



# **(İleri Evre) Prostat Kanserinde HORMONAL TEDAVİ**

**Dr. Kamil ÇAM**  
**Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Üroloji AD**

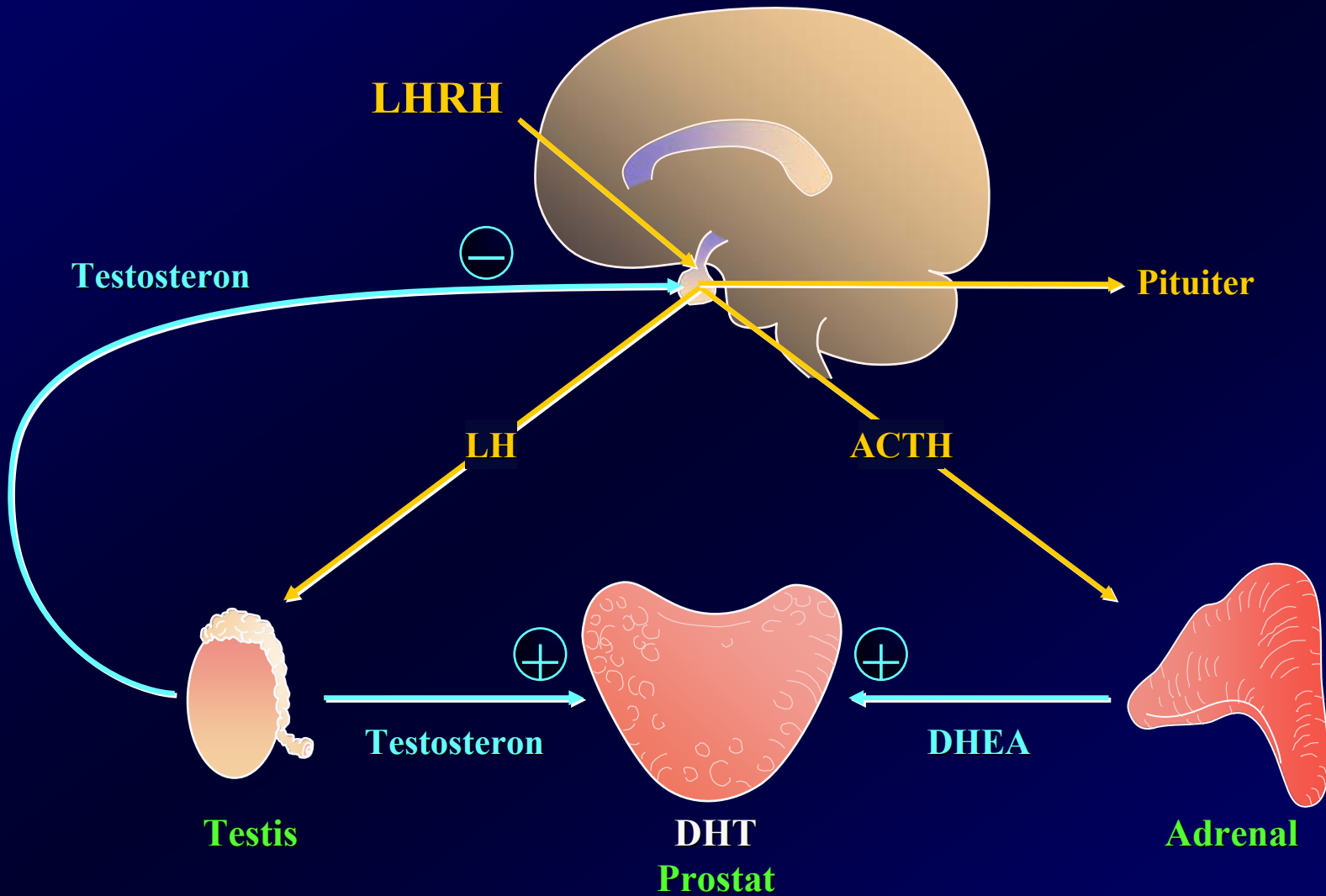
- **Prostat kanseri hormon bağımlı**
- **Yaşla bağıntılı olarak testosteron prostatik karsinogenezi ??**

# Hormonal Tedavi

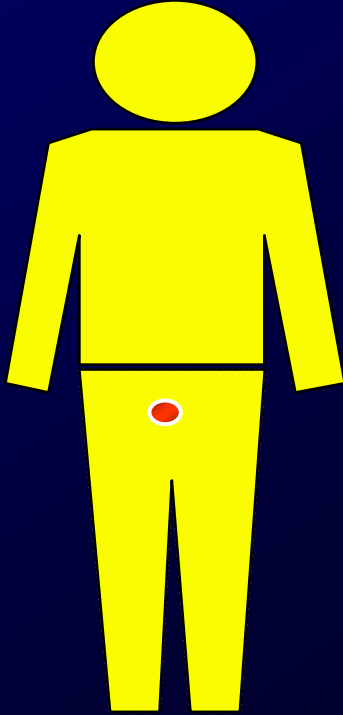
**Testesteron düzeyini  
düşüren her tedavi**

# ANDROJEN SENTEZİ

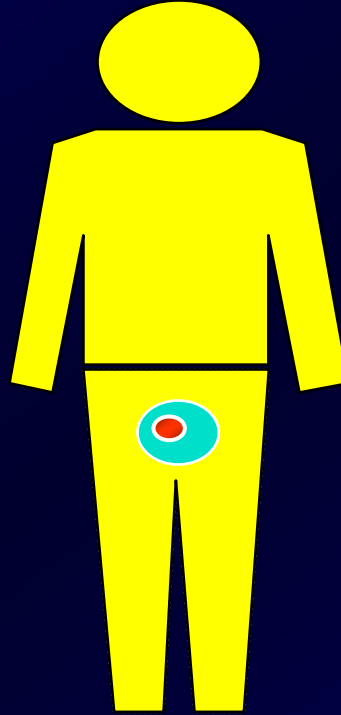
## Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal aks



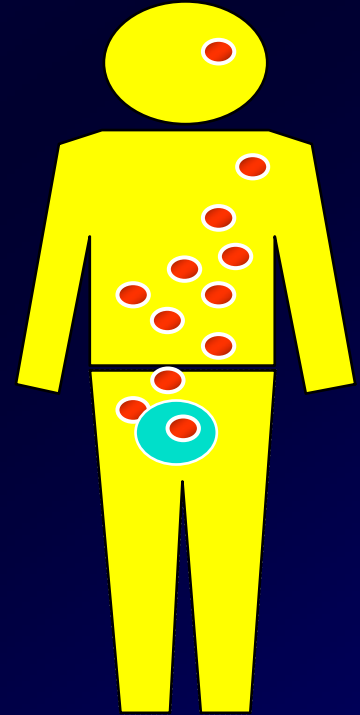
# HORMONAL TEDAVİ İNDİKASYON



**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**

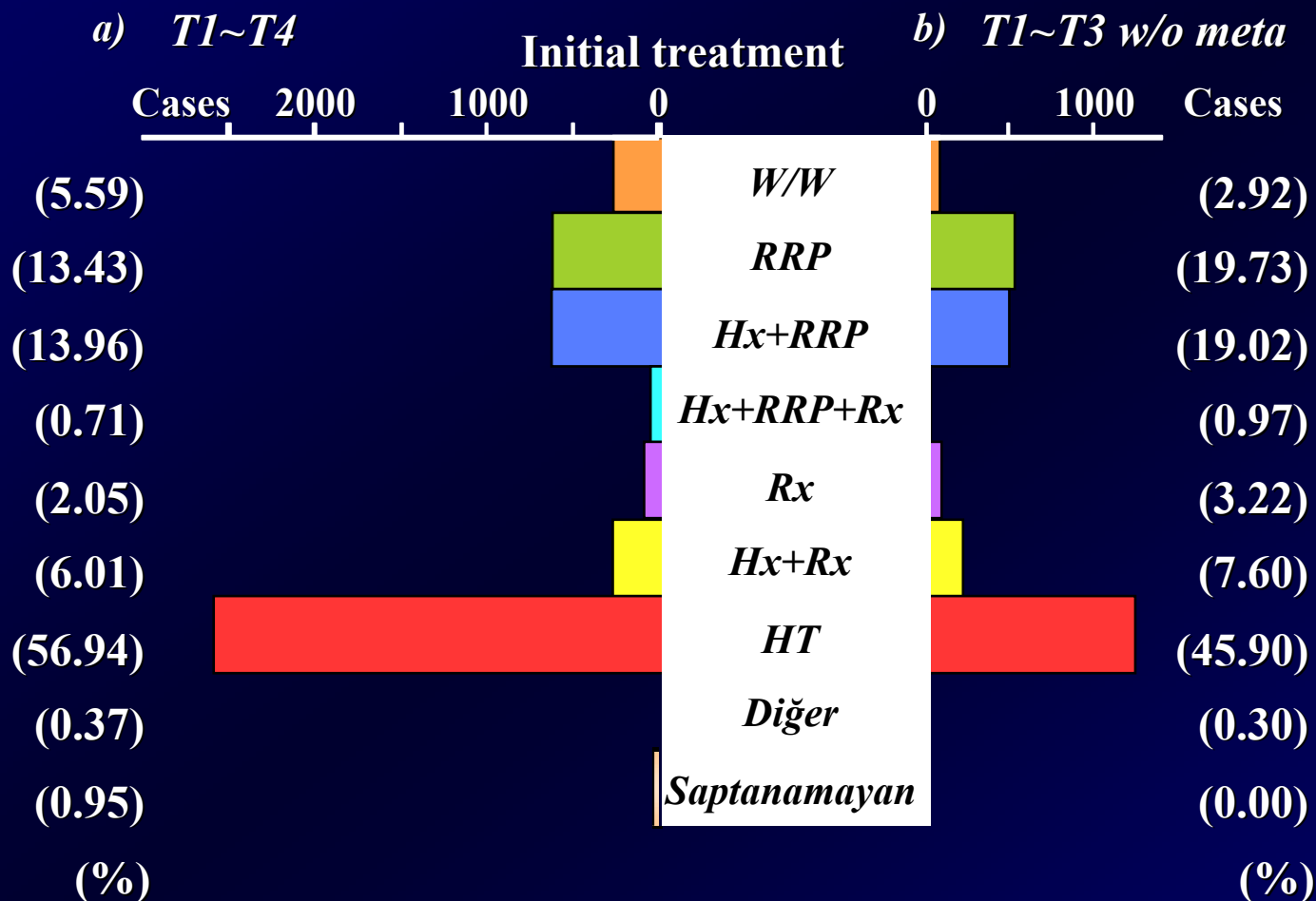


- **9,2 yıl takip**
- **Survî fark yok**

**Egawa, 2004**




## JUA PC Registration 2005



(Int JU, 2005)

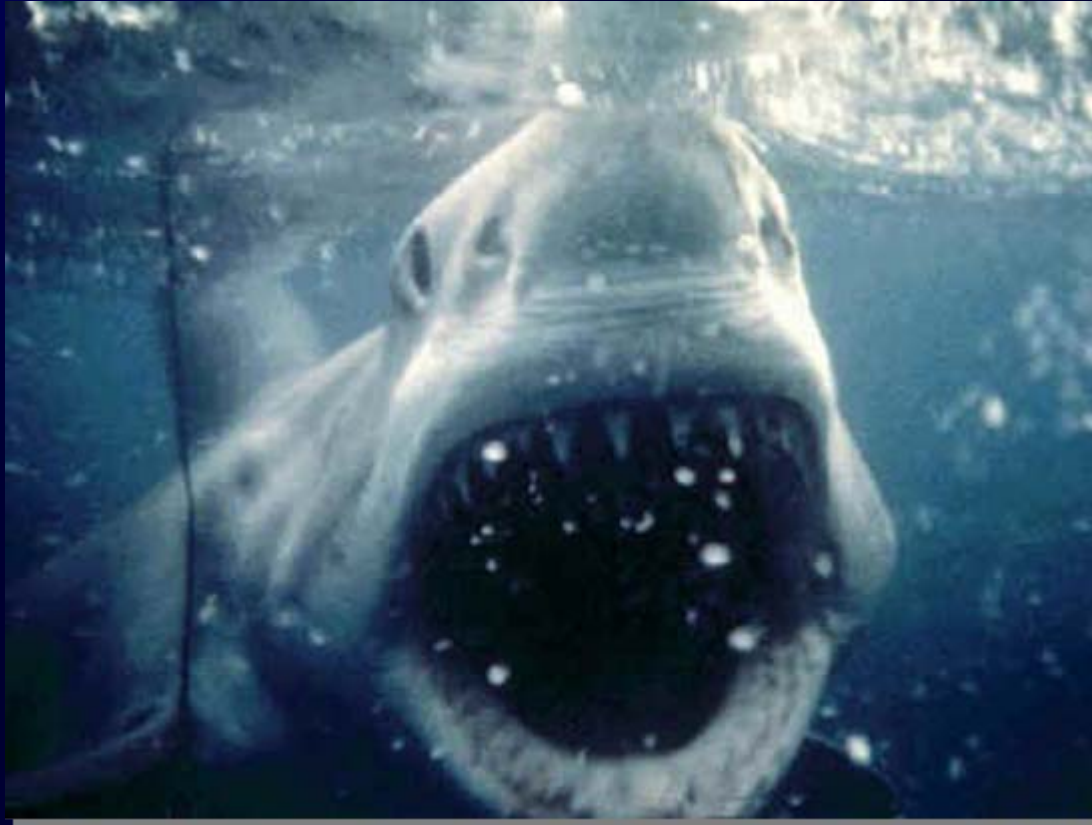
# İleri Evre Hastalık

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

Parkin 1999

# İleri Evre Prostat Kanseri

**ÖLÜMCÜL !**

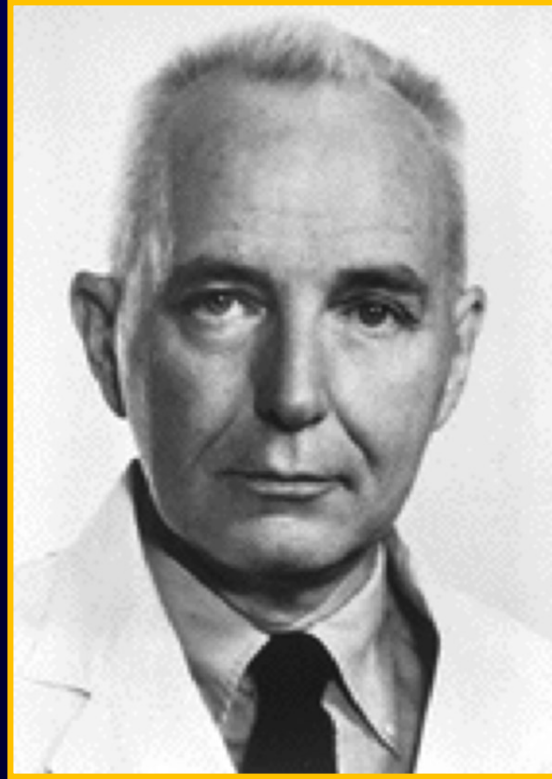


# İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİ

- **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

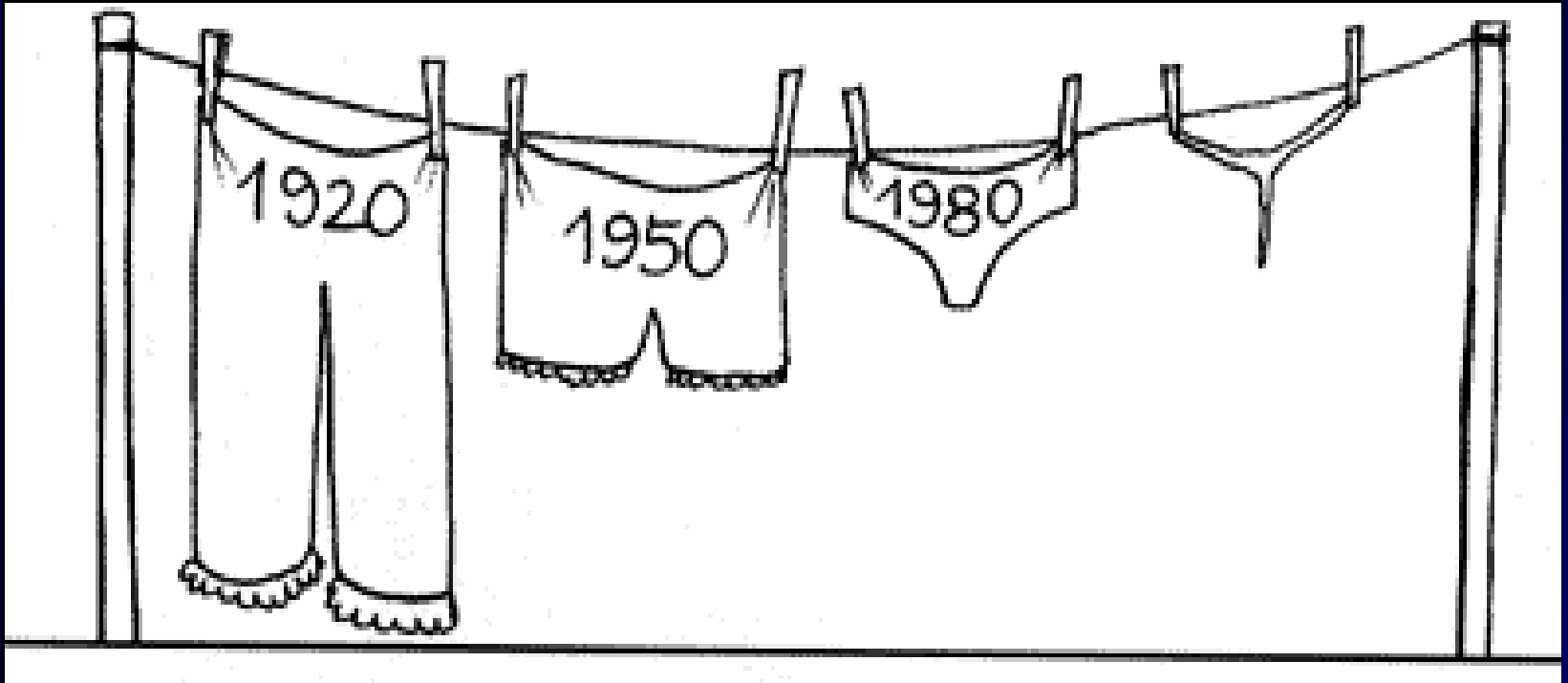
1989

2002

**ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ ??**  
**MONOTERAPİ ???**



# Küresel Isınma



# HORMONAL TEDAVİ YÖNTEM

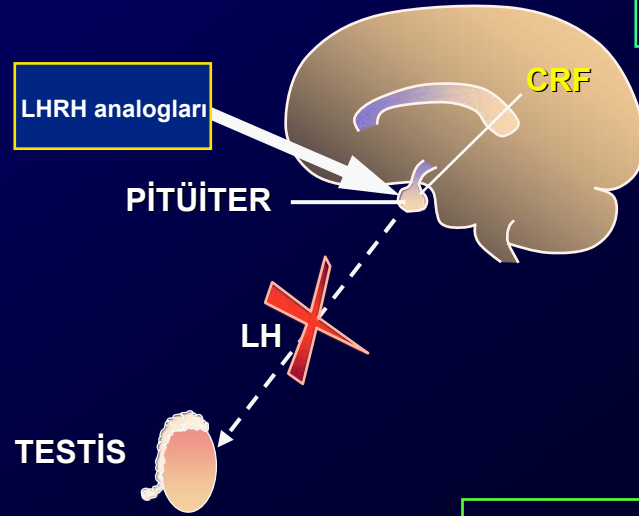
## A) TESTİS

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

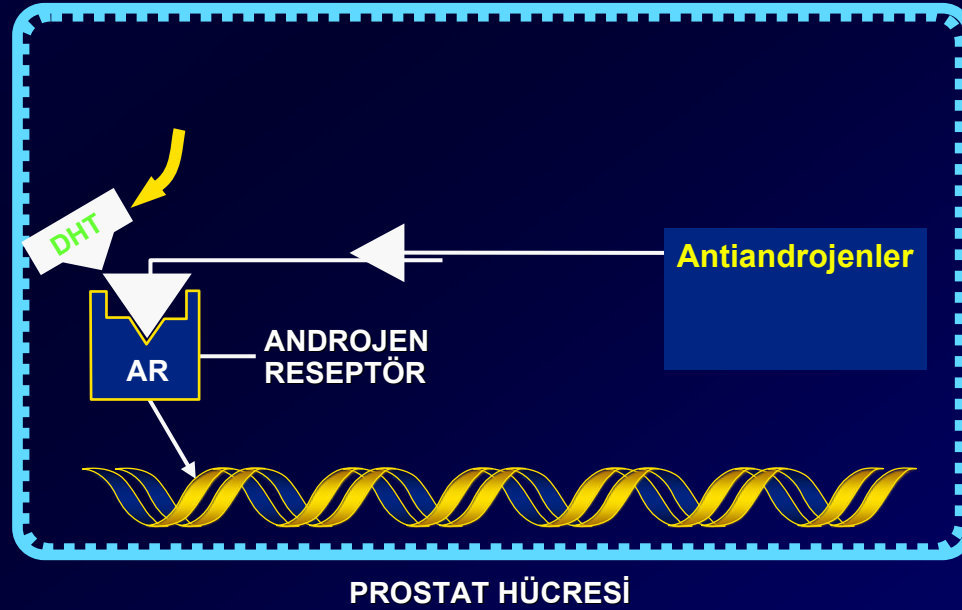
## B) ADRENAL

- 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**



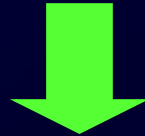
**ERKEN MAB ?**

**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**

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

# Hormonal Tedavi

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

<b>%</b>	<b>1 yıl</b>	<b>2 yıl</b>
<b>Orşiektomi</b>	<b>2,4</b>	<b>10</b>
<b>GnRH Agonist</b>	<b>3,4</b>	<b>6,5</b>

# Hormonal Tedavi (HT)

## BMD kaybı vs Kırık Riski

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

# 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



A photograph of a person's midsection. A white t-shirt is pulled up to the chest, revealing a grey pair of shorts. A hand is holding a black handgun against the person's waist, pointing towards the groin area. The background is dark and out of focus.

**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**

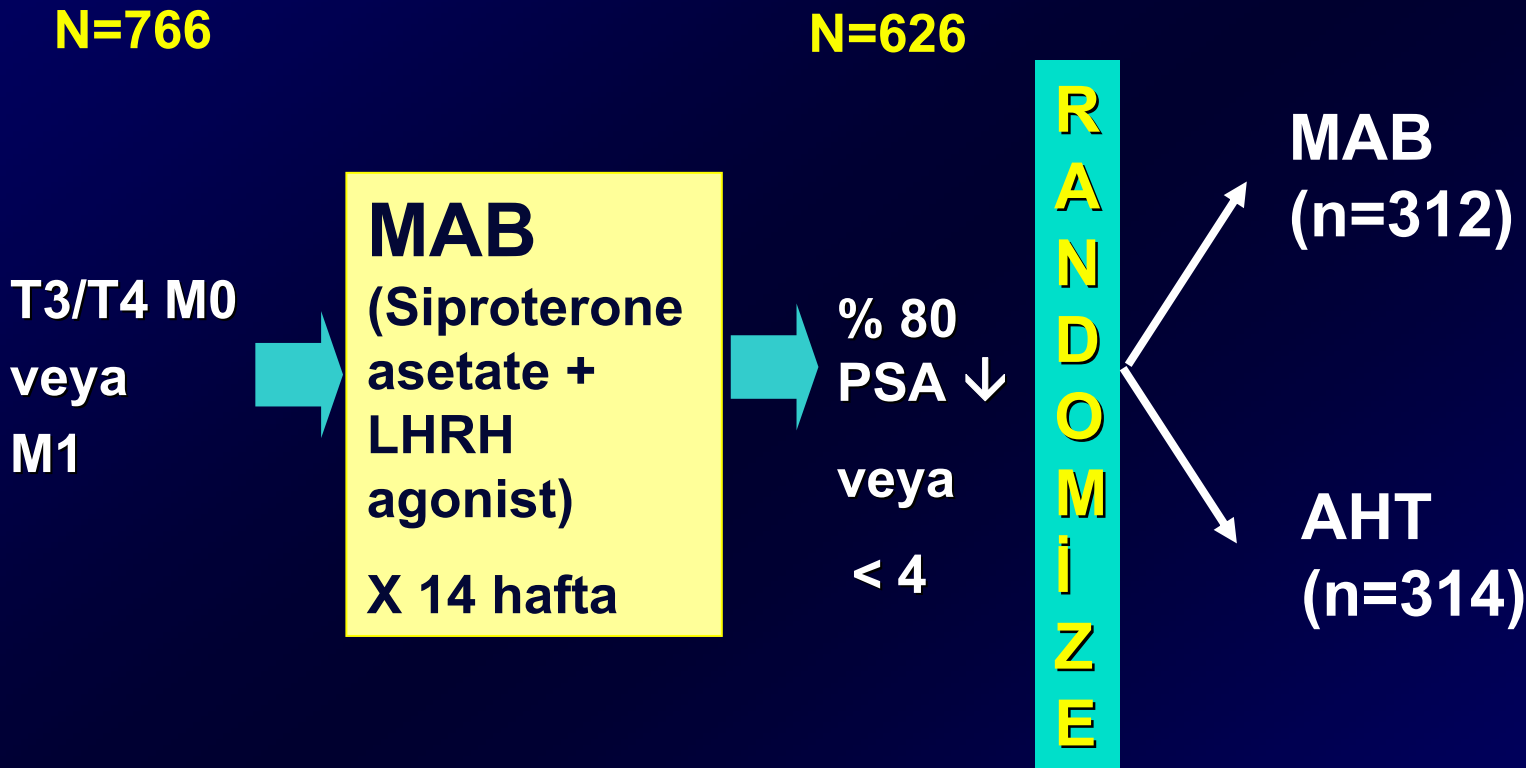
# ARALIKLI HORMONAL TEDAVİ

## 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

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

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**

- **M<sub>0</sub>, yaşam kalitesi önemli hastalarda seçenek**
- **M<sub>1</sub>, yaşam kalitesi önemli hastalarda seçenek ! ?**

# SONUÇ

## PROSTAT KANSERİNDE

- **HORMONAL TEDAVİ**
  - ORGAN SINIRLI ???
  - LOKAL İLERİ ADJUVAN
  - İLERİ EVREDE STANDART
    - Palyatif
    - 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



