Metabolik Sendrom

VOLUME 24 • NUMBER 24 • AUGUST 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Metabolic Syndrome in Men With Prostate Cancer Undergoing Long-Term Androgen-Deprivation Therapy

Milena Braga-Basaria, Adrian S. Dobs, Denis C. Muller, Michael A. Carducci, Majnu John, Josephine Egan, and Shehzad Basaria

ABSTRACT

Purpose

Prostate cancer (PCa) is one of the most common cancers in men. Men with recurrent or metastatic PCa are treated with androgen-deprivation therapy (ADT), resulting in profound hypogonadism. Because male hypogonadism is a risk factor for metabolic syndrome and men with PCa have high cardiovascular mortality, we evaluated the prevalence of metabolic syndrome in men undergoing long-term ADT.

From the Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Johns Hopkins University School of Medicine; National Institute on Aging, National Institutes of Health; and the Department of Oncology, Prostate Cancer Research Program, Kimmel Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD.

Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer

Nancy L. Keating, A. James O'Malley, and Matthew R. Smith

**>73.000 hasta, >65 yaş, lokalize prostat kanseri
>1/3 Hormonal Tedavi**

/1000 hasta-yıl	DM	MI	Ani Ölüm
Tedavisiz	21	11	9
LHRH agonist	29	14	13
Orşiektomi	25	13	12

Hormonal Tedavi

- **BMD (Kemik Mineral Yoğunluğu) Kaybı**

%	1 yıl	2 yıl
Orşiektomi	2,4	10
GnRH Agonist	3,4	6,5

Hormonal Tedavi (HT)

BMD kaybı vs Kırık Riski

	Kırık riski
Normal (>65 yaş)	% 0,5 / Yıl
HT	% 5 (medyan 22 ay)
HT almayan prostat kanseri	%1 / 7yıl
HT	%28 / 7yıl

İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİ

- **PALYATİF**
- **ÇOĞU HASTADA SEMPTOMLARI
GİDERİR**
- **PROGRESYONU GECİKTİRİR**
- **SAĞKALIM ?**
- **ÖNEMLİ YAN ETKİLERİ**

Hippocrates

Zarar verme

Hippocrates

Hastalıktan ziyade hasta daha önemlidir !



HEKİMİN GÖREVİ



İMPOTANS YAŞAM KALİTESİ

BEFORE



Koç

AFTER



Kuzu

STOP!!!

Give it a chance!

HORMONAL TEDAVİ

ALTERNATİF MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR

- ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ
- MONOTERAPİ

ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ

ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ

- **1. YÜKSEK ETKİNLİK**

- Androjen rezistansının gecikmesi

Akakura (1993)

- **2. DÜŞÜK YAN ETKİ**

- Seksüel aktivite

- Artmış yaşam kalitesi

- **3. DÜŞÜK MALİYET**

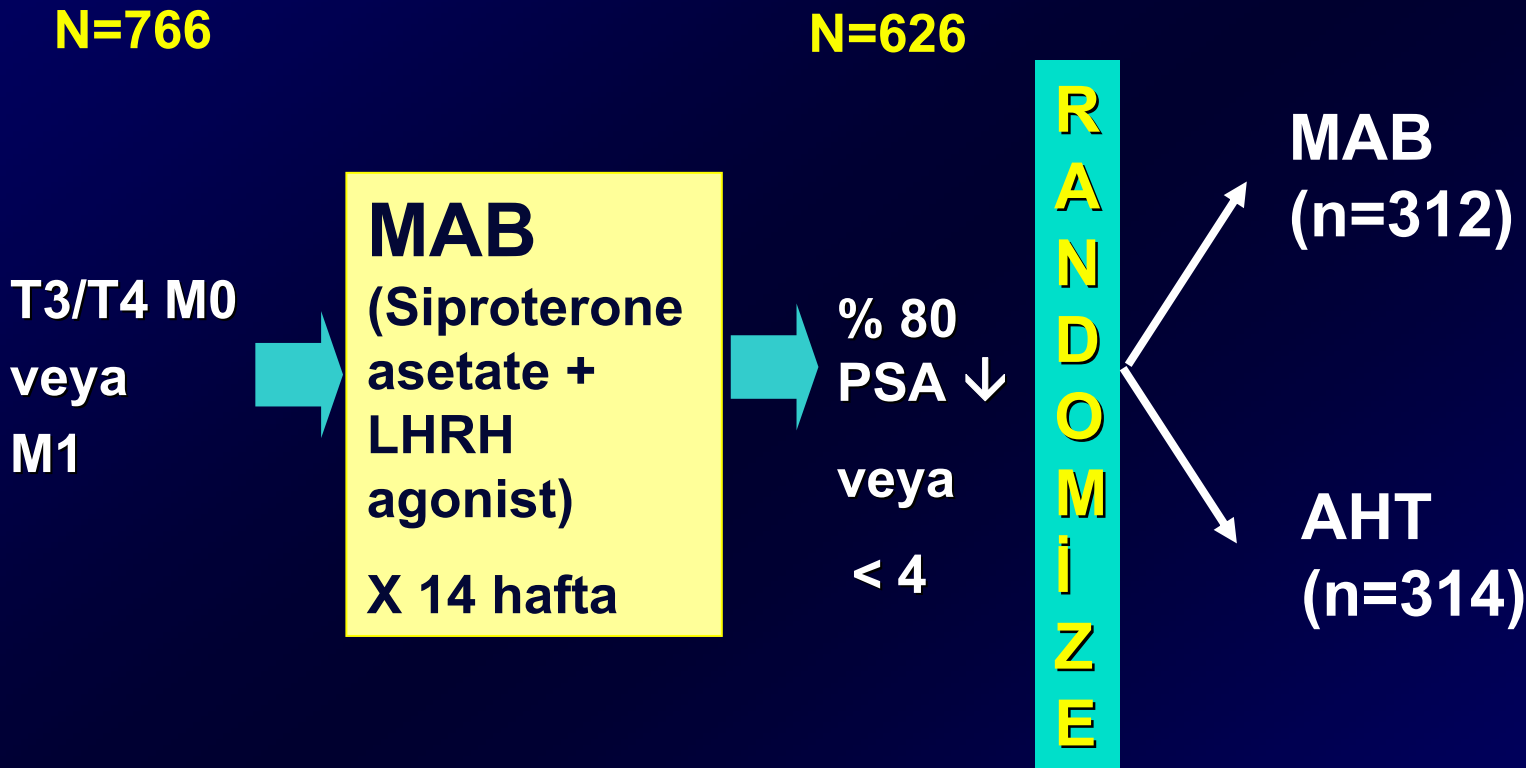
ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ

YÜKSEK ETKİNLİK

- **DENEYSEL MODELDE (Shionogi kanser)**
- **AHT vs Sürekli MAB**
- **AHT**
 - **Androjen rezistans gelişmesi 3 kat daha geç**

Bruchovsky (1990)

Aralıklı Hormonal Tedavi (AHT) VS Maksimal Androjen Blokajı (MAB)



AHT Tedavi başlama= PSA > 20 veya semptom+PSA > 10

AHT vs MAB

Medyan takip = 51 ay

	AHT N=314	MAB N=312	HR (p-value)
Ölüm	162	159	1.03 (p=0.8)
5-yıl sağkalım	% 54	% 51	
Progresyon (Hormon rezistans)	113	111	1.09 (p=0.5)
Seksüel fonksiyonlar	İyi	Kötü	P<0.01
Sıcak basma	İyi	Kötü	P<0.01

Da Silva (2006)

AHT vs MAB

Prostate Cancer Trialists Collaborative Group
Lancet, 2000

- MAB vs LHRH agonist ???
- AHT daha iyi tolere edilmekte
- AHT daha kötü sonuç doğurmamakta
- AHT bir seçenek
- **SWOG 9346 !!!**

SWOG 9346

Evre D2 ve PSA \geq 5 ng/ml

İNDÜKSİYON

HT x 7 ay

PSA \leq 4 ng/ml

(HT = Goserelin + Bicalutamide)



PSA > 4 ng/ml
protokol dışı

Randomizasyon



MAB

AHT

SONUÇ

ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ AVANTAJLAR

- **AHT bir seçenektir**

EUA Kılavuzları

SONUÇ

ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ SORUNLAR

- Standart şema tanımlanmış değil
- LHRH sonrası testosterone normal düzeye dönmesi 13,6 ay
Oefelein (1998)
- Sağkalıma faydası ??
- Yaşam kalitesine faydası ?
- Hasta uyumu

MONOTERAPI

Antiandojenler

- **Steroidal ?**
 - Siproteron asetat (CPA)
 - Megestrol asetat
- **Nonsteroidal**
 - Flutamide
 - Bicalutamide
 - Nilutamide

ANTIANDROJEN MONOTERAPİ AVANTAJLAR

- **1. DÜŞÜK YAN ETKİ**
 - Seksüel aktivite (Normal T)
 - Diğer önemli yan etkilerden korunma
 - Artmış yaşam kalitesi
- **2. DÜŞÜK MALİYET**
- **3. Küratif tedavi sonrası adjuvan tedavi?**

ANTIANDROJEN MONOTERAPİ SORUNLAR

- İLERİ EVRE HASTALIKTA DÜŞÜK ETKİNLİK ?

MONOTERAPİ

Nonsteroidal antiandrojen

Bicalutamide

–Sağkalım

- **Kastrasyon > Bicalutamide (50mg)**

–Yaşam Kalitesi

- **Kastrasyon < Bicalutamide (50mg)**

Maroni (2006)

MONOTERAPİ

Nonsteroidal antiandrojen

Bicalutamide

- Mo hastalıkta sağkalımda (4 yıl)**
 - Kastrasyon = Bicalutamide (150mg)**
- M1 hastalıkta sağkalımda**
 - Kastrasyon > Bicalutamide (50,100,150mg)**
- Bicalutamide artmış yaşam kalitesi**

Blackledge (1997)

MONOTERAPİ

Nonsteroidal antiandrojen

Bicalutamide

- 220 hasta çoğu T3-4Mo
- Bicalutamide vs MAB (Flutamide+Goserelin)
- Sağkalımda
 - Bicalutamide = MAB
 - Bicalutamide
 - Artmış yaşam kalitesi
 - Düşük yan etki
- **M1 kolu stop (sağkalım farkı)**
 - Yaygın hastalıkta çok sayıda reseptör

Anderson (2003)

MONOTERAPİ

Nonsteroidal antiandrojen

Bicalutamide

- **Özellikle PSA<400 veya <6 metastatik odak**
 - **Bicalutamide = MAB**
- **Sonuç olarak Bicalutamide monoterapisi**
 - **Mo veya kastrasyonu kabul etmeyenlerde seçenek**

Anderson (2003)

SONUÇ **MONOTERAPİ**

DÜŞÜK YAN ETKİ- DÜŞÜK MALİYET
VS
DÜŞÜK ETKİNLİK ?

MONOTERAPİ

- **M₀, yaşam kalitesi önemli hastalarda seçenek**
- **M₁, yaşam kalitesi önemli hastalarda seçenek ! ?**

SONUÇ

PROSTAT KANSERİNDE

- **HORMONAL TEDAVİ**
 - ORGAN SINIRLI ???
 - LOKAL İLERİ ADJUVAN
 - İLERİ EVREDE STANDART
 - PALYATİF
 - MAB > PAB
 - ERKEN > GEÇ TEDAVİ
 - ÖNEMLİ YAN ETKİLER
 - MONOTERAPİ ve AHT
 - DÜŞÜK YAN ETKİ
 - DÜŞÜK ETKİNLİK ?
 - UYGUN HASTALARDA BİR SEÇENEK
 - HASTA UYUMU
 - METAANALİZLER ?

SONUÇ PRATİK ARAYIŞLAR



