

Metastatik prostat kanserinde tedavi yaklaşımları

Dr.Süleyman YEŞİL
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Genel bilgi

Prostat kanseri en sık tanı konan kanserlerden birisidir.

- **USA:** Kansere bağlı 2. ölüm nedeni
- **Avrupa:** Kansere bağlı 3. ölüm nedeni
- Batı toplumlarında tanı anında evre:
 - %85 lokal hastalık
 - %10-12 lokal ileri hastalık
 - %4-5 metastatik hastalık

Prostat kanseri tedavisi

- Lokal ve lokal ileri hastalık:
 - Aktif izlem
 - Brakiterapi
 - Radikal Prostatektomi (RP)
 - RP + Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)
 - RP + RT
 - Radyoterapi (RT)
 - RT + ADT
 - ADT
- Metastatik hastalık:
 - ADT: Standart tedavidir.
 - KT

Parker et al. Ann Oncol 2015; 26: 69–77

Androjen deprivasyonu (ADT)

- Androjenlerin yapımını veya dolaşımda bulunan androjenlerin reseptörlerine bağlanmasını engelleme işlemidir.
- Amaç: Serum T düzeyi <50 ng/dL olmalı
- Huggins ve Hudge, 1941 :
 - Cerrahi kastrasyon veya östrojen tedavisi sonrası metastatik hastalıkta gerileme saptadılar.

ADT'den beklenti

- mPKa olan erkeklerin %80-90'ı klinik ve biyokimyasal olarak ADT'e cevap verir.
 - Serum PSA düzeyi %90 azalır
 - Üriner semptomlar rahatlar
 - Tümör regresyonu olur
 - Kemik ağrısı azalır-düzelir
 - Genel iyilik hali olur
 - Genel ve kansere özel yaşam süresi uzar

ADT'nin etkinlik süresi

- ADT küratif değil, sadece palyatiftir.
- Progresyonsuz geçen ortalama süre:
 - 12-33 ay
- Androjen bağımsız dönemden sonraki ortalama yaşam süresi:
 - 23-37 ay

Hellerstedt and Pienta. CA Cancer J Clin 2002; 52: 154-79

ADT yöntemleri

- Cerrahi kastrasyon
- Medikal kastrasyon
 - Östrojenler
 - LHRH analogları
 - LHRH antagonistleri
 - Anti androjenler (AA)

Orşiektomi

- **Avantajları:**

- Kolay yapılır, lokal anestezi yeterli, ayakta bir cerrahidir
- Total veya subkapsüler yapılabilir
- 12 saatte testosteron, kastrasyon düzeylerine iner
- Çabuk semptomatik düzelme sağlar
- Düşük maliyetli
- Pek çok ülkede altın standart

- **Dezavantajları:**

- Cerrahi bir işlemdir
- Psikolojik etkileri vardır
- Geri dönüşümsüzdür ve aralıklı tedavi şansı yoktur

Kimler orşiektomi için uygundur?

- Acil etkinlik istendiğinde

(Spinal kord basısı ve ciddi kemik ağrısı olanlarda)

- Tıbbi tedaviye uyumsuz olanlarda
- Hastanın tercihiine bağılı olarak
- Ekonomik nedenlerle

Östrojenler

- İlk medikal kastrasyon yöntemidir.
- 1980'lerin ortasına kadar önemli bir seçenek oldu.
- 3-9 hafta içinde kastrasyon oluşur.
 - LH salınımını inhibe eder.
 - Sitotoksik etkisi vardır (mitotik arrest ve apoptoz yapar).
- Tromboembolik komplikasyonlara yol açabilir.
- Standart ilk basamak tedavi değildir, sekonder hormonal tedavidir.

Östrojenler

- EORTC 30805:
 - Orşiektomi, Orşiektomi + Siproteron ve DES 1 mg
 - İlk çalışmalarda anorşik düzey için 5 mg lık DES dozu gerekli olduğu bildirilmiş olmasına karşın bu çalışmada 1 mg'lık doz yeterli bulundu
 - DES 1 mg grubunda kardiyovasküler mortalite yüksek idi.

Robinson et al. Eur Urol 1995;28 (4): 273-83

Östrojenler

- **Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial:**
 - 916 hasta Östrojene (240 mg/g PE) ve MAB'a (LHRH agonisti / Orşiektomi+AA) randomize edildi.
 - Yaşam süresi her 2 grupta aynı bulundu
 - Kardiyovasküler mortalite artmadı
 - Östrojen ucuzdur

Hedlund and Henricksson. Urology 2000; 55(3):328-33

LHRH agonistleri

- Hipofizin LHRH'a devamlı maruziyeti LHRH reseptörlerinde down-regülasyona yol açar.
- Aylık, 3 aylık, 6 aylık formları var.
- Kastrasyon düzeyi 2-4 haftada oluşur.
- Farklı LHRH agonistlerinin etkinlikleri aynıdır.
- Ciddi semptomlu veya spinal kord bası riski olanlarda uygun değildirler.

LHRH agonistleri

■ Avantajları:

- Etkileri geri dönüşümlüdür
- Aralıklı ADT yapılmasına imkan verir
- Orşiektominin psikolojik yan etkileri olmaz
- DES kullanımında görülen kardiyotoksisite yoktur
- Onkolojik etkinlik açısından orşiektomi ve DES ile benzer etki oluştururlar.

Seidenfield et al. Ann Intern Med 2000; 132 : 566 – 77

Tay et al. Clin Geriatr Med 2016; 32: 113–132

LHRH agonistleri

- **Dezavantajları:**

- Tedavinin ilk 2-4 haftasında **flare fenomenine** yol açarlar. Bu dönemde AA ajanlar ile hastanın tedavisi başlanmalı daha sonra LHRH verilmelidir.
- Oral alınamazlar. Parenteral veya nasal yoldan kullanılabilirler.
 - Goserelin
 - Leuprolid
 - Buserelin
- Pahalıdırlar.
- Hastalık androjen dirençli hale geldiğinde bile tedavinin kesilmemesi zorunludur.

LHRH antagonistleri

- LH salınımını hemen bloke ederler
 - Abarelix: Allerjik rx riski var.
 - Degarelix:
- Uzun etkili formları yok. Aylık kullanım mümkün.
- Flare fenomenine yol açmazlar.
- Etkinlik 3 günde elde edilir
- Bırakıldığında T düzeyleri normale gelir.

LHRH antagonistleri

- Degarelix v Leuprolid
 - Eşit etkinlik
 - Degarelix grup: %97.2
 - Leuprolide grup: %96.4
 - Antagonistlerde enjeksiyon yeri ağrısı daha belirgin

Klotz et al. BJU Int 2008;102:1531-8

LHRH antagonistleri

- 5 randomize çalışmanın genel değerlendirmesi sonrası antagonistlerin (degarelix) agonistlere (leuprolid, goserelin) göre yaşam süresini uzattığı saptandı.

Klotz et al. Eur Urol. 2014; 66: 1101-1108

Antiandrojenler

- Steriodal:
 - Siproteron asetat 100 mg
 - Megestrol asetat
 - Medroksiprogesteron asetat
- Antiandrojenik ve progestasyonel etkileri vardır
 - LHRH salınımını bloke ederek LH, FSH, T'u azaltırlar
 - Androjen reseptörlerini bloke ederler.
- Kardiyotoksik ve hepatotoksiktir
- İkinci basamak ADT için daha uygun kabul edilirler

Antiandrojenler

- Non-steroidal:
 - Flutamid
 - Bicalutamid
 - Nilutamid
- Pür antiandrojendirler. Androjen üretimini engellemezler. Androjen reseptörlerini bloke ederler.
- Hücre içi T ve DHT düzeyi azalır. Serum T düzeyi etkilenmez.
- Bu 3 ilacın yan etki profillerinde farklılık vardır ancak antiandrojen etkinlikleri aynıdır.

Konsensus kılavuzlarının görüşü

- mPKA için ilk basamak tedavi bilateral orşiektomi istemeyen hastalarda LHRH agonistleri ile medikal kastrasyondur.

the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009 guidelines

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2007 guidelines

Garg et al. Oncology Reviews 2013; 7: 38-45

EAU Guidelines, 2016

Konsensus kılavuzlarının görüşü

- mPKa tedavisinde bikalutamid ve diğer antiandrojenler orşiektomiden ve LHRH agonistlerinden daha az etkilidirler.
- mPK tedavisinde monoterapi olarak önerilmezler.
- Lokal ileri hastalıkta hayat kalitesini arttırmak için kullanılabilirler.

Heidenreich et al. Eur Urol. 2014; 65:467-479

NCCN Guidelines Version 2.014 Prostate cancer Early Detection. Fort Washington, PA, USA: National Comprehensive Cancer Network; 2014

Horwich et al. Ann Oncol. 2013; 24:1141-1162

Tartışmalı konular

- **ADT ne zaman başlanmalıdır?**
 - Erken
 - Geç
- **ADT nasıl verilmelidir?**
 - Monoterapi
 - KAB
- **Hormonal tedavinin süresi ne olmalıdır?**
 - Devamlı
 - Aralıklı
- **ADT + KT**

ADT ne zaman başlanmalıdır?

- **Erken tedavi:**

- Semptomatik hastalığı olan hastalar (kemik ağrısı, spinal kord basısı, ureter obstrüksiyonu, anlamlı işeme yakınmaları)
- Takip için uyum sorunu olan hastalar
- Sağlık merkezinden uzak olan ve ulaşım sıkıntısı olan hastalar

- **Geç tedavi:**

- Yaşlı, düşük dereceli tümörü ve ciddi komorbiditesi olan hastalar

ADT ne zaman başlanmalıdır?

- **Erken ADT:**

- Yaşam süresi açısından faydalı gibi görülmesine karşın yan etkiler açısından dezavantajlıdır.

- **Geç ADT:**

- Maliyeti, yan etkiyi azaltır ve tedaviye direnci geciktirir.

- Mevcut veriler net bir kanaat için yeterli değildir.

Monoterapi V KAB

- Monoterapi = Cerrahi veya Medikal kastrasyon
- KAB = Kastrasyon (cerrahi veya medikal) + AA
- KAB çalışma sonuçları
 - **USA deneyimi:** KAB monoterapiye göre daha faydalıdır.
 - **Avrupa deneyimi:** KAB grubunda progresyon zamanı daha uzun ancak yaşam süresi arasında bir fark yoktur.
 - **Kanada deneyimi:** KAB'nın anlamlı bir faydası yok.

Monoterapi V KAB

- 27 çalışmanın Meta-analizi : 5 yıllık yaşam
 - MAB grubunda %27.6
 - Kastrasyon grubunda %24.7
 - Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000; 355: 1491-1498

Monoterapi V KAB

- KAB standart bir tedavi değildir.
- Bir grup hasta KAB'dan fayda görüyor, ancak elimizdeki verilerle bu grubu henüz tam olarak bilmiyoruz.
- KAB sadece LH agonistleri ile tedavinin ilk 2-4 haftasında Flare fenomenini önlemek için uygundur.

Hormonal tedavinin süresi

- Devamlı ADT v Aralıklı ADT
- Aralıklı ADT:
 - Androjenlere direnç süresini uzatır.
 - Hayat kalitesini arttırır (ED, ateş basması).
 - Uzun yaşam süresi olan hastalarda anemi, osteoporoz, obezite, adale atrofisi, jinekomasti, lipit profilinde değişim ve depresyon riskini azaltır.
 - Maliyeti azaltır.

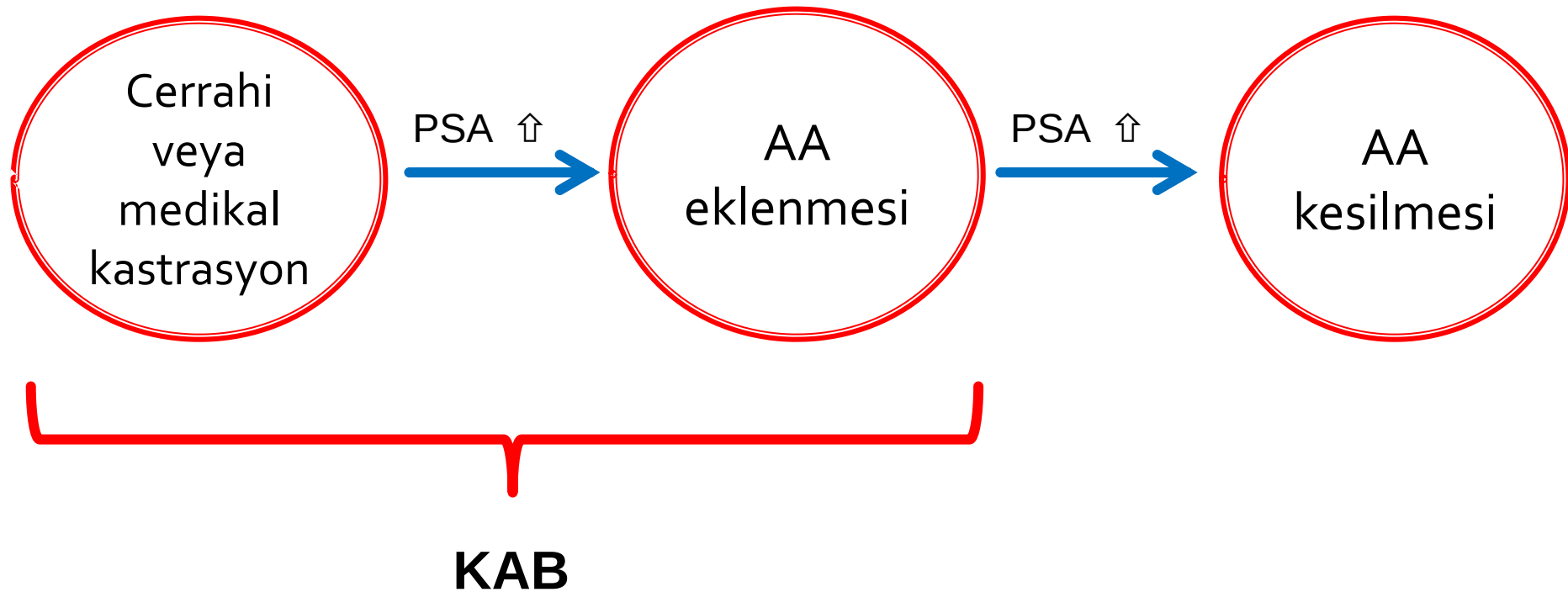
Hormonal tedavinin süresi

■ EAU kılavuzu:

- 6-9 aylık medikal kastrasyon sonrası mPKa için serum PSA düzeyi <4 ng/mL olduğunda tedavi kesilir
- Klinik / Radyolojik progresyon veya serum PSA düzeyi mPKa için $>10-20$ ng/mL olduğunda tekrar tedavi başlanır
- 3-6 aylık aralıklarla klinik durum ve PSA takibi yapılır
- Tedavi 6-9 aylık süreyle verilir

EAU Guidelines, 2016

ADT süreci



AA kesilmesi sendromu

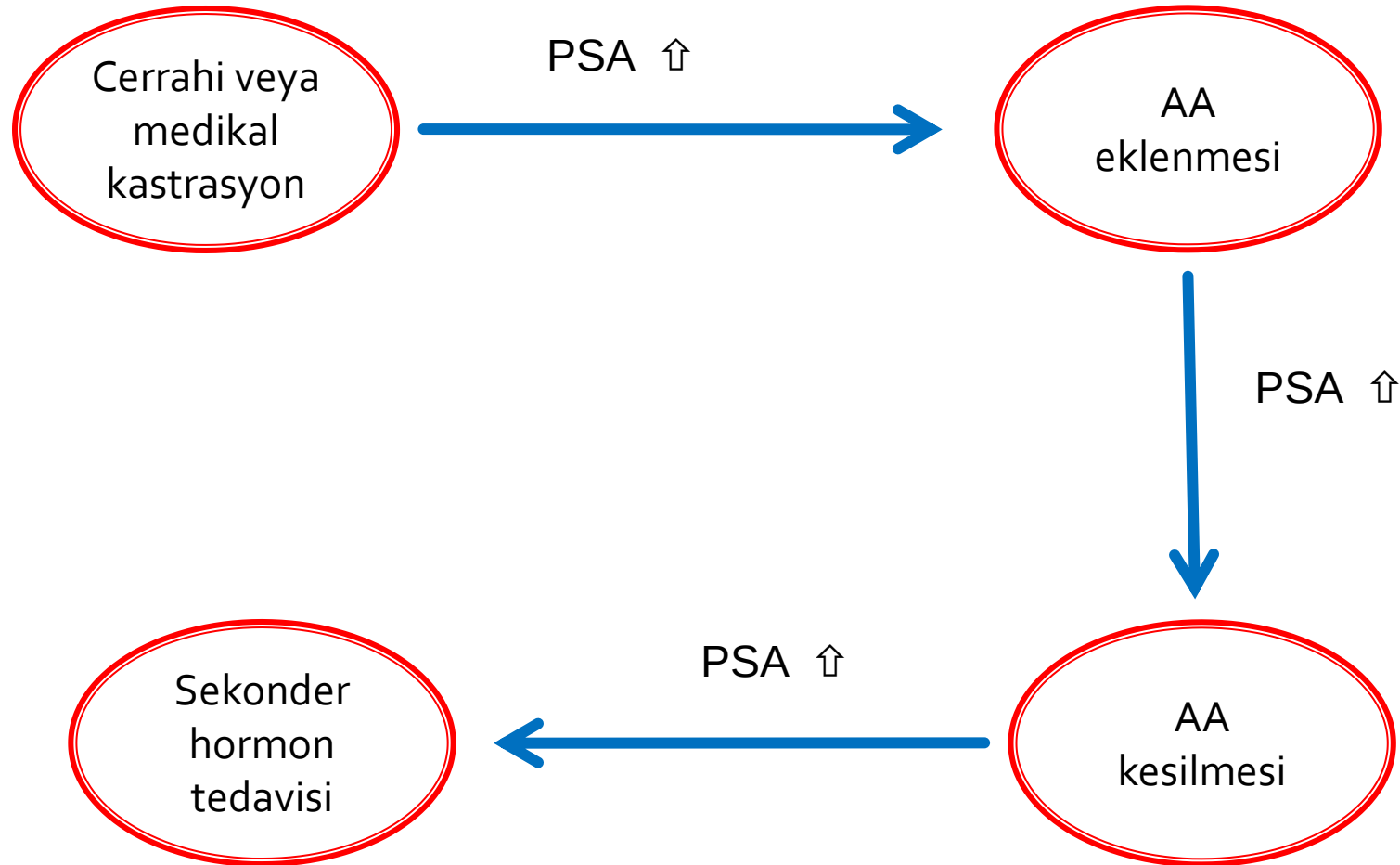
- KAB'na cevapsızlık olduğunda ilk yapılacak uygulamadır.
- Bir yıldan daha uzun süre MAB alan kişilerin %18-80'inde (%30) AA kesilmesi sonrası PSA da %50 den fazla bir azalma olmasıdır.
- Tüm AA için geçerlidir.
- AA kesilmesine cevap:
 - Flutamid için 4-6 haftada olur ve 3.3 - 14.5 ay sürer
 - Bikalutamid için 4-8 haftada olur ve 6 ay sürer

AA kesilmesi sendromu

- Bu sürelerde PSA azalması olmaz ise hormon-duyarsız hastalık varlığı düşünülmelidir. Bu durumda KT düşünülmelidir.
- AA kesilmesine cevap verenlerin vermeyenlere göre daha uzun yaşadıklarına dair kesin bir kanıt yoktur.
- Hastanın psikolojisi üzerinde faydası vardır.

Garcia and Rini. Cancer. 2012; 118: 2583-2593

ADT süreci



Sekonder hormon tedavisi

- **Kurtarma orşiektomisi:** LHRH agonisti alan ve yetersiz cevap elde edilen kişilerde yapılır.
- **Yüksek doz bikalutamid** (150-200 mg)
- **Megestrol asetat:** Steroidal, progestasyonel bir AA'dir. Tromboflebit ve ödem gibi yan etkileri vardır.
- **Östrojen**
- **Sitokrom p-450 inhibitörleri** (Ketakonazol, Aminoglutetimid): Androjen duyarsız hale gelmiş hastalarda medikal adrenalectomi sağlar.

ADT ve KT kombinasyonu

EUROPEAN UROLOGY 69 (2016) 563–573

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



European Association of Urology



Platinum Priority – Review – Prostate Cancer

Editorial by Guru Sonpavde and Joaquim Bellmunt on pp. 574–575 of this issue

Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Marcello Tucci^a, Valentina Bertaglia^a, Francesca Vignani^a, Consuelo Buttigliero^a, Cristian Fiori^b, Francesco Porpiglia^b, Giorgio Vittorio Scagliotti^a, Massimo Di Maio^{a,*}

Dositaksel ve ADT kombinasyonu genel yaşam ve progresyonsuz yaşamı uzatır.

ARTICLE IN PRESS



Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations ■ (2016) ■■■–■■■

UROLOGIC
ONCOLOGY

Original article

Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Allan Ramos-Esquivel^{a,*}, Cristina Fernández^b, Zenén Zeledón^a

ADT ve KT kombinasyonu

- NCCN
- ESMO
- EAU

Kemoterapi için uygun olan yüksek volümlü mPKa olan hastalarda ADT ve dositaksel kombinasyonu **ilk seçenek** olarak önerilir.

- Kanıt düzeyi 1a
- Öneri derecesi A

- National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf; 2016
- Parker et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol 2015; 26 (Suppl.5): 69–77
- EAU Guidelines, 2016

PKa hastalarının hormonal tedaviye cevabı

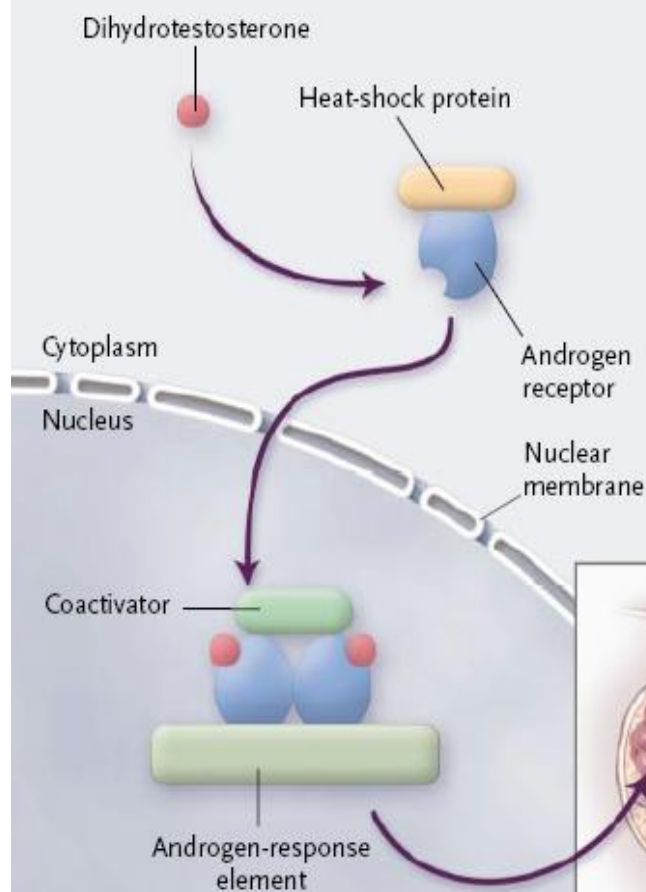
- Androjen bağımlı-Hormon duyarlı: ADT
- Androjen bağımsız-Hormon duyarlı: Sekonder hormonal tedaviye cevap var ve hastalık stabil
- Androjen bağımsız-Hormon duyarsız: Sekonder hormon tedavisine cevap yok ve hastalık ilerler

Kastrasyon dirençli prostat kanseri

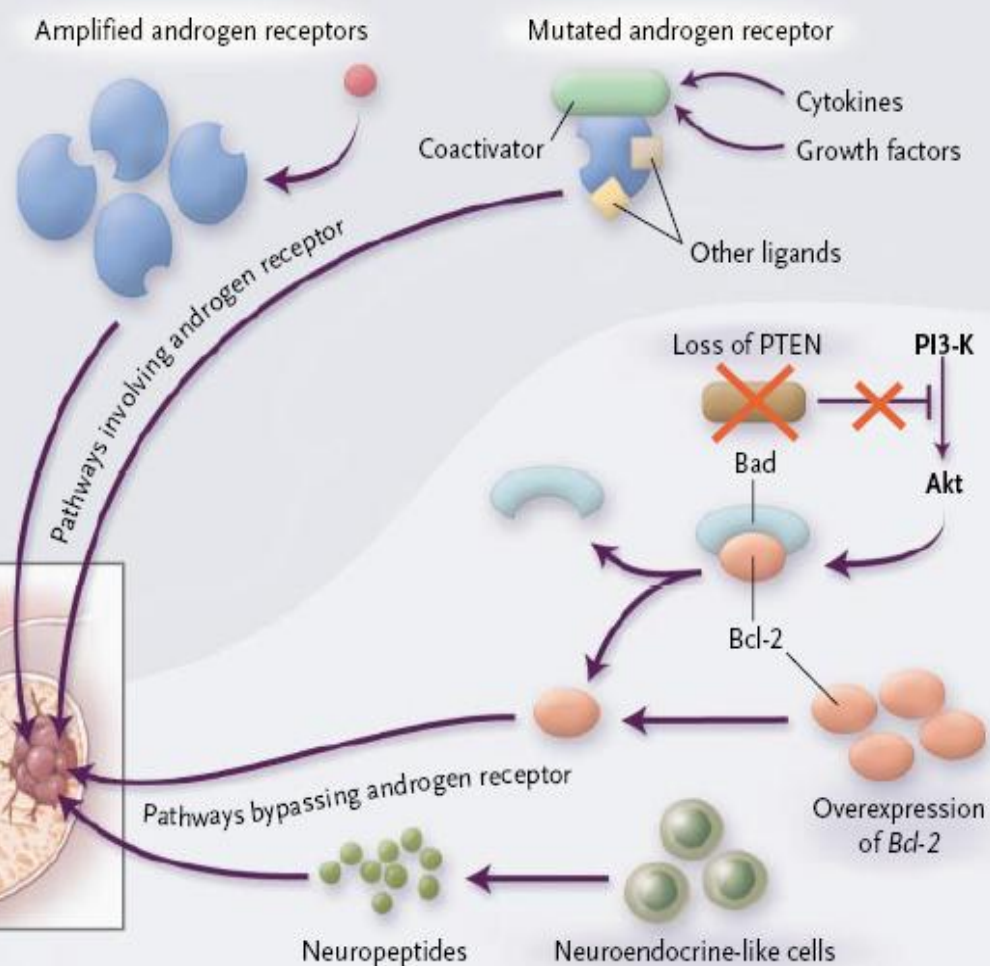
- Serum testosteron düzeyi kastrasyon düzeyinde (<50 ng/dL) olmasına rağmen hastalık progresyonu olur.
 - Seri PSA artışı
 - Metastatik lezyonlarda radyolojik progresyon
 - Klinik olarak ağrılı kemik metastazlarının olması
 - Lenf nodu metastazlarının olması
 - Kaşeksi, kemik ve yumuşak doku metastazlarına bağlı zayıflık
- **KT**
 - ADT devam edilmelidir

Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2014. Available at: <http://uroweb.org/guideline/prostatecancer/>. Accessed May 11, 2015

Androgen-Dependent Prostate-Cancer Cell



Androgen-Independent Prostate-Cancer Cell



Kastrasyon dirençli prostat kanseri

- AUA update (2015):
 - Asemptomatik , Non metastatik CRPC
 - Asemptomatik , mCRPC, iyi performans
 - Semptomatik, mCRPC , iyi performans
 - Semptomatik, mCRPC , kötü performans
 - Semptomatik, mCRPC ,i yi performans, Dositaksel almış
 - Semptomatik, mCRPC , kötü performans, Dositaksel almış

Asemptomatik, Non metastatik CRPC

- Gözlem (ADT'ye devam)
- Anti- androjen (Flutamid, Bikalutamid) +
Ketokonazol + Steroid
- Herhangi bir klinik çalışma

Steroid sentez inhibitörleri

- Ketokonazol, Abirateron, Aminoglutetimid
- Glukokortikoid replasmanı gereklidir.
- Abirateron ➡ Mineralokortikoid ↑
(Hipokalemi + Hipertansiyon)
- Abirateron: 17-hidroksilaz inhibisyonu

Asemptomatik, metastatik CRPC, iyi performans

- Abiraterone + Prednizon
- Enzalutamid:
 - Androjen reseptör affinitesi daha fazla
 - Androjen reseptöründe daha fazla nükleer translokasyon
 - DNA bağlanması daha yüksek
- Dositaksel
- Sipuleucel-T (Aktif Hücre sel immünoterapi)
- ADT (birinci jenerasyon) + Ketokonazol + Prednizon
- Gözlem

Semptomatik mCRPC, iyi performans

- Dositaksel
- Abiraterone + Prednizon
- Kabul etmezse
 - Ketokonazol+steroid veya Mitoksantron
 - Sadece kemik metastazı var: Radium 223

Semptomatik mCRPC, kötü performans

- Abiraterone + Prednizon
- Ketokonazol + Prednizon
- Performans durumu tümör yüküne bağlıyorsa
Dositaksel
- Sadece kemik metastazı var: Radyum 223

Semptomatik mCRPC, iyi performans, Doxitaxel kullanmış

- Abiraterone + Prednizon
- Enzalutamid
- Kabazitaksel
- Bunlar denenmiş ise Ketokonazol + Steroid
- Daha önce Dositaksel başarılı ise tekrar denenebilir
- Sadece kemik metastazı var: Radyum 223

Semptomatik mCRPC ,kötü performans, Doxitaxel kullanmış

- Abiraterone + Prednizon
- Enzalutamid
- Kabazitaksel
- Ketokonazol + Prednizon

Kemik Metastazı olan tüm gruplarda

- Vit-D + Kalsiyum
- Zoledronik asit
- Denosumab