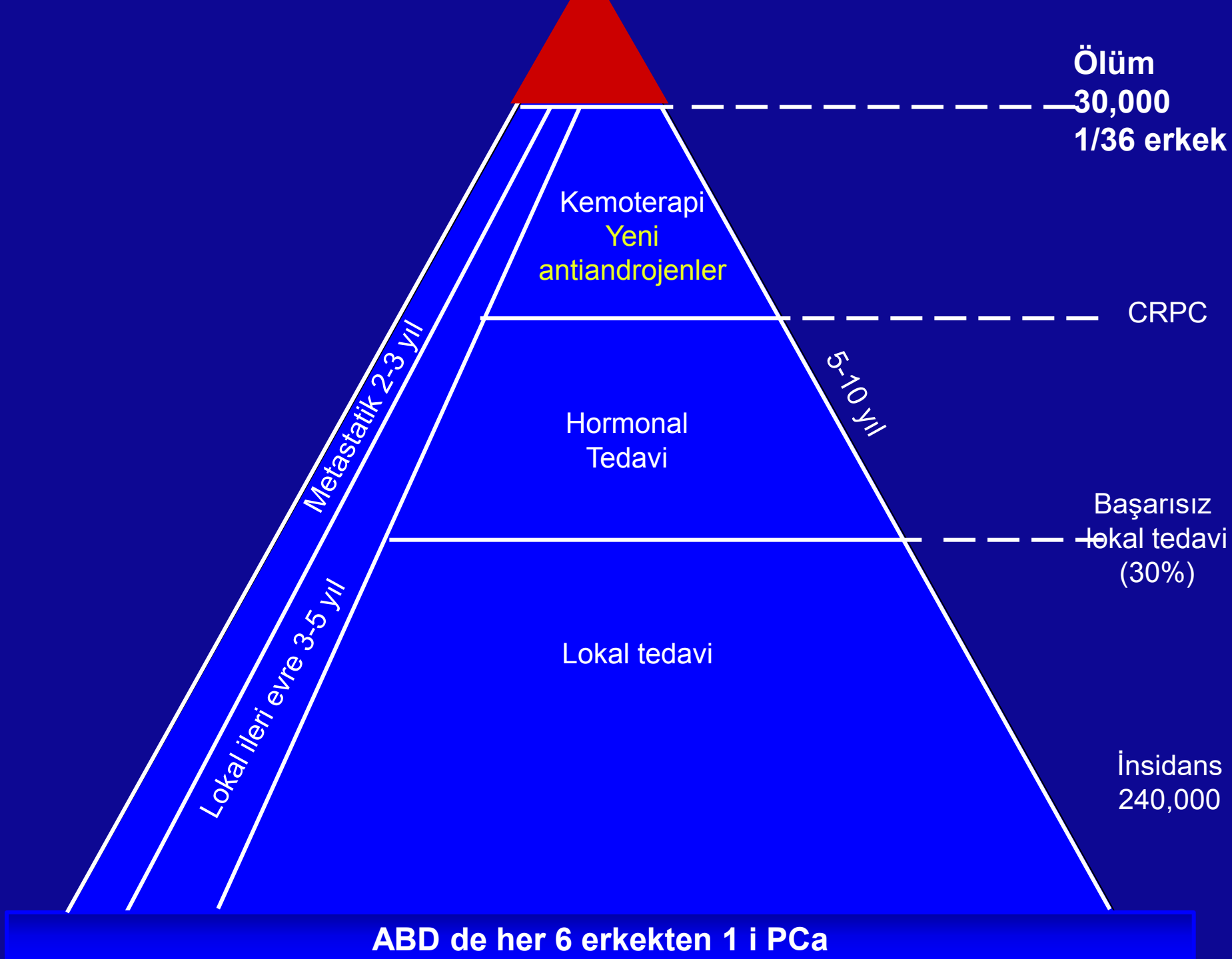


PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİLER

Prof. Dr. Selçuk Yücel
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Antalya

*Prostat Kanseri Toplantısı
Antalya
27 Haziran 2013*





Halen ilk PCa tanısı alan olguların sadece <5% uzak metastazlı

20 yıl öncesi bu oran 25%

Ancak hormonal tedavi alan hasta sayısı son 20 yılda 10 kattan fazla arttı

Cooperberg MR et al., J Natl Cancer Inst. 2003; 95-981-9



Prostat kanseri ve kastrasyon

Huggins C, Hodges CV. Cancer Rs, 1941; 1:293

GnRH agonist/antagonist

Ketakanazol

Adrenal

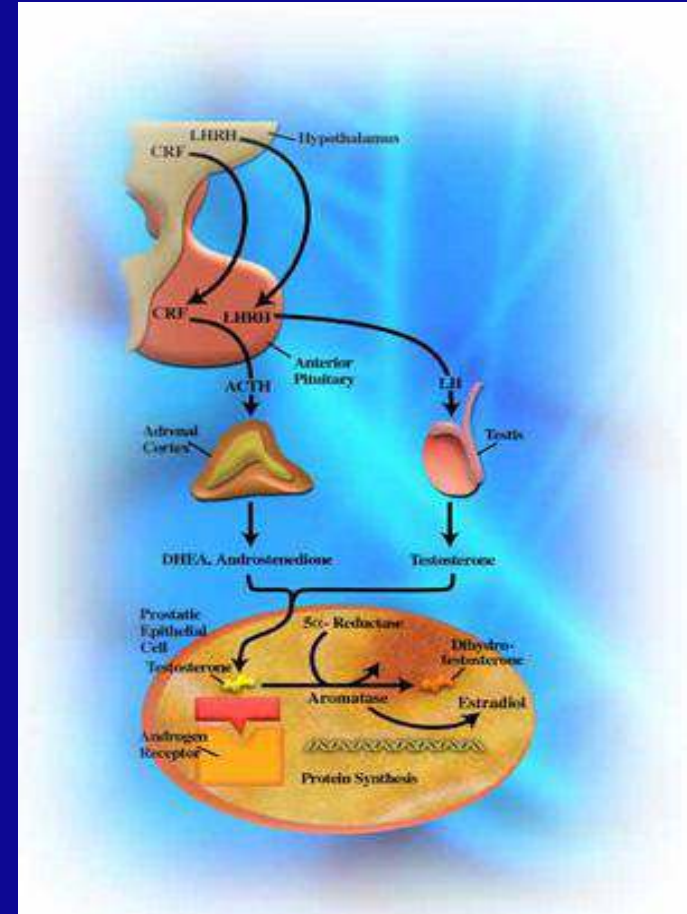
Orşektomi

Stereoidal
Siproteron asetat
Megestrol

Non-Stereoidal
Flutamide
Nilutamide
Bicalutamide

Antiandrojen

Tümör androjenleri



PCa TEDAVİSİNDE HORMONAL YAKLAŞIM

- Metastatik olmayan PCa da hormonal tedavi
 - Lokal tedavi hastasında hormonal tedavi
 - Radyoterapide hormonal tedavi
 - Lokal tedavi sonrası adjuvan hormonal tedavi

PCa TEDAVİSİNDE HORMONAL YAKLAŞIM

- Metastatik olan PCa da hormonal tedavi

- Lokal tedavi hastasında hormonal tedavi
 - Hormonal tedavi vs. izlem
 - Hormonal tedavi vs. radyoterapi
 - Hormonal tedavi vs. RP
 - İzlem haricinde hepsinde genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve progresyon tek başına hormon tedavisinde daha kötü. İzlem grubunda arada bir fark yok.

McLeod DG et al., BJU Int. 2006; 97: 247

Widmark A et al., Lancet. 2009; 373: 301

Engel J et al., Eur Urol. 2012; 57: 754

- **Radyoterapide hormonal tedavi**

- D'Amico risk sınıflandırması

Düşük:	cT1-cT2a	GS 2-6	PSA <10
Orta:	cT2b	GS 7	PSA 10-20
Yüksek:	cT2c	GS 8-10	PSA >20

- Düşük risk grubunda hormonal tedavi önerilmemektedir
- Orta risk grubunda RT sonrası 6 aya kadar hormonal tedavi hastalıksız sağ kalımı uzatmaktadır
- Yüksek risk grubunda RT sonrasında 2-3 yıla kadar hormonal tedavi genel sağ kalımı da uzatmaktadır.

[Jones CU et al., N Eng J Med. 2011; 365: 107](#)

[Roach M et al., J Clin Oncol. 2008; 26: 585](#)

[Bria E et al., Cancer 2009; 115: 3446](#)

[Horwitz EM et al., J Clin Oncol 2008; 26; 2497](#)

- **Lokal tedavi sonrası adjuvan hormonal tedavi**

Erken vs. geç (sağ kalımda fark yok?)

- **Lokal ileri evre ve LN + hastalar**

- RP ve LN+ olan hastalarda erken tedavi sağ kalımı yükseltir

ECOG, Lancet Oncol, 2006; 7:472

EORTC 30846, Eur Urol, 2009; 55:14

- **Biyokimyasal nüks**

- Lokal küratif tedavinin 30% u PSA yükselmesi
- Erken tedavi sadece Gleason>7 ve PSA katlanma zaman <12 ay olan olgularda genel sağ kalımı yükseltmese de uzak metastaz gelişim zamanını uzatır.

Moul JW et al, J Urol, 2004; 171; 1141

- **Adjuvan radyoterapi ve hormon tedavisi kombinasyonu**

- RP sonrası başarısızlık riski yüksek olan hastalarda adjuvan RT etkindir
- RT etkinliğinin hormonal tedavi ile beraber yapılması uzak metastaz görülme süresini ve genel sağ kalımı yükseltir mi ?
- Tek RKÇ: RTOG 9601 : RT vs. + Bicalutamide 150 mg
7 yıllık takipte PSA yükselmesi daha az ve uzak metastaz gelişmesi daha geç
Sağ kalım için süre yetersiz ama halen yeni çalışmalar yolda

Shibley WU et al., Int J radiat Oncol Biol Phys 2010; 78: S27

PCa TEDAVİSİNDE HORMONAL YAKLAŞIM

- Metastatik olan Pca da hormonal tedavi
 - Hormonal tedavi mutlaka ilk tedavidir.
 - Kemik ağrıları, böbrek yetmezliği, anemi, patolojik kırıklar ve spinal kord kompresyonunu engeller
 - Genel sağ kalım süresi 7-181 aydır

Makarov DV et al. J Urol. 2008; 179:156

HORMONAL TEDAVİ OPSİYONLARI

- Gonadal androjen ablasyonu
- Antiandrojen monoterapi
- LHRH antagonistleri
- Yeni hormonal yaklaşımlar

- **Gonadal androjen ablasyonu**

- **Cerrahi ve Medikal kastrasyon:**

- Orşektomi : <20ng/ml hızla
- LHRH agonist

- **Maksimal androjen blokajı:**

- MAB vs LHRH agonist: ölümleri sadece %8 azaltıyor (p=0.005)
(Prostate Cancer Trialists Colloborative Group. Lancet, 2000; 355: 1491)
- MAB özellikle alevlenmeyi (flare-up) engelliyor. M1 hastaların 4-10%. Oral nonstreoidal antiandrojen 2- 7 gün önce.

- **Aralıklı androjen blokajı**

- Daha az yan etki? Daha yüksek yaşam kalitesi? Daha geç CRPCa?
 - Etkinlik (genel sağkalım) aynı (HR: 1.02, p=0.009),
 - yan etki aynı,
 - daha geç CRPCa (HR: 0.80, p=0.024)

Klotz L et al. J Clin Oncol, 2011; 29:7s

- **Antiandrojen (Bicalutamid) monoterapisi**

- Lokal ileri evrede 150 mg Bicalutamid

- 3 RKÇ nin sonuçları tavsiye vermekten uzak

- **Metastatik hastalar**

- Kastrasyonun yaşam süresi açısından belirgin üstünlüğü var

Boccardo F et al., Eur Urol. 2002; 42: 481

Iversen P et al., J Urol. 2000; 164: 1579

Tyrell CJ et al. Eur Urol. 1998; 33: 447

- **LHRH antagonistleri**

- LHRH agonistlerinin tersine ani ve reversible LH, FSH ve Testosteron düzeyinde düşme sağlar

- Abarelix ve Degarelix (abarelix allerji nedeniyle kaldırıldı)

- Degarelix aylık olarak s.c formunda ve Leuprolide göre daha erken PSA ve testosteronda düşme sağlıyor (p<0.0001)

Klotz L et al. BJU Int, 2008; 102: 1531

• Yeni Hormonal Yaklaşımlar

- Serum testosteron seviyesi 50ng/dl altına düştükten sonra bile androjen reseptör sinyallenmesi aktif kalmaktadır
- Tümördeki AR aşırı sensitif olmakla beraber tümör kendi androjenini de üretebilmektedir
- Bu bulgu eski adıyla ‘androjen bağımsız’ ya da ‘hormon dirençli’ PCa nın ‘kastrasyon dirençli’ olarak adlandırılmasına neden olmuştur

Montgomery RB et al., Cancer Res. 2008; 68: 447

Knudsen KE et al., Clin Can Res. 2009; 15: 4792

- Yeni Hormonal Yaklaşımlar

Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde

Sadece PSA bazlı Kriter

- AUA (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group)
 - Serum total testostosterone 50 ng/mL den düşük olacak
 - En düşük PSA değerinin üzerine 2 ng/mL yükselme
 - Yükselme en düşük PSA değerinin en az %25 i olmalı
 - Yükselme trendi en az 3 hafta sonra da teyit edilebilmeli
- EAU
 - Serum total testostosterone 50 ng/mL den veya 1.7 nmol/L dan düşük olacak
 - Total PSA seviyesi 2 ng/mL nin üzerinde olacak
 - Yükselme en düşük PSA değerinin en az %50 si olmalı
 - Yükselme trendi birer hafta ara ile en az iki kez teyit edilebilmeli

Progresyon anti-androjen 'withdrawal' ı ya da hormonal diğer manipülasyonlar ile en az 1 ay daha devam etmeli

Metastaz bazlı Kriter

- Radyolojik olarak tespit edilebilir yeni metastaz
- Progresyon kemik metastazlarında iki ya da daha fazla devam etmeli
- 2 cm veya daha büyük çaplı LN izlenmeli
- Semptomlarda artış olmalı

• Yeni Hormonal Yaklaşımlar

– Stereoidogenezde Sitokrom P450c17 inhibitörleri

- **Abirateron asetat** testis, adrenal ve prostatdan androjen sentezini sitokrom P450c17 hız ayarlayıcı enzim inhibisyonu ile bloke eder. Günlük 1 gr lık oral doz ile CRPCa inde docetaxel öncesi ya da sonrasında kullanımda medyan sağ kalım süresinde 4.6 aylık uzama gösterilmiştir (HR: 0.65, $p < 0.001$).

Danila DC et al., J Clin Oncol. 2012; 28: 1496

Reid AH et al., J Clin Oncol. 2010; 28: 1489

De Bono JS et al., N Engl J Med. 2011; 364: 1995

- **TAK-700** ise selektif oral 17-20 lyase inhibitörüdür ve testis ve adrenallerden steroid hormon sentezini bloke eder. Günlük 300 mg lık dozların CRPCa da tolere edilebildiği gösterilmiştir. Faz III çalışmaları yapılmaktadır.

Dreicer R et al., Genitourin Cancer Symp Proc. 2010: 89

- Yeni Hormonal Yaklaşımlar

- İkinci Jenerasyon androjen reseptör antagonistleri

- Birinci jenerasyon non-stereoidal AR bağlayıcıları olan flutamid, bicalutamide ve nilutamide ile kıyaslandığında , **MDV3100** ve **RD162** agonistik aktivite göstermeden AR ye daha yüksek afinite ile bağlanıp AR nüklear translokasyonu engelleyebilmektedir.

[Tran C et al., Science. 2009; 324: 787](#)

- **MDV3100** CRPCa hastalarında docetaxel öncesinde %50 nin üzerinde kemik semptomlarında ve PSA düzeyinde azalma sağlayabilmektedir. Faz III çalışmaları başlanacaktır.

[Scher HI et al., Lancet. 2010; 375: 1409](#)

- **RD162 ve TOK-001** ise yeni Faz I ve II çalışmalarına girmiştir.