

PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİNİN ESASLARI

Prof. Dr. M. Derya Balbay

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Üroloji Kliniği**

Konu Başlıkları

- Prostat Ca Epidemiyoloji
- Androjenler
- ADT Etki Mekanizması
- Androjen Reseptörü
- Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları
- Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları ile Başa Çıkma

Konu Başlıkları

- ADT Endikasyonları
- ADT Kompikasyonları
- LHRH / Orşiektomi
- MAB / Monoterapi
- Erken / Geç HT

Konu Başlıkları

- IHT
- Estrojenler
- Neoadjuvan / Adjuvan HT
- Lokalize PCa'da HT
- Sonuçlar

Epidemiyoloji

- ABD'de her 3 dakikada bir prostat kanseri tanısı konmakta
- Her 17 dakikada bir erkek prostat kanserinden ölmektedir

Jemal A, Siegel R, Ward E et al. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2007; 57:43–66.

- Prostat kanseri insidansı yıllık %1.1 oranında artış göstermekte

Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. A Cancer Journal for Clinicians 2005; 55: 74–108.

Epidemiyoloji

- PSA ve DRE ile erken tanı konularak küratif tedavi uygulanan hastaların %30'unda prostat kanseri rekürrensi görülmektedir
- Rekürrens gösterenler ve ilk tanısı lokal ileri veya metastatik prostat kanseri olan hastalar, androjene bağımlı prostat kanserinde programlanmış hücre ölümüne yol açarak tedavi edilebilirler

Denmeade SR, Lin XS & Isaacs JT. Prostate 1996; 28: 251–265.

Epidemiyoloji

- Ortalama sağkalım beklentisi
 - %80'den fazlası klinik veya biyokimyasal relaps gösteren cerrahi veya medikal ADT uygulanan hastalarda **3.5 yıl**
 - Tedaviye cevap vermeyen veya ADT uygulanmayan hastalarda **9 ay**

Androjenler

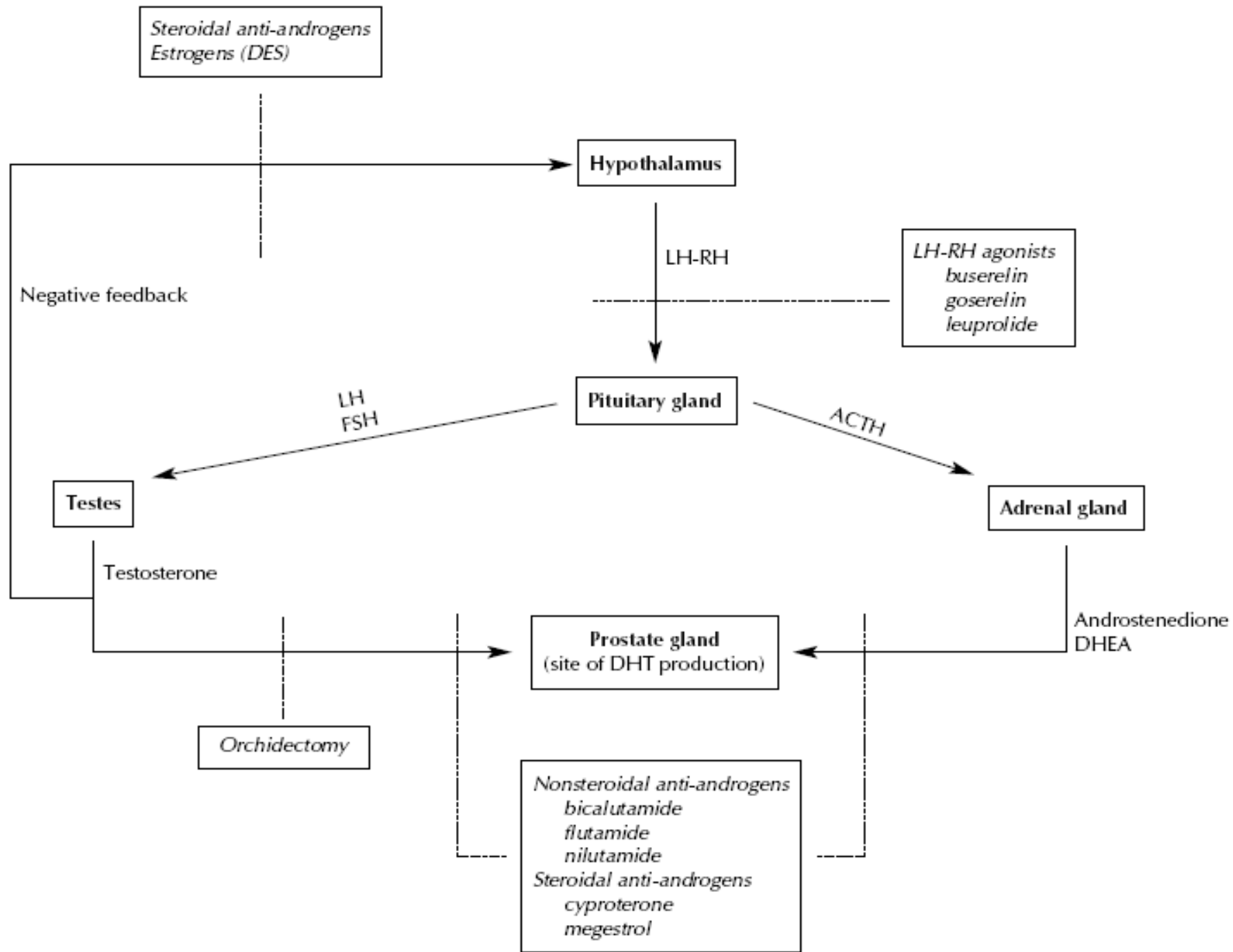
- Androjen
 - Andros (Erkek)
 - Gennan (Üretmek)
- Erkeklerde dolaşımdaki başlıca androjen Testosteron(T)dur

Androjenler

- T penis, skrotum, testislerin normal gelişiminde ve pubertede erkek sekonder sex özelliklerinin gelişiminde esastır.
- Testiküler androjenler embriyoda prostat glandının oluşmasında ve erişkin hayatta da PSA üretimi dahil normal fonksiyon göstermesinde kritik öneme sahiptir

Androjenler

- Androjenler normal prostat dokusunun ve prostat kanserinin gelişmesinde ve büyümesinde etkilidir
- Androjenler ayrıca prostat kanserinin progresyonunda da etkilidir
- Önüklerde, puberte öncesi kastre edilenlerde prostat kanseri gelişmez
- T seviyelerinin düştüğü sirozlularda da latent prostat kanseri daha az görülür

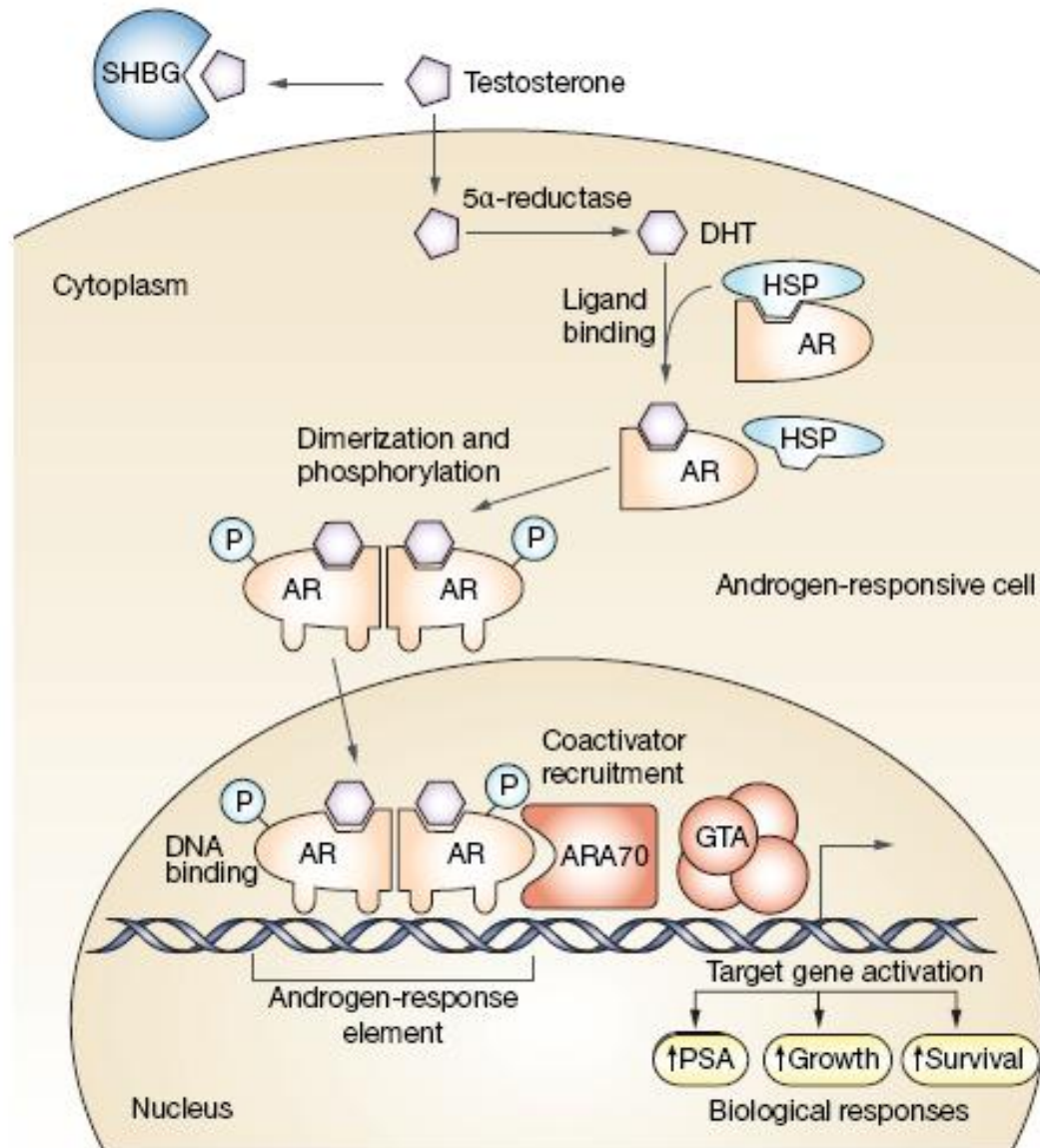


Androjenler

- T, Sex Hormon Bağlayan Globulin ve Albumine bağlanır
- Sadece %2lik kısmı serbest Tdur ve hücre içine geçer
- Hücre içinde 5α -redüktaz enzimi aracılığıyla Dihidrotestosterona (DHT) dönüşür.

Androjenler

- DHT Androjen reseptörlerine bağlanarak fosforilizasyon ve dimerizasyon ve nukleusa translokasyonuna neden olur
- Aktive AR, hedef genlerin promoter bölgelerindeki Androjen bağlanma bölgelerine (Androgen Response Elements-ARE) bağlanarak transkripsiyon, protein sentezi, hücre büyümesi ve differansiyasyonu düzenler



ADT Etki Mekanizması

- Orşiektomiden sonra
 - 12 saat içinde $T < 50$ ng/dL (1.74 nm/L)
 - İlk 3 gün içinde proliferasyon azalır, apoptozis artar
 - 7-10 gün içinde proliferasyon ve apoptozis normal seviyelerine döner
 - Malign hücreleri G0-G1 fazında durdurur (Androjenden bağımsız hale geçecek hücreler)

ADT Etki Mekanizması

- LHRH analoglarında T düşüşü daha yavaş ancak anorki düzeylerine iner
- Normalde LHRH tarafından LH'nın siklik salınımı sağlanır
- LHRH agonistleri LH salgılanmasını nonfizyolojik ve nonpulsatil yollarla uyararak taşiflaksi gelişmesine neden olur

ADT Etki mekanizması

- Estrojenler
 - Feed-back inhibisyonla LHRH salınımını durdurur
 - T ile kompetitif inhibisyona girer, T etkisini bloke eder
 - ERalfa (proliferatif) ve ERbeta karsinogenez supressörü) sentezini artırır
 - DES adrenal androjen sentezini inhibe eder
- Antiandrojenler ise AR'ne kompetitif bağlanarak T etkisini bloke eder

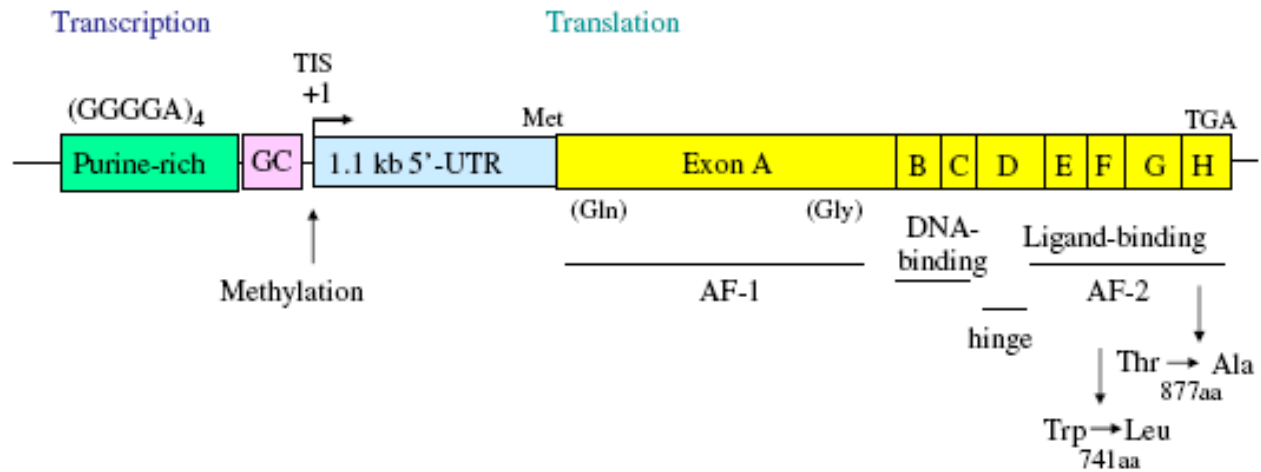


Figure 1. Structures of messenger RNA of the androgen receptor.

- Promoter bölgesinde tekrarlayan GC box, ve GGGGA dizileri
- Transkripsiyon başlama yerinde CpG bölgesi
- AR mRNA8 ekson ve transle edilmeyen 1.1 kb uzunluğunda 50-bölgeden (50-UTR) oluşur

Mizokami A & Chang C. J Biol Chem 1994; 269: 25655–25659.

Androjen Reseptörü

- AR proteini 918 aminoasitten oluşur
- N-terminaldeki Exon A AR (AF-1) aktivitesi için önemli bir bölgedir.
- Bu domainde ayrıca tekrarlayan glutamin (CAG) ve glisin(GCC) dizileri vardır
- Her bireyde CAG tekrar dizileri uzunlukları arasında farklılıklar vardır
- CAG tekrarlarının uzunluğu arttıkça AR aktivitesi azalmaktadır

Androjen Reseptörü

- Dođu ırklarında ve Afro-Amerikalılarda CAG tekrarları kısadır
- HT yanıtta varolan ırklararası farklılıkta muhtemelen CAG tekrar sayıları arasındaki fark rol oynamaktadır

Androjen Reseptörü

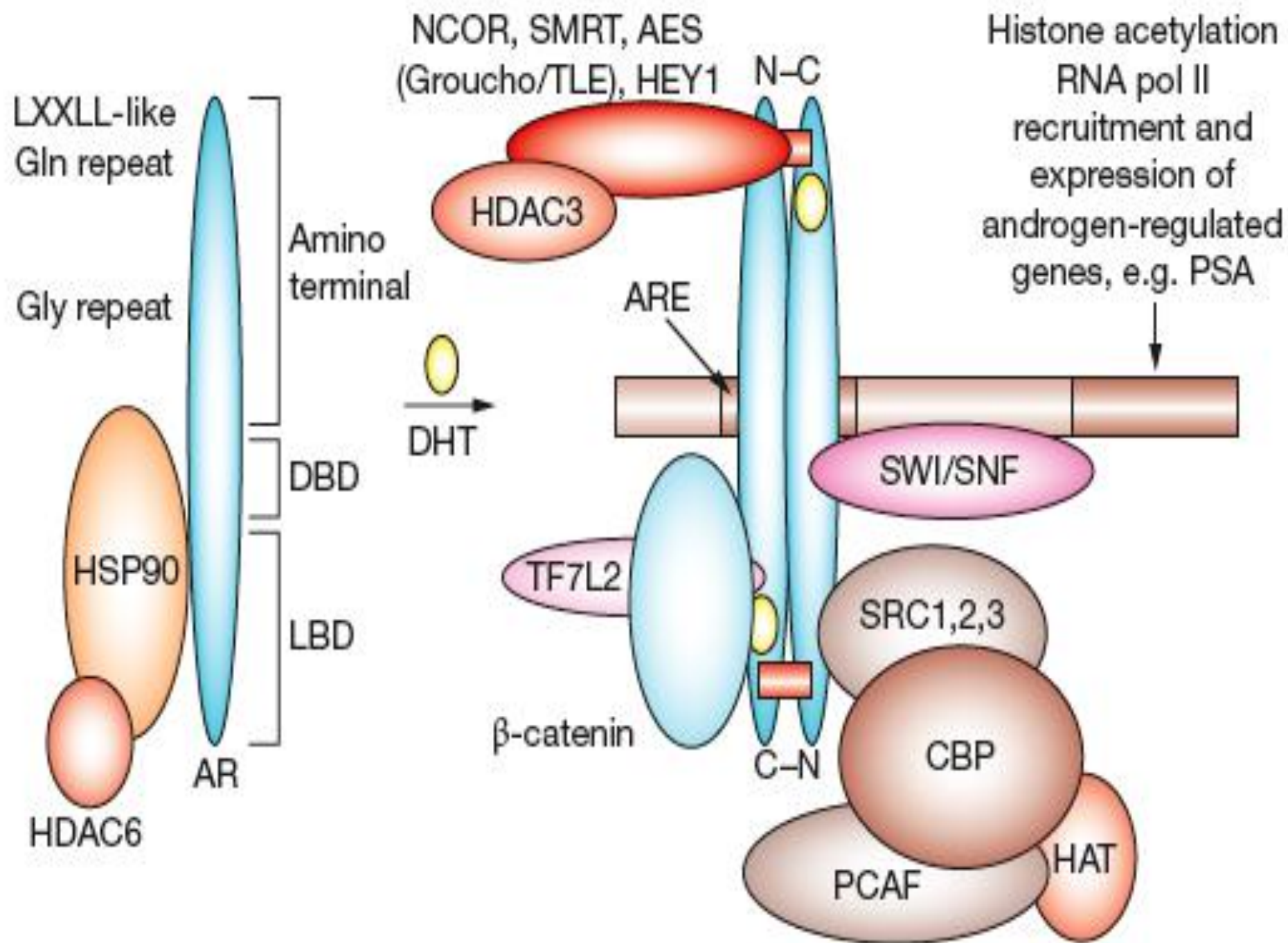
- Exon B ve C DNA'ya bağlanma bölgesidir. Zn parmakları ile promoter bölgesindeki ARE'ye bağlanır.
- Exon D, sitoplazmadan nukleusa geçişte rol oynar
- Exon D-H, ligand bağlanma bölgesidir (AF-2).

Androjen Reseptörü

- Androjenler yokken AR sitoplazmada HSP ile bağlıdır ve aktivitesi yoktur
- AR'ne androjenler bağlandığında nukleusa geçer ve AF-1 ve AF-2 bölgelerine koaktivatörler bağlanır.
- Sonrasında da AR hedef genlere bağlanarak transkripsiyonu artırır

Androjen Reseptörleri

- Ligand bağlandığında AR stabilize edilir. (Diğer steroid reseptörlerinde ise degradasyonla sonuçlanır)
- Normal (kastasyon yapılmamış) testosteron seviyelerinde ligand bağlandığında AR transaktive edilir
- Eşik düzeyin üzerindeki testosteron bağlanmalarında düşük derecede ilave AR aktivasyonu oluşur.



Androjen Reseptörleri

- BPH'da
 - epitelyal ve stromal hücrelerin nukleusunda +
 - basal hücrelerde –
- PCa'da
 - BPH'ya göre AR düzeyi azalmıştır
 - AR+ ve AR- hücreler içiçe geçmiş
 - CRPCa'da AR azalır
 - GS ile AR arasında bir ilişki yok
 - Serum PSA düzeyi ile ilişki yok

Adnrojen Reseptörleri

- PCa'da
 - Ca ve HGPIN etrafındaki stromal hücrelerde AR (–)
 - Stromal hücrelerdeki AR azalmasının PCa gelişiminde ilk basamak olabilir (Epitelyal Androjenik stimulasyon, stromal antiapoptotik etki azlığı)
 - AR düşük olanlarda PSA rekürrensi daha az (%6 vs %42)
 - ECE (+), AR yüksek

Androjen Reseptörleri

- Zencilerde beyazlara göre BPH'da ve daha da belirgin olarak PCa'nde AR protein ekspresyonu yüksektir (%81 daha fazla). Bu fark zencilerde prostat kanserine bağlı ölüm oranınının 2 kat daha yüksek olmasını açıklayabilecek ırklar arası ortaya konabilmiş tek biyolojik farklılıktır
- ADT esnasında hızla kaybolan AR, rekürrens gösteren PCa'nde androjenle stimüle edilmiş BPH dokusunda gözlenen AR protein düzeyleri gibi artmış gözlenir

Mohler J, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008
22(2):357–372

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları

- Hipersensitivite Yolağı
 - AR gen amplifikasyonu (mutasyon/klonal ekspansiyon) (%80 daha az T gereksinimi)
 - Artmış AR stabilitesi
 - Artmış nükleer AR lokalizasyonu (4 kat az DHT)
 - PCa hücreleri tarafından lokal T üretimi: 5α redüktaz ve steroid biyosentez enzimlerinde \uparrow (Serum T %90 azalırken hücre içi DHT %60 azalır)

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları

- Reseptör Özgüllüğünün Kaybolması Yolağı
 - AR normalde sadece T ve DHT ile bağlanarak aktive olur
 - AR ligand bağlayan bölümünde mutasyon
 - Mutasyon sonrası dolaşımdaki nonandrojenik steroidler ve antiandrojenler bağlanabilir
 - Antiandrojen çekilme sendromu

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları

- Olağan Dışı Koregülatör Aktivasyon Yolağı
 - Nonsteroidlerin AR bağlanması yoluyla koregülatör aktivasyonu
 - Büyüme hormonlarının (IGF, KGF, EGF, IL-6) kendi reseptörlerini aktive etmesiyle ortaya çıkan koregülatörler ligandan bağımsız AR aktive ederler
 - Reseptör TK her2/neu AR bağımlı genleri aktive edebilir
 - PCa hücrelerinin kemikte stromal hücreler, osteoklastlar ve osteoblastlarla interaksyonu

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları

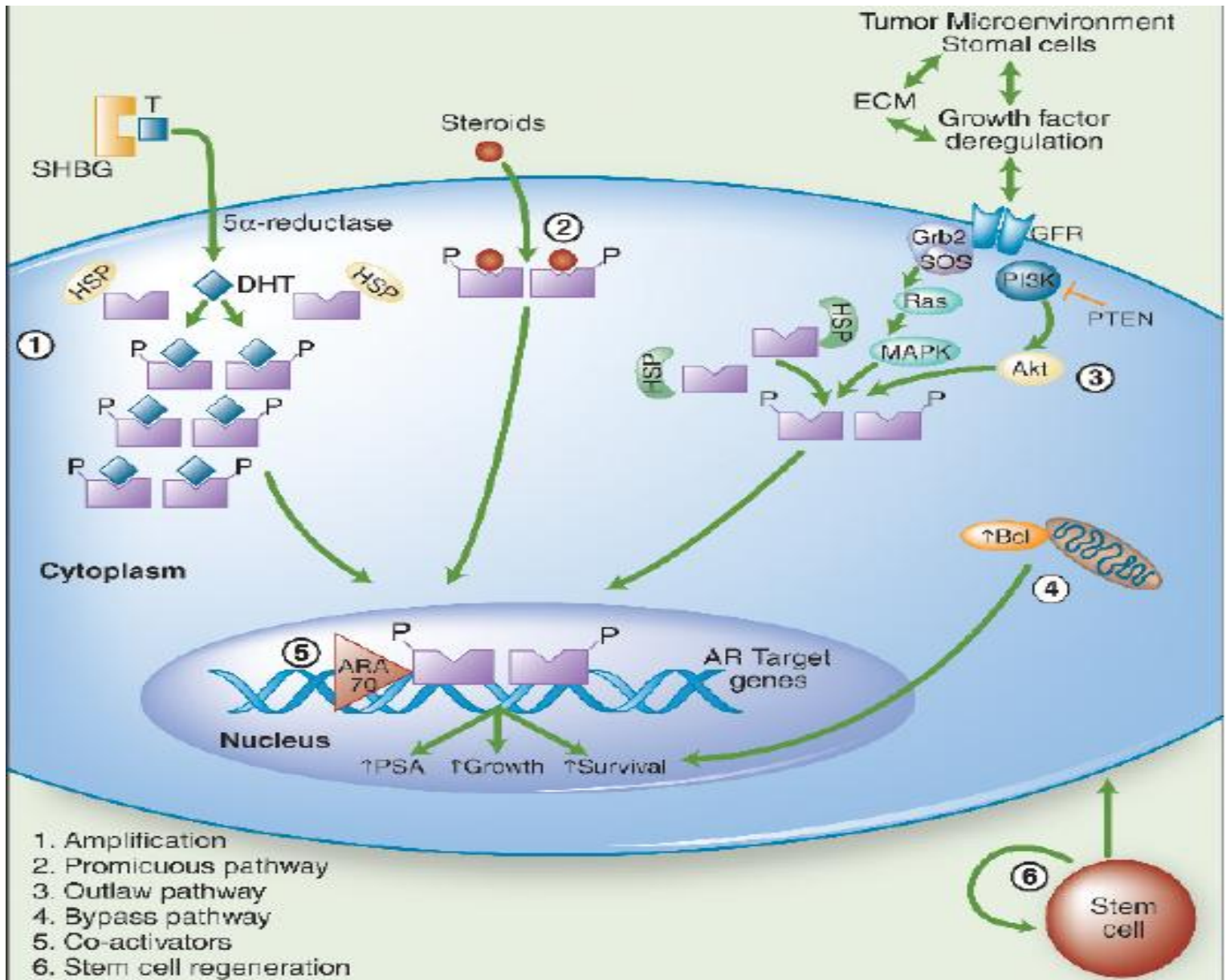
- Koaktivatör ve Korepressör Yolağı
 - AR ve transkripsiyon mekanizmaları arasındaki aracılardır
 - Koaktivatör / Korepressör dengesinin bozulması (Koa / Kor↑),
 - AR duyarlı hale getirir
 - T ve nonsteroidal ligandların bağlanmasını artırır
 - ligandan bağımsız aktivasyon sağlar

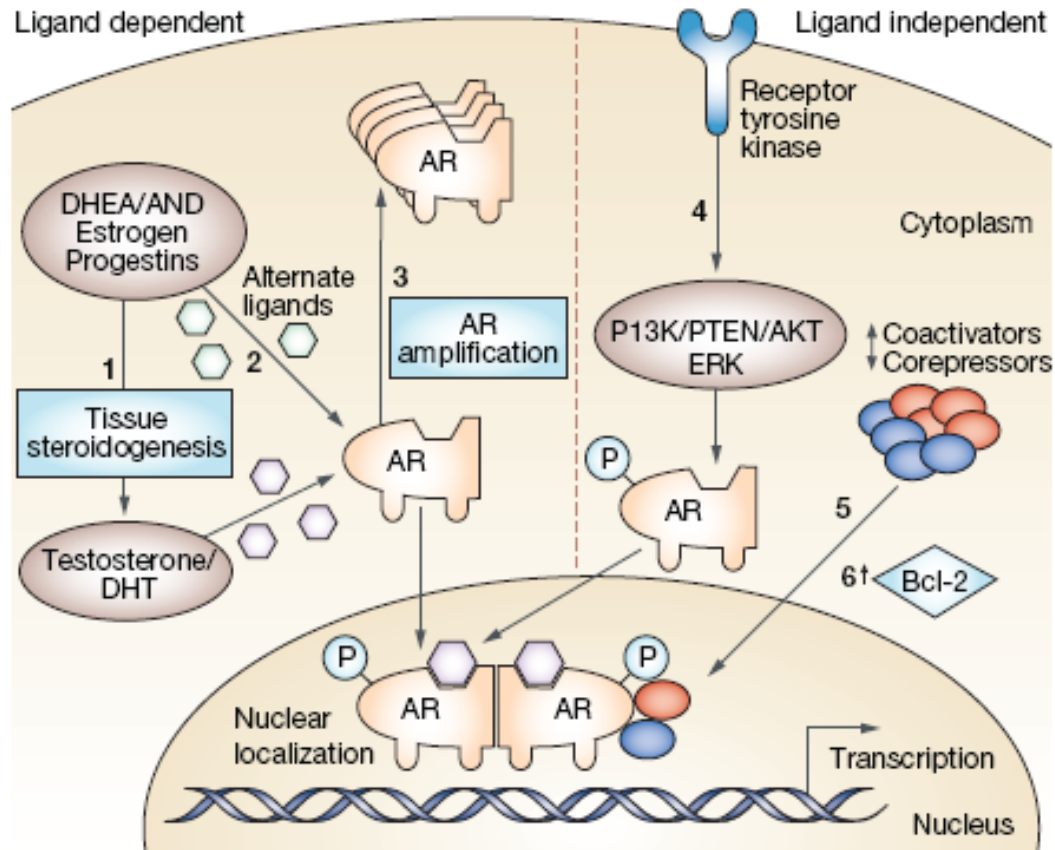
Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları

- By-Pass Yolağı
 - Ligand veya nonligand bağlanmadan ve AR aktivasyonu olmaksızın PCa hücrelerinin yaşayabilmesi
 - Androjenler proliferasyonu↑, apoptozisi↓
 - Androjenden bağımsız PCa hücrelerinde anti-apoptotik moleküller↑ (tümör supressör gen fosfataz inaktivasyonu, tensin homolog ve Akt aktivasyonu)
 - Nöroendokrin differansiyasyon
 - NE hücreler proliferasyon↓
 - serotonin ve bombesin salgırlar, komşu hücrelerde proliferasyon↑

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları

- Tümör Kök Hücreleri Yolağı
- Tümör kök hücreleri
 - PCa hücrelerinin %0.1 kadarı
 - CD44+/a2h1/CD133+ ve AR ekspresse etmezler
 - Tümör kök hücreleri ADT'den etkilenmezler
- Tedavi ile ölen PCa hücrelerinin yeniden ortaya çıkmasını sağlar
- Hem androjene duyarlı hem de androjenden bağımsız PCa hücrelerine dönüşebilirler (heterojenite)





Harris WP, et al. Nature Clinical Practice UROLOGY, 2009 6(2):76-85

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları ile Başa Çıkma

- MDV3100
 - AR translokasyonu ve DNA'ya bağlanmasını inhibe eder
 - Xenograft modelinde bikalutamid monoterapisine yanıtız tümör hacminde belirgin azalma

**Sawyers CL et al, 2007, ASCO Prostate Cancer Symposium,
Abstract 48**

- CRPC hastalarda 4 haftalık tedavi ile PSA'da belirgin azalma

Scher HI et al, 2008, Jclin Oncol 26 (Suppl 15):5006

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları ile Başa Çıkma

- Abirateron Asetat
 - CYP17A1 enziminin spesifik inhibitörü
 - Androjen biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim
 - Testis, adrenal gland dahil tüm endokrin organlarda ve tümör dokusunda DHEAS ve AS üretilmesini engelleyerek T ve DHT düşürür

Reid AHM et al, Nat Clin Pract Urol, 2008, 5:610-620

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları ile Başa Çıkma

- Faz I çalışmada CRPC hastaların %57sinde PSA oranlarında en az %50 azalma

Pravettoni A et al, Mol Cell Endocrinol, 2007, 263:46-

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları ile Başa Çıkma

- Faz II çalışmada Docetaxel kemoterapisinden yarar görmeyen hastaların %45inde tedavi öncesi PSA değerinin %50sinde daha az nadir düzeye ulaşılmıştır
- %38 hastada 12.haftada parsiyel radyolojik cevap veya stabil hastalık

Daniala DC et al, ASCO 2008 Genitourinary Cancers
Symposium,

Abstract 3

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları ile Başa Çıkma

- VN-124-1
 - CYP17A1 inhibisyonu
 - AR antagonizmi
 - AR sentezinin azalması

Vasaitis T et al. Mol Cancer Ther, 2008, 7:2348-
2357

Mostaghel EA et al, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008,
22:234-258

Kastrasyona Rezistans Mekanizmaları ile Başa Çıkma

- Dutasterid + AA
 - T:DHT dönüşümünü azaltır
 - AA etkinliğini artırabilir

ADT Endikasyonları

- Metastatik PCa'da
 - Sağkalımı artırır
 - Kemik ve yumuşak dokudaki metastatik odaklarda objektif cevap oluşturur
 - PSA'da %80-90 azalmaya neden olur
 - T, kastre düzeyde kalmasına karşılık 2-3 yıl içinde hastalık progresyonu olur
 - Progresyon sonrası sağkalım 16-18 ay
 - Hastaların %5-10 kadarı ADT sonrasında 10 yıl yaşar

ADT

- Bilateral orşiektomi /Medikal Kastrasyon (LHRH)
- Medikal kastrasyon hastalar tarafından kolay kabul edilebilir, reversibl bir işlemdir
- LHRH agonistlerinin kullanımı tüm prostat kanseri evrelerinde artmıştır

Barry MJ, et al. BJU Int. 2006;98(5):973–8

Shahinian VB, et al Cancer. 2005;103(8):1615–24

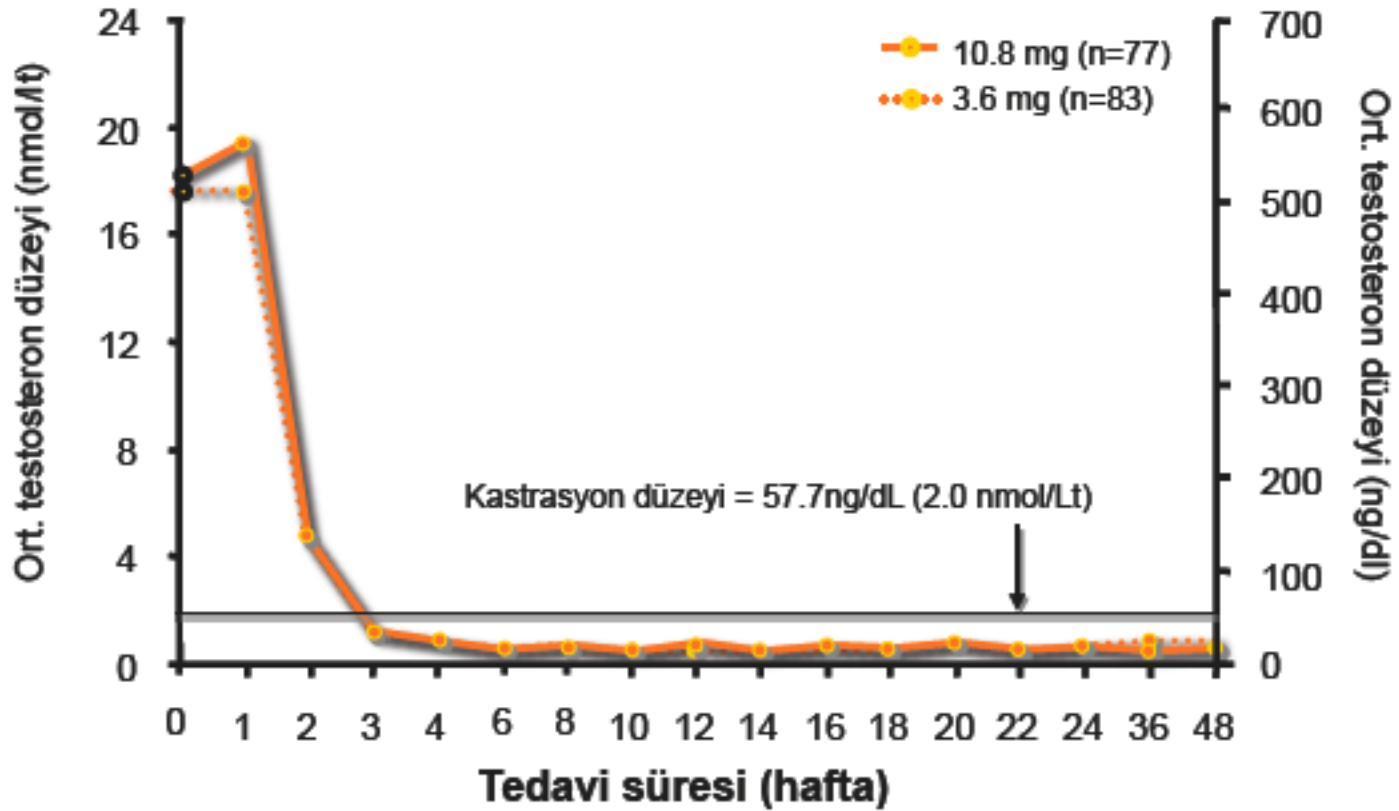
- ABD'deki 2 milyon PCa hastasının 1/3 LHRH agonistleri kullanmaktadır

Keating NL, et al J ClinOncol. 2006;24(27):4448–56

ADT

- LHRH agonistleri ile tedavi öncesinde başlangıçtaki LH ve testosteron artışına bağlı yan etkileri ortadan kaldırmak/azaltmak için nonsteroidal antiandrojenler (NSAA) kullanılır

Goserelin T düzeyi



ADT Komplikasyonları

- Cinsel disfonksiyon
- Yaşam kalitesi
- Kas atrofisi
- Osteoporoz
- Sıcak basması
- Halsizlik
- Jinekomasti
- Anemi

ADT Komplikasyonları

- Depresyon ve Kognitif disfonksiyon
- Metabolik sendrom
- DM
- Kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı

Harle LK et al, Clin Adv Hematol Oncol, 2006, 4:687-696
Michaelson MD et al, CA Cancer J Clin, 2008, 58:196-213
Seruga B et al, Nat Clin Pract Oncol, 2004, 5:574-576

ADT Komplikasyonları

- Osteoporoz
- Tüm kalça kırıklarınının 1/3 erkeklerde görülür
- ADT kemik turnover↑, KİD↓, fraktür riski ↑
- ADT kemik fraktür riski %19.4, almayanlarda %12.6

Shahinian VB, et al. N Engl J Med. 2005;352 (2):154–64

- Bisfosfonatlar (Pamidronat, Zolendronik asit, Alendronat)
- Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (Ramoxifen, Toremfifen)
- Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL, Denosumab)

ADT Komplikasyonları

- Kemik İliği Dansitesi (ADT öncesi, 1. yılda ve sonrasında her 2 yılda bir)
- Tüm hastalara Ca (≥ 1200 mg/gün) ve Vit D (800-1000 IU/gün)
- Medikal Tedavi
 - 50 yaş \uparrow ve
 - Önceden kalça veya vertebra kırık hikayesi
 - Femur boynu ve vertebrada T skoru ≤ -2.5
 - Femur boynu ve vertebrada düşük T skoru (-1, -2.5)

Saylor PG et al, J Gen Intern Med 24(Suppl 2):389–94

ADT Komplikasyonları

- Obezite
- ADT bir yıl içinde vücut yağlarını %10↑, yağsız vücut kütleini %3↓, vücut ağırlığını %2↑
- ADT karın içi yağ dokusundan çok cilt altı yağ dokusunu↑ bel çevresini↑

Smith MR, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):599–603

Smith MR. Urology. 2004;63(4):742–5

Smith MR, et al. Cancer. 2008;112(10):2188–94

Smith MR, et al Urology. 2008;71(2):318–22

ADT Komplikasyonları

- Diabetes Mellitus

- ADT 3 ayda insulin duyarlılığını azaltır

Smith MR, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):1305–8

- ADT AKŞ etkilemez ama Glycated glukoz ↑
 - Tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve sonrasında her yıl DM taraması yapılmalı
 - Önerilen test: AKŞ
 - HbA1c önerilmez
 - Prediabetiklerde KAH diğer riskleri ortadan kaldırılmalı, %5-10 kilo kaybı ve haftalık 150 dk orta şiddetli egzersiz önerilmeli

ADT Yan Etkileri

- ADT ile 1 yılda kardiyovasküler morbidite %20 artar

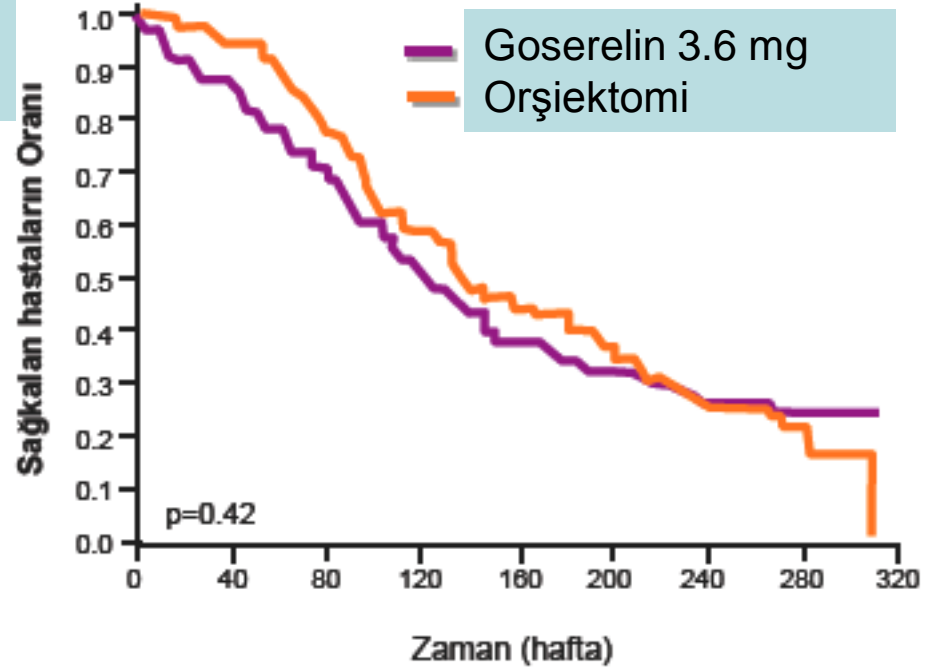
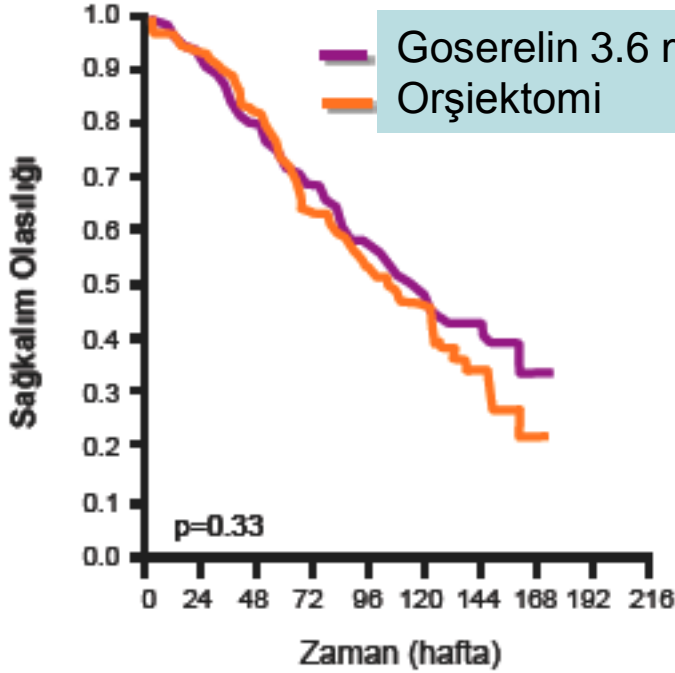
Saigal CS, et al. *Cancer*. 2007;110(7):1493–500

LHRH / Orşiektomi

- 24 çalışma, 6600 hastanın metaanalizi
- 10 çalışmada 1908 hasta üzerinde orşiektomi ve LHRH analoglarının etkisi karşılaştırılmış
- Orşiektomi ve LHRH analogları ile elde edilen genel sağ kalım oranları eşit (HR, 1.262, [95% CI, 0.915 - 1.386]).
- Genel sağkalım oranları ve LHRH analogları
 - leuprolide (HR, 1.0994 [CI, 0.207 to 5.835])
 - buserelin (HR, 1.1315 [CI, 0.533 to 2.404])
 - goserelin (HR, 1.1172 [CI, 0.898 to 1.390]).

Seidenfeld J et al, Ann Intern Med. 2000;132:566-577

LHRH/Orşiektomi



Kaisary et al, Br J Urol, 1991, 67(5): 502-508
Vogelzang NJ et al, Urology, 1995, 46(2): 220-226

LHRH / Orşiektomi

- 8 çalışmada 2717 hasta üzerinde LHRH analogu ve NSAA monoterapisi karşılaştırılmış
- NSAA monoterapisi ile genel sağkalım daha düşük (HR, 1.2158 [CI, 0.988 to 1.496]).
- Tedavinin kesilmesi
 - LHRH agonistlerinde (%0 - %4)
 - NSAA (%4-%10)

Seidenfeld J et al, Ann Intern Med. 2000;132:566-577

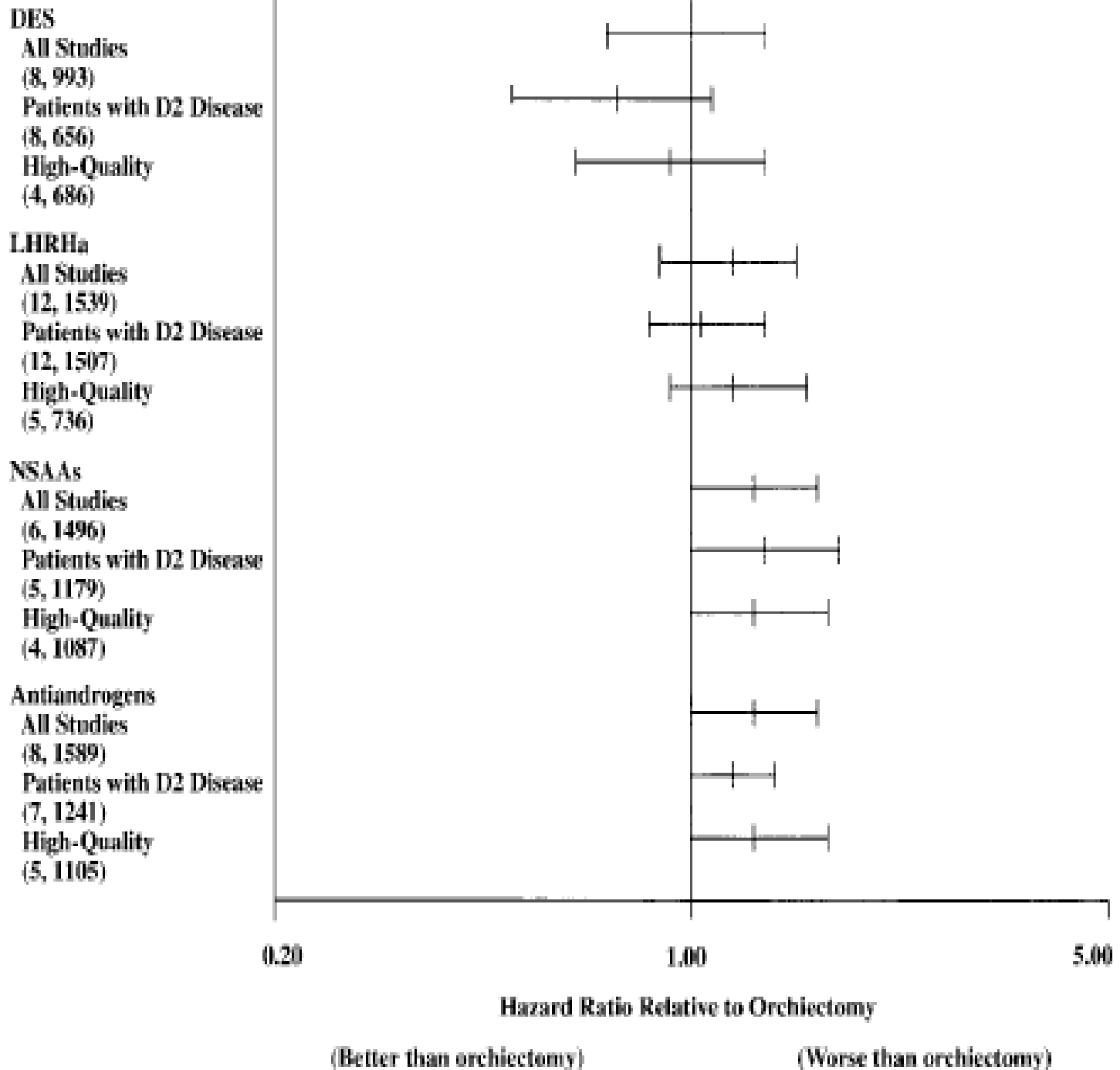


Table 3. Therapies That Produced Adverse Events Leading to Withdrawal from Therapy

Treatment	Studies	Patients	Withdrawals
	<i>n</i>		<i>n</i> (%)
Diethylstilbestrol, 1 mg/d	1	98	14 (14.3)
Diethylstilbestrol, 3 mg/d	5	284	53 (18.7)
Leuprolide, 1 mg/d	1	268	0 (0.0)
Goserelin, 3.6 mg/mo	11	1679	33 (2.0)
Goserelin, 10.8 mg quarterly	2	77	1 (1.3)
Buserelin, 0.4 mg/d	1	72	3 (4.2)
Flutamide, 750 mg/d	2	92	9 (9.8)
Bicalutamide, 50 mg/d	3	628	25 (4.0)
Nilutamide, 300 mg/d	1	44	3 (6.8)
Cyproterone, 250 mg/d	1	82	1 (1.2)
Cyproterone, 300 mg/d	2	405	17 (4.2)

Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer (Review)

Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2008, Issue 4

<http://www.thecochranelibrary.com>



MAB / Monoterapi

- Medikal veya cerrahi kastrasyon dolaşımdaki testosteron'un %90-%95'lik kısmını elimine eder
- 1980'de Labrie adrenallerden salgılanan %5-%10'luk testosteronun bloke edilmesi ile sağkalım oranlarının artabileceğini ileri sürmüştür.

MAB / Monoterapi

- 20 çalışma, 6320 hasta'nın metaanalizi
- Karşılaştırmalar
 - Orşiektomi vs Orşiektomi + NSAA
 - LHRH agonisti vs LHRH agonisti + NSAA
 - Orşiektomi vs LHRH agonisti + NSAA
 - Orşiektomi/ LHRH agonisti vs Orşiektomi/LHRH agonisti+NSAA

MAB / Monoterapi

- Genel sağkalım için OR
 - Birinci yılda 1.03 (95% CI:0.85 to 1.25)
 - İkinci yılda 1.16 (95% CI:1.00 to 1.33)
 - Beşinci yılda 1.29 (95% CI:1.11 to 1.50)
- Genel sağkalım oranları sadece 5. yılda daha iyi bulunmuştur
- 5. yılda
 - risk farkı 0.048 (95% CI:0.02 to 0.077)
 - NNT 20.8.

MAB / Monoterapi

- Progresyonsuz sağ kalım oranı birinci yılda (OR = 1.38) artmış
- Kansere özgü sağkalım 5.yılda (OR = 1.22). artmıştır
- MAB kolunda yan etkiler daha sık görülür (%10 hasta tedaviyi bırakmıştır)
- Bir çalışmada orşiektomi yapılanlarda yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (ilk 6 ayda daha az diyare ve daha iyi emosyonel durum)

MAB / Monoterapi

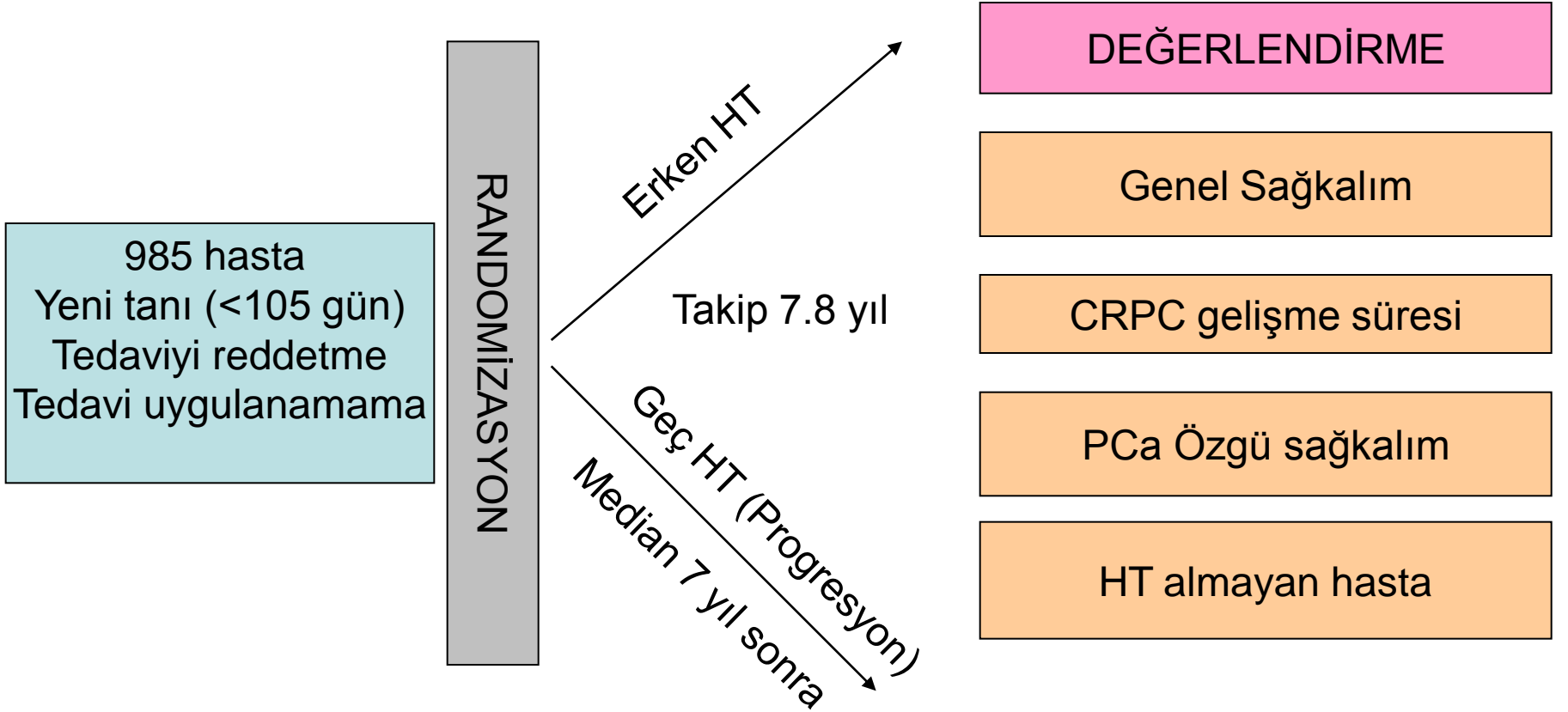
- MAB ile 5. yılda genel ve kansere özgü sağkalım oranlarında artış sağlanırken yan etki oranlarında ve hayat kalitesinde düşme izlenir

Erken ADT

- LHRH + NSAA erkenden başlanması
 - Genel sağkalım avantajı ?
 - Kansere özgü sağkalımı artırır
 - Spinal kord kompresyonu azalır
 - Patolojik fraktür azalır
 - Palyatif TURP ihtiyacını azalır

Erken / Geç HT

EORTC Trial 30891



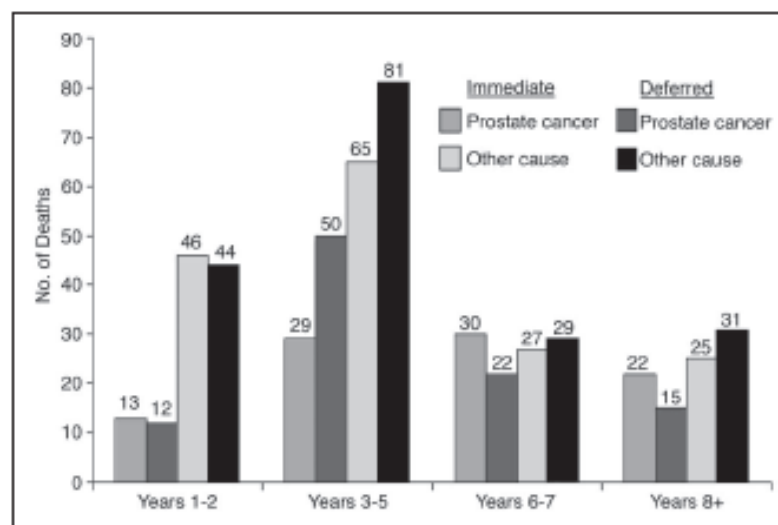
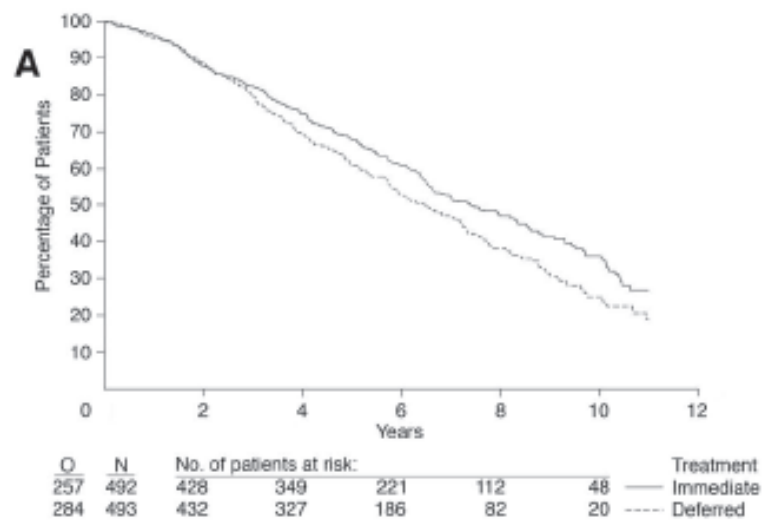


Fig 6. Cause and number of deaths by years after study entry and by treatment arm.

Erken / Geç HT

- Geciktirilmiş tedavi kolunda hastaların (oğunluğu palpabl lokal hastalığı varken) %49.7'si hormonal tedaviye başlamıştir
- Diğer bir %25'lik hasta grubu ise herhangi bir tedaviye gerek olmadan başka nedenlere bağlı olarak ölmüştür.

IHT

- Belirli süre ADT uygulamasından sonra T geri dönmesine izin vermekle düşük androjenli ortamda seçici tümör büyümesi baskısı ortadan kalkacağından rezistans gelişimi engellenecektir

Sato N et al, J Steroid biochem Mol Biol, 1996, 58:139-146

IHT

- Monoterapi ile karşılaştırıldığı ilk çalışmalarda IHT
 - hastalık kontrol oranı bakımından eşit,
 - kognitif ve seksüel fonksiyonlarla kemik sağlığı yönünden daha iyi bulunmuştur

Wright et al, Urol Clin North Am, 2006, 33:167-

179

Higano CS et al, Urology, 1996, 48:800-804

Higano C et al, Urology, 2004, 64:1182-

1186

Miller K et al, J Clin Oncol, 2007, 25(Suppl 18):5015

Calais da Silva FM et al, J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl 15):16034

IHT

- Faz III çalışmasında genel sağkalım ve CRPC ilerleme oranları sürekli tedavi alanlarla eşit bulundu

Boccon-Gibod et al, BJU Int, 2007, 100:738-743

- RP sonrası biyokimyasal progresyon gelişen 201 hastada 31 aylık ortalama takip süresinde IHT ve MAB arasında CRPC ilerleme yönünden farklılık bulunmadı

Tunn et al, J Urol, 2004, 171 (Suppl 4):384

IHT

- Lokal ileri evre/Metastatik PCa'lı 766 hasta üzerinde yapılan faz III çalışmada IHT ve MAB arasında genel sağkalım ve CRPC ilerleme oranları yönünden fark bulunmadı

Calais da Silva FM et al, J Clin Oncol, 2006, 24(Suppl 18):4513

IHT

- Hormonal tedaviye bağlı yan etkilerin (anemi, osteoporoz, impotans, kognitif fonksiyonlar, jinekomasti, kas atrofisi, depresyon, dislipidemi ve letarji) azaltılması sağlanır
- Androjene duyarlı hücrelerin tekrar çoğalarak tümörün androjen duyarlılığının devam etmesini sağlar

IHT

- PSA belirli bir düzeyin altına düşünce HT kesilir
- HT yeniden başlamak için
 - PSA'nın önceden belirlenmiş bir düzeyi geçmesi
 - Hastanın semptomatik hale gelmesi
 - Önceden belirlenmiş bir süre bitiminde

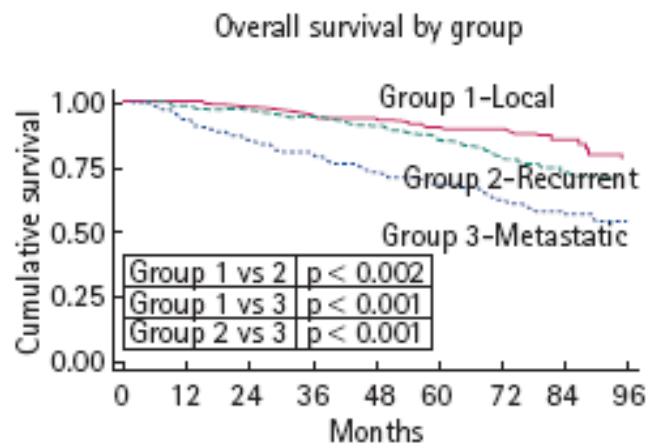
IHT

- 10 çalışmada 1446 hastanın metaanalizi
- Üç grup hasta
 - Grup 1 (n=517): primer olarak HT ile tedavi edilen lokalize hastalığı olanlar (N0/M0)
 - Grup 2 (n=563): RT, RRP veya RRP+RT sonrası PSA rekürrensi gelişenler (N0/M0)
 - Grup 3 (n=366): Metastatik hastalığı olanlar (N+/M+)

IHT

- Siklus ortancası 2
- İlaçsız dönem ortancası 15.4 ay
- Tüm hastalar için takip süresi ortancası 39 ay.
- Genelde hastalar tedavi süresinin ortalama %39'unda ilaç almamışlardır
- Takip süresinde
 - 181 hastada CRPC gelişti
 - 218 hasta kaybedildi

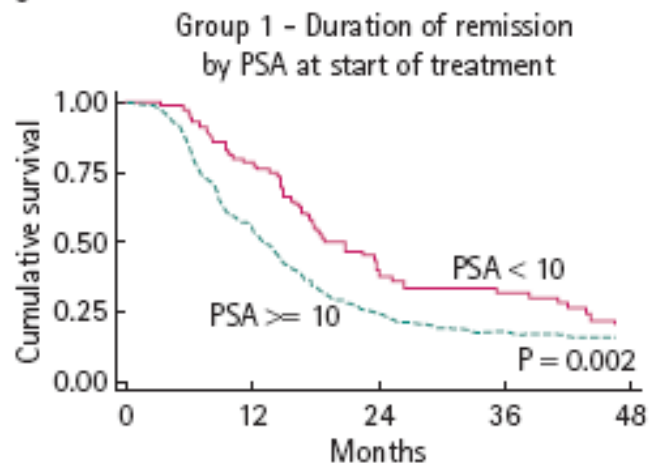
a



Number at risk

Group 1	515	375	196	83	26
Group 2	556	427	252	108	47
Group 3	364	213	91	46	22

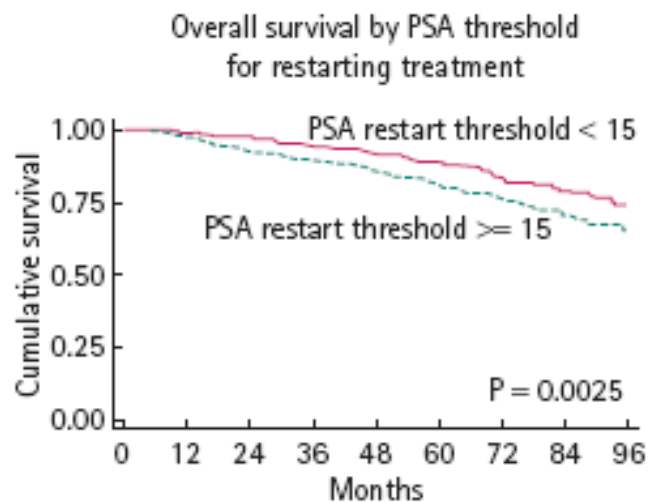
b



Number at risk

PSA < 10	91	65	26	17	10
PSA > 10	355	210	68	43	24

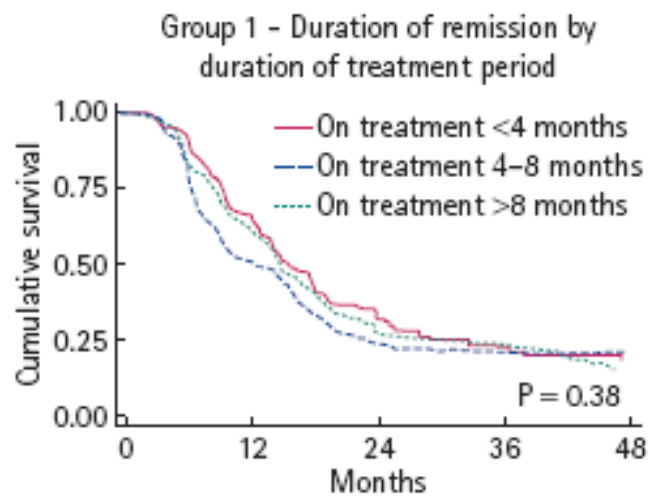
c



Number at risk

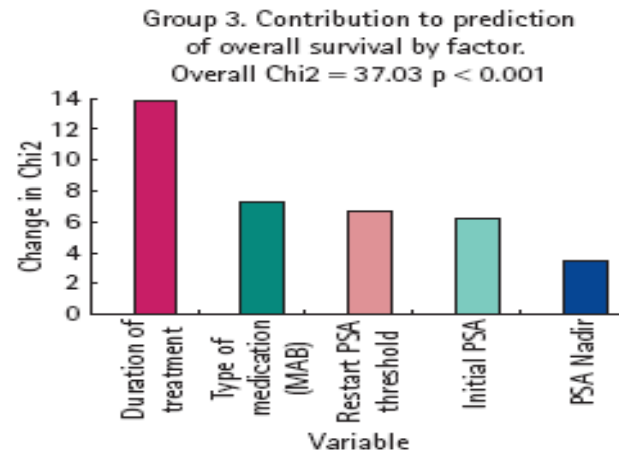
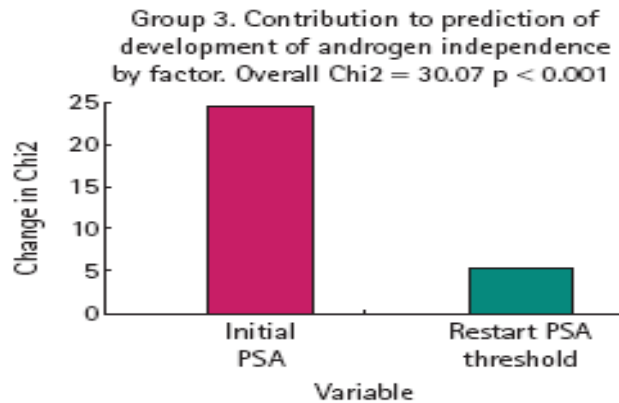
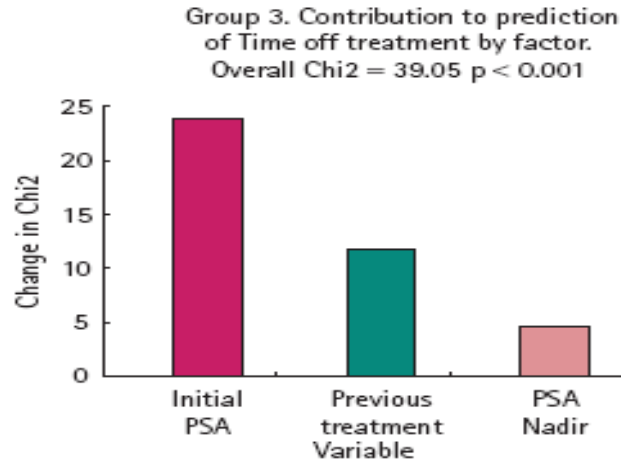
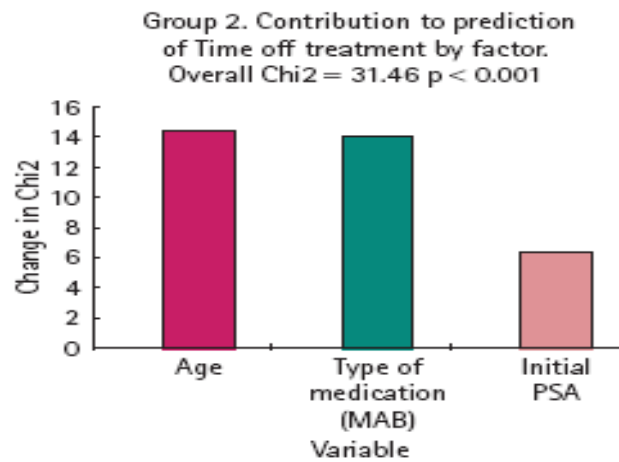
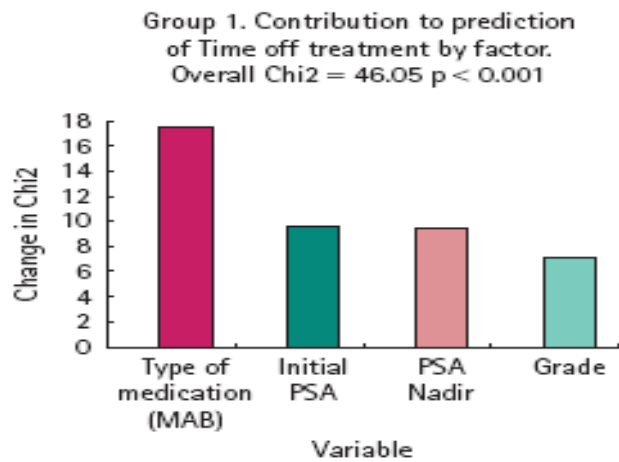
PSA restart < 15	553	451	265	137	57
PSA restart >= 15	880	576	288	116	97

d



Number at risk

< 4 months	148	88	35	18	10
4-8 months	102	48	21	16	13
> 8 months	219	122	45	24	16



IHT

- Metastazı olmayanlarda tedavide kalma süresi sonuç üzerinde bağımsız prediktör değildir. Hızla PSA nadir düzeyine ulaşan hastalarda tedavi süresi < 4 ay olabilir
- Metastazı olanlarda tedavide kalma süresi >8 ay olmalıdır
- Metastazlı hastalarda agrezif tedavi: PSA düzeyi 15 ng/mL yaklaşanlarda tedaviye yeniden başlanması sağkalımı artırır
- IHTnde standart tedavi MAB veya LHRH analogu olmalıdır

IHT

- Tedavinin kesilme süresi 2 veya 3 yıl olanlar veya ilk siklusta olanlarda sağkalım uzar, CRPC gelişmesi gecikir
- Değişik tedavi protokollerinin karşılaştırmasında, CRPC gelişmesi veya ölüm oluşması yerine, tedaviden kesilme süresinin 2-3 yıldan uzun veya kısa olma oranları kullanılabilir

IHT

- IHT için en geçerli eleştirilerden biri, tedavinin kesilme süresinin dolaşımdaki testosteronun normale dönme süresinin yavaşlığı ile ilişkili olmasıdır
- 3 ay süreyle LHRH tedavisi alan hastaların %90'ında T düzeyinin normale dönmesi 18 haftayı bulur
- IHT alan ve cinsel aktivitesi olan erkeklerin çoğunda potensin geri dönmesi nedeniyle remisyon süresinin uzaması T düzeylerinin sürekli düşük olması ile açıklanamaz.

N=766 hasta
Lokal ileri PCa

3 ay
İndüksiyon

PSA < 4 ng/mL
PSA < %80

RANDOMİZASYON

HT

LHRH qm+
CPA 200 mg qd

IHT

DEĞERLENDİRME

Progresyon

Sağkalım

Yaşam Kalitesi

Tedavi Almama Süresi

Da Silca FECC, et al, European Urology ,2009, 55 :1269–1277

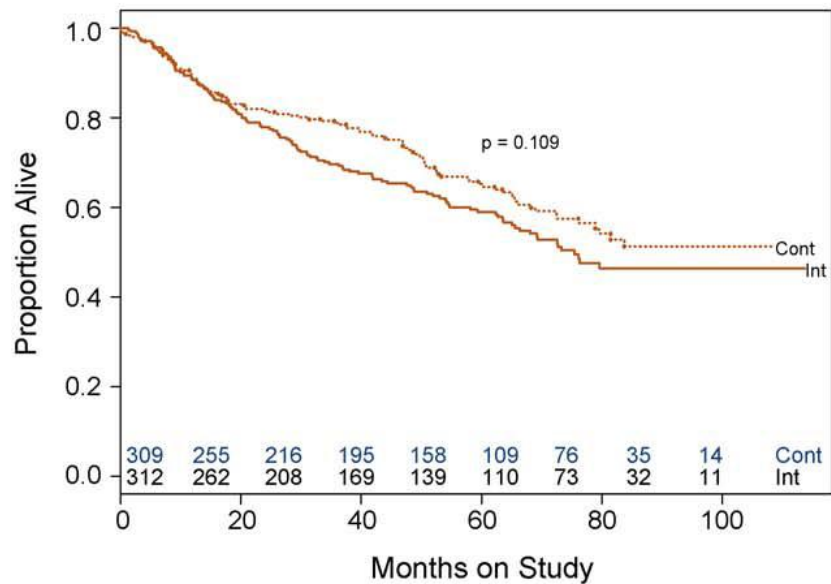
IHT

- Progresyon
 - IHT127 hasta
 - HT 107hasta (HR=0.81 (% 95 confidence interval [CI]: 0.63–1.05, $p = 0.11$))
- Sağkalım
 - IHT 170 ölüm,
 - HT 169 ölüm (HR =0.99 (% 95 CI: 0.80–1.23))
- PCa bağlı ölümler
 - IHT 106
 - HT 84

IHT

- Kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm
 - IHT 41
 - HT 52
- Yan etkiler HT alanlarda daha fazla
- IHT alanlarda cinsel fonksiyonlar daha iyi
- IHT grubunda tedavi almama ortanca süresi 52 hafta (% 95 CI: 39.4–65.7).

Time to Any Progression



Time to Any Death

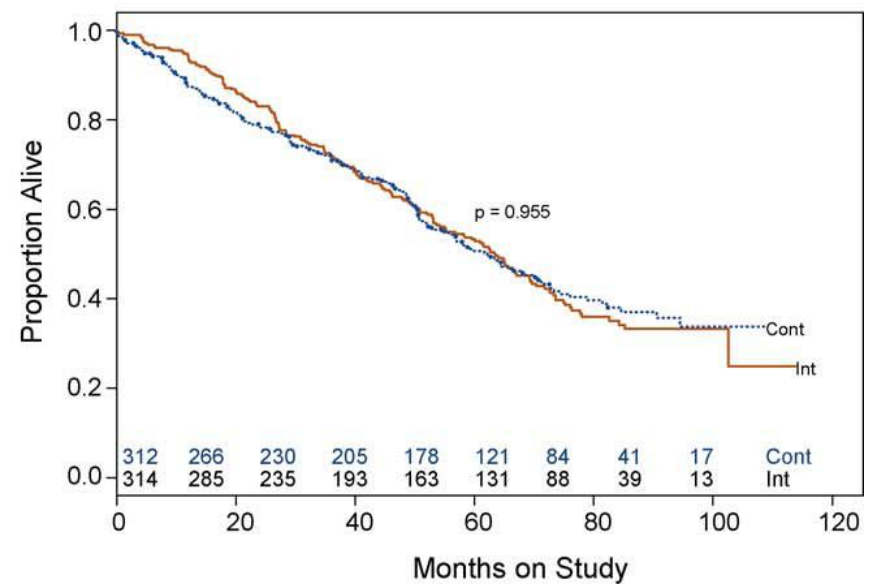


Table 5 – Percentages of patients reporting the specified side-effect at least once during their follow-up for the intermittent and the continuous arms

	Intermittent	Continuous	<i>p</i>
No. of patients	299	293	–
Side-effect			
Hot flushes	19.70	30.00	<0.01
Gynaecomastia	12.40	19.50	0.02
Headache	7.40	12.30	0.06
Skin complaints	2.70	6.80	0.03
Other	10.40	8.90	0.64

p = the *p* value of the χ^2 test of the difference between the percentages.

GnRH Antagonistleri

- LH salınımını bloke eder
- T düzeyini tedavinin başlangıcında artırmaz
- T düzeylerini kastre seviyelere 1-3 günde indirir
- Degarelix FDA'den yeni onay almıştır

Klotz L et al, BJU Int, 2008, 102:1531-1538

Estrojenler

- Hipotalamik-Pitüiter aks üzerinden etki ederek LH üretimini baskılar

Malkowicz SB et al, Urology, 2001, 58:108-113

- Estrojen reseptörlerinin hem Alfa, hem de Beta alt tiplerini aktive eder

- ERAlfa proliferasyonu indükler

Ricke WA et al, FASEB J, 2008, 22:1512-1520

- ERBeta karsinogenezi baskılar

Pravettoni A et al, Mol Cell Endocrinol, 2007, 263:46-54

Estrojenler

- AR'ne androjenlerin bağlanmasını engeller

Landström M et al, Prostate, 1994, 25:10-18

- Nonsteroidal Estrojen DES CRPC'de adrenal androjenleri azaltır

Kitahara S et al, Endocrin J, 1999, 46:659-664

Estrojenler

- VACURG
 - Lokal ileri evre prostat kanseri
 - 5 mg/gün DES / Orşiektomi
 - Kansere özgü sağkalımda artış DES alanlarda daha iyi
 - Genel sağkalım aynı (DES'e bağlı kardiyotoksisite)

Byar D et al, NCI Monogr, 1988, 7:165-

Estrojenler

- CRPC'de
 - Düşük doz DES
 - PSA cevabında 6 ay süreli iyileşme
 - Hastaların %30-40'ında semptomatik iyileşme
 - Hastaların %5-28'inde kardiyovasküler toksisite

Malkowicz SB, Urology, 2001, 58:108-

Estrojenler

- **Transdermal Estrojen**

- ilk geçişi KC'den olmayacağından kardiyovasküler toksisitesi azalır

- Kemik dansitesi, dislipidemi ve kognitif fonksiyonları iyileştirir

Ockrim JL et al, J Urol, 2004, 172:2203-2207

Purnell JQ, et al, J Lipid Res, 2006, 47:349-355

- Primer tedavide yararlı iken CRPC'de etkisizdir

Bland LB et al, Cancer, 2005, 103:717-

LOKAL İLERİ EVRE PROSTAT KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİ

Prof. Dr. M. Derya Balbay

**Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Üroloji Kliniği**

Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer (Review)

Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason M



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2009, Issue 4

<http://www.thecochranelibrary.com>



Neoadjuvan HT

- RP + NHT
 - Genel sağkalım oranını artırmaz (OR 1.11, %95 CI 1.06-1.85, $p=0.69$)
 - Cerrahi sınır pozitiflik oranını azaltır (O.R. 0.34, %95 CI 0.27-0.42, $p<0.00001$)
 - LN +, pT, organa sınırlılık oranlarını iyileştirir
 - Uzun süreli NHT (6 veya 8 ay) cerrahi sınır pozitiflik oranlarında belirgin iyileşme sağlar (OR 0.56, %95 CI 0.39-0.80, $p=0.002$)

Neoadjuvan HT

- RT + NHT
 - Bir çalışmada GS 2-6 olanlarda genel sağkalımı artırdığı bildirilmiştir
 - İki çalışmada hastalığa özgü sağkalımda iyileşme olmadığı bildirilmiştir (OR 0.99, %95 CI 0.75-1.32, $p=0.97$)
 - Hastalıksız sağkalım oranını artırır (OR 1.86, %95 CI 1.93-2.40, $p<0.00001$)
 - Biyokimyasal relapssızlık oranını artırır (OR 1.93, %95 CI 1.45-2.56, $p<0.00001$)

Table 1 Notable randomized trials of combined androgen deprivation and external beam radiation therapy in locally advanced prostate cancer.

Trial	Number of patients	Inclusion criteria	Type of ADT	Radiation dose	Timing of ADT	Effect of ADT
EORTC ²²	415	T1–2 grade 3, or T3–4 disease; N0–1, M0	GnRH agonist as concurrent or adjuvant therapy vs radiation therapy alone	Prostatic bed: up to 70 Gy Pelvis: 50 Gy (all patients)	Starting on day of radiation therapy and continued for 3 years	Improved overall survival (78% vs 62%); improved DFS (64% vs 40%)
RTOG 85-31 ²³	997	Any clinical T3 or T1–2 disease with local nodal involvement	GnRH agonist as adjuvant therapy vs radiation alone	Prostatic bed: 65–70 Gy Pelvis: 44–50 Gy when indicated	Starting during last week of radiation therapy and continued indefinitely	Overall survival benefit (49% vs 39%) ^a ; improved DFS (37% vs 23%)
RTOG 86-10 ²⁴	471	Bulky tumor T2–4 with or without local nodal involvement	Neoadjuvant or concurrent therapy with CAB vs radiation therapy alone	Prostatic bed: 65–72 Gy Pelvis: 44–50 Gy (all patients)	Starting 2 months before radiation therapy; 4 months total therapy	No change in overall survival; improved DFS (33% vs 21%) ^b
TROG 96.01 ²⁵	818	T2b–4 disease; N0, M0	Neoadjuvant therapy for 0, 3 or 6 months with CAB	Prostatic bed: 66 Gy Pelvis: none	Starting 2 or 5 months before radiation therapy according to study arm	No change in overall survival; improved DFS with 6- and 3-month ADT compared with no ADT (52% vs 49% vs 32%)

^aOverall survival benefit significant in Gleason stage 7–10, based on subset analysis. ^bSubset analysis shows advantage in progression-free survival limited to Gleason stage 2–6 disease. Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; CAB, combined androgen blockade; DFS, disease-free survival; EORTC, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer; GnRH, gonadotropin releasing hormone; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; TROG, Trans-Tasman Radiation Oncology Group.

Neoadjuvan ADT

- MAB, monoterapiden daha yararlı bulunmuştur

D'Amico AV et al, J Clin Oncol, 2008, 26:2979-2983

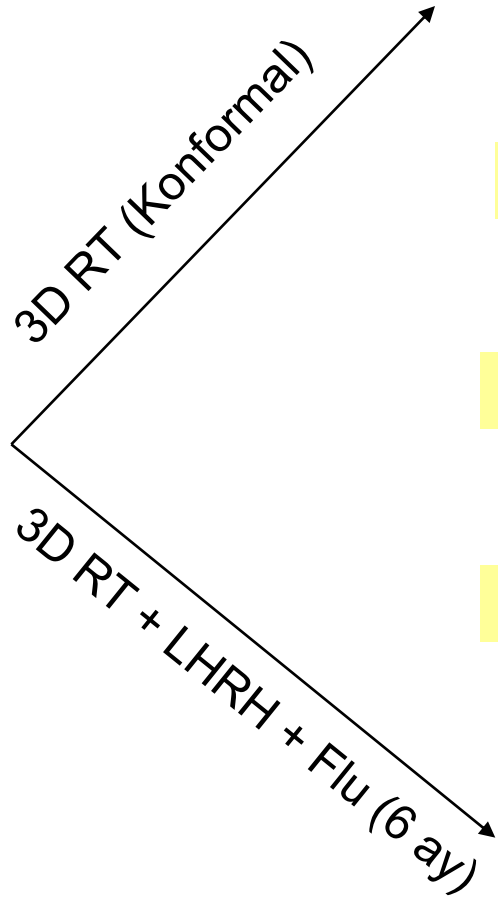
- RT öncesinde 6 ay MAB ile tedavi genel sağkalım avantajı sağlamaktadır

D'Amico AV et al, JAMA, 2004, 292:821-827

Denham JW et al, Lancet Oncol, 2005, 6:841-850

206 PCa
T1c-T2N0M0
PSA>10 V GS>7
V MRI ECE+

R
A
N
D
O
M
İ
Z
A
S
Y
O
N



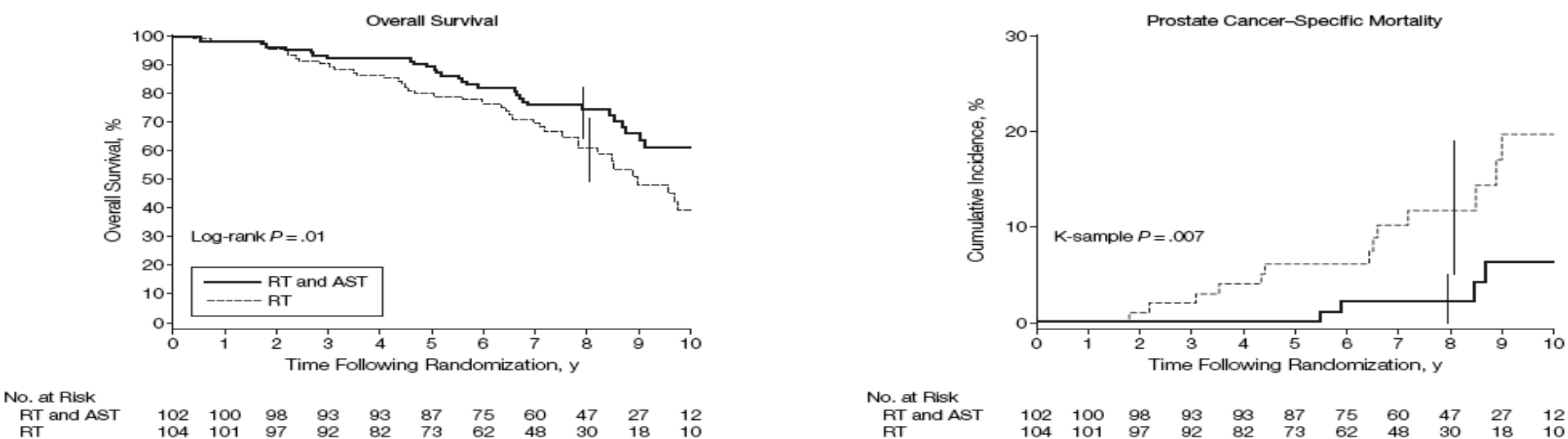
DEĞERLENDİRME

SAĞKALIM

MORTALİTE

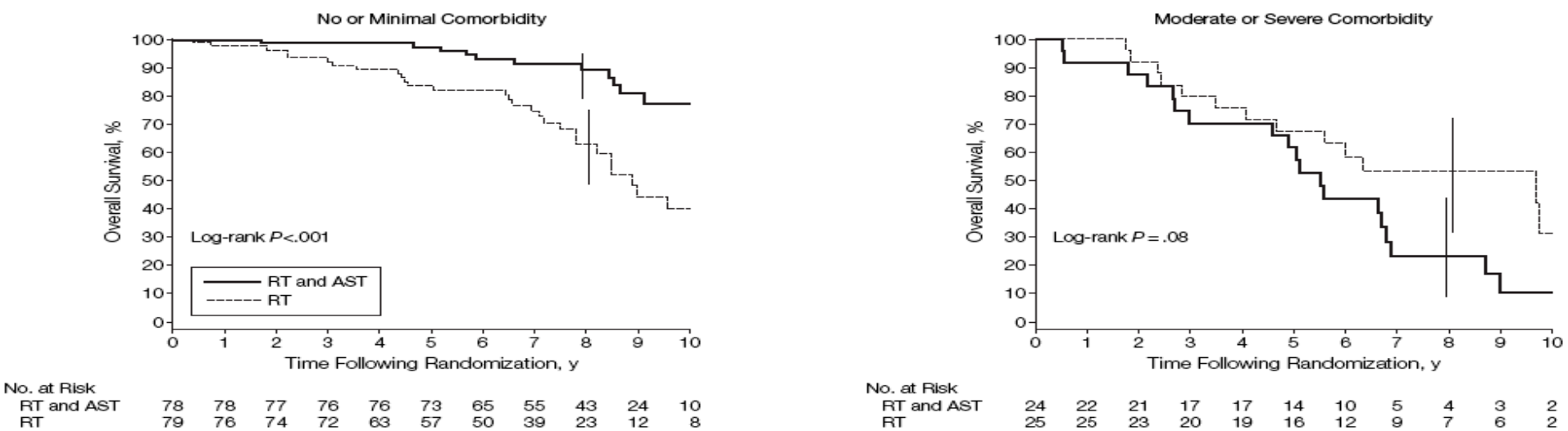
YAN ETKİLER

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Cumulative Incidence Estimates of Prostate Cancer–Specific Mortality for the 206 Men Stratified by Treatment



RT indicates radiation therapy; AST, androgen suppression therapy. Kaplan-Meier estimates of overall survival are based on the method of Kaplan and Meier¹⁹ and cumulative incidence estimates are based on Gaynor et al.²⁰ Error bars at $x=8$ years are 95% confidence intervals.

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival for the 157 Men With No or Minimal Comorbidity and for the 49 Men With Moderate or Severe Comorbidity at Randomization Stratified by Treatment



RT indicates radiation therapy; AST, androgen suppression therapy. Kaplan-Meier estimates are based on the method of Kaplan and Meier.¹⁹ Error bars at $x=8$ years are 95% confidence intervals. $P < .025$ ($.05/2$) was considered significant.²²

Table 1. Causes of Death for All Men and Men With No or Minimal vs Moderate or Severe ACE-27 Defined Comorbidity Score at Randomization Stratified by Treatment Group^a

Cause of Death	RT			RT and AST		
	All	No or Minimal Comorbidity	Moderate or Severe Comorbidity	All	No or Minimal Comorbidity	Moderate or Severe Comorbidity
Prostate cancer	14	14	0	4	3	1
Myocardial infarction	13	7	6	13	2	11
Second cancer	9	5	4	9	5	4
Other ^b	8	5	3	4	1	3
Total	44	31	13	30	11	19

Abbreviations: AST, androgen suppression therapy; RT, radiation therapy.

^aThe Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27) is a 27-item validated comorbidity index for use in patients with cancer.¹¹⁻¹³

^bIncludes Alzheimer disease, end-stage liver or kidney disease, gastrointestinal hemorrhage, and cerebrovascular accident.

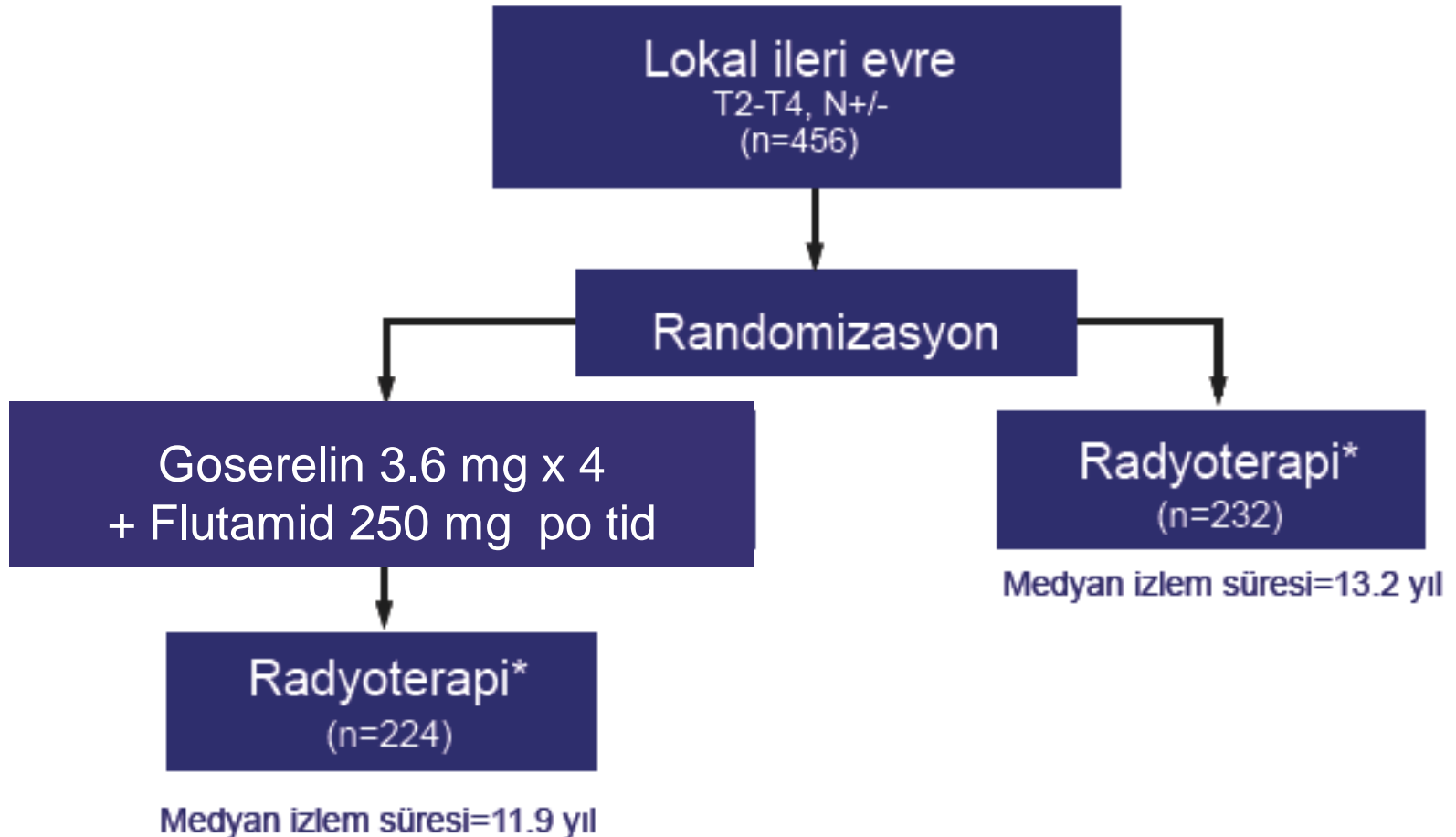
Neoadjuvan HT

- Yüksek riskli hastalık grubunda RT ile birlikte 6 ay yerine 3 yıllık MAB vermenin sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir

Bolla M et al. J Clin Oncol 25 (Suppl 18):5014

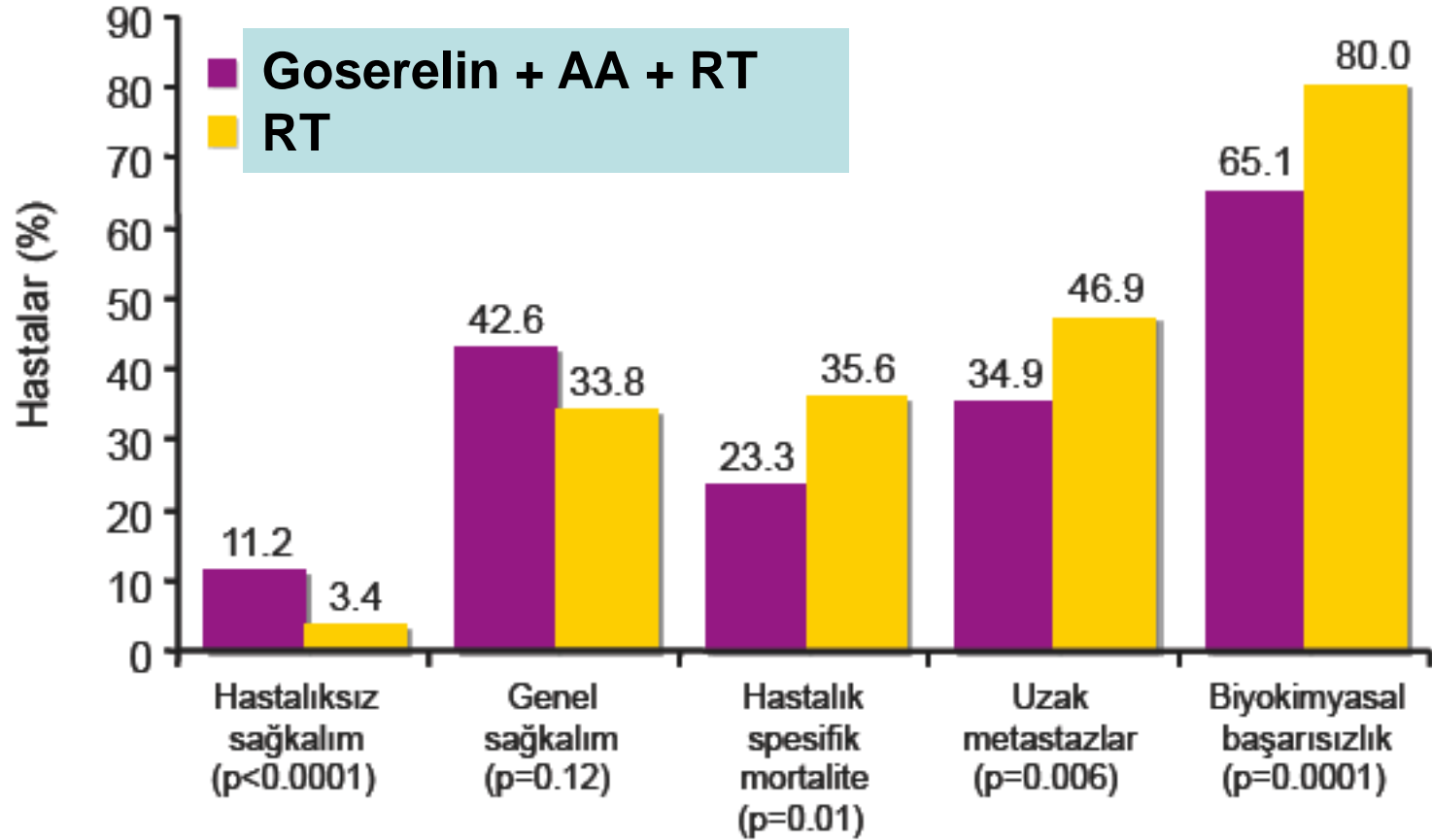
RTOG 8610

Çalışma Tasarımı

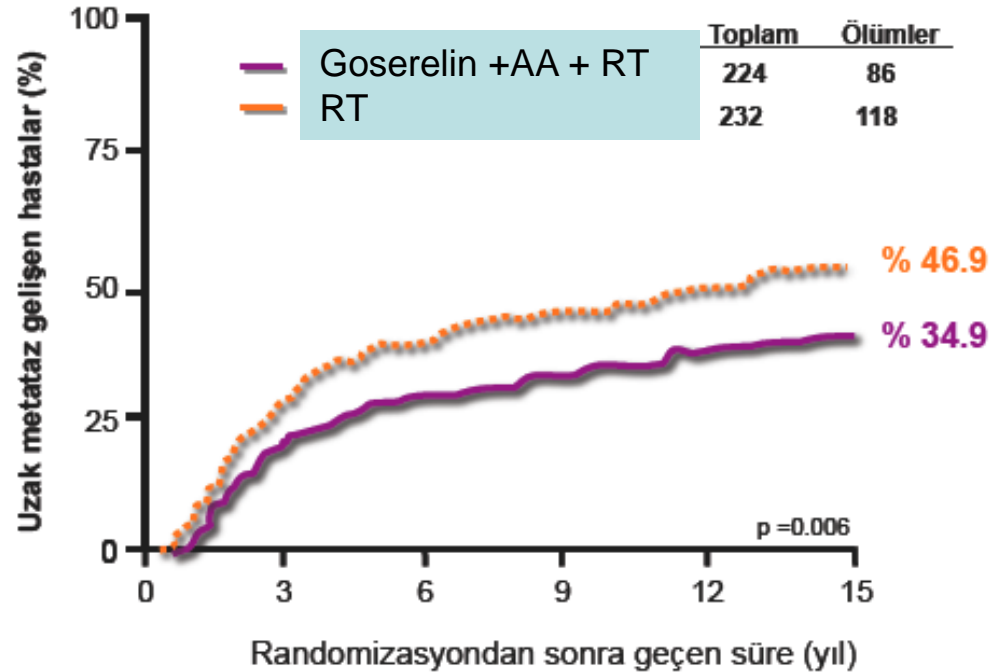
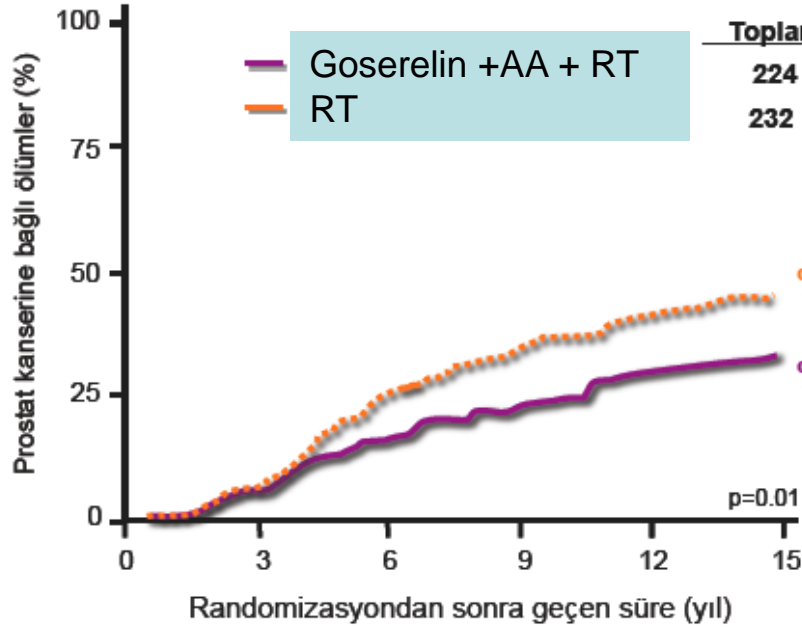


RTOG 8610

10 yıllık sonuçlar



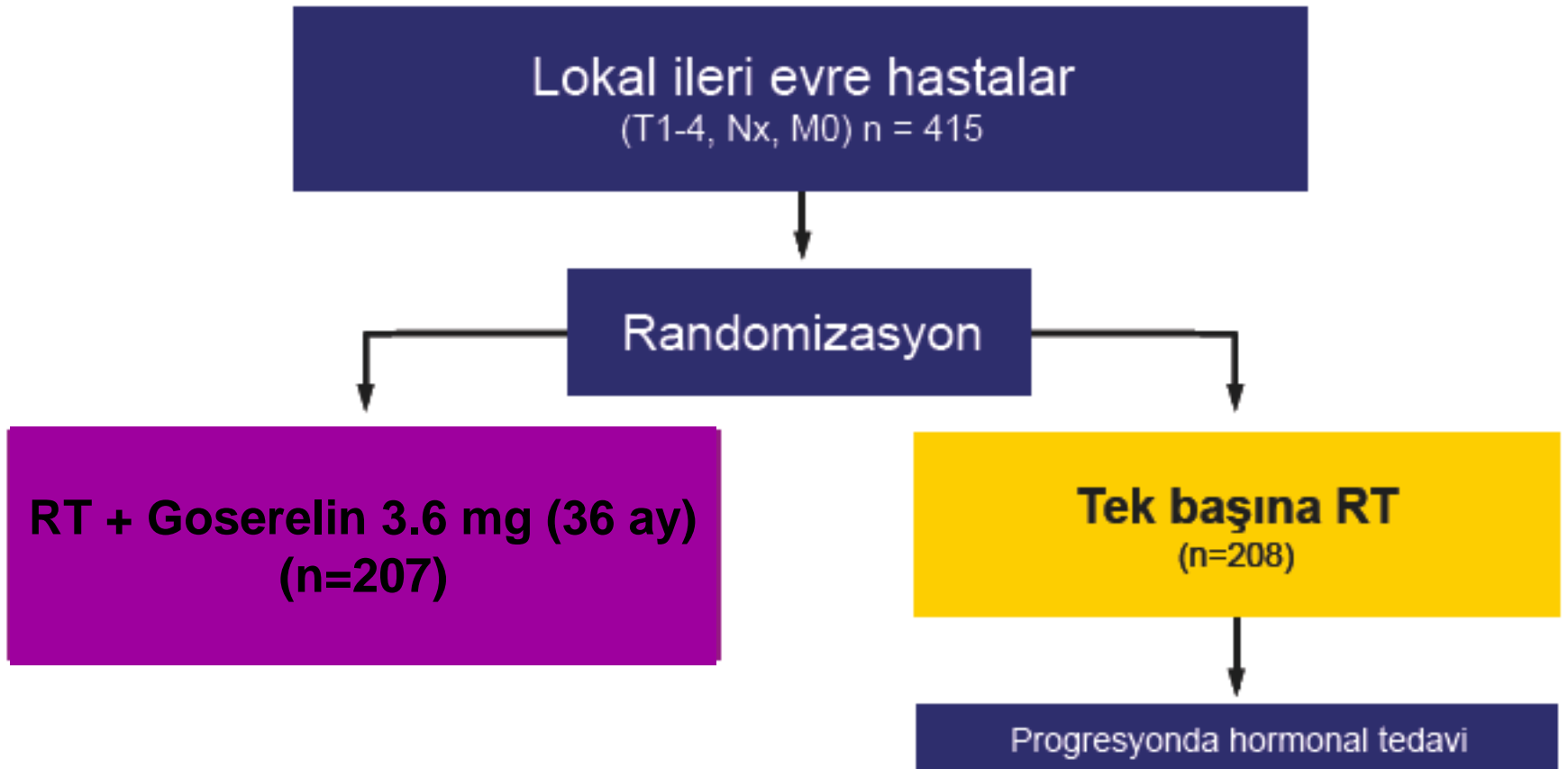
RTOG 8610



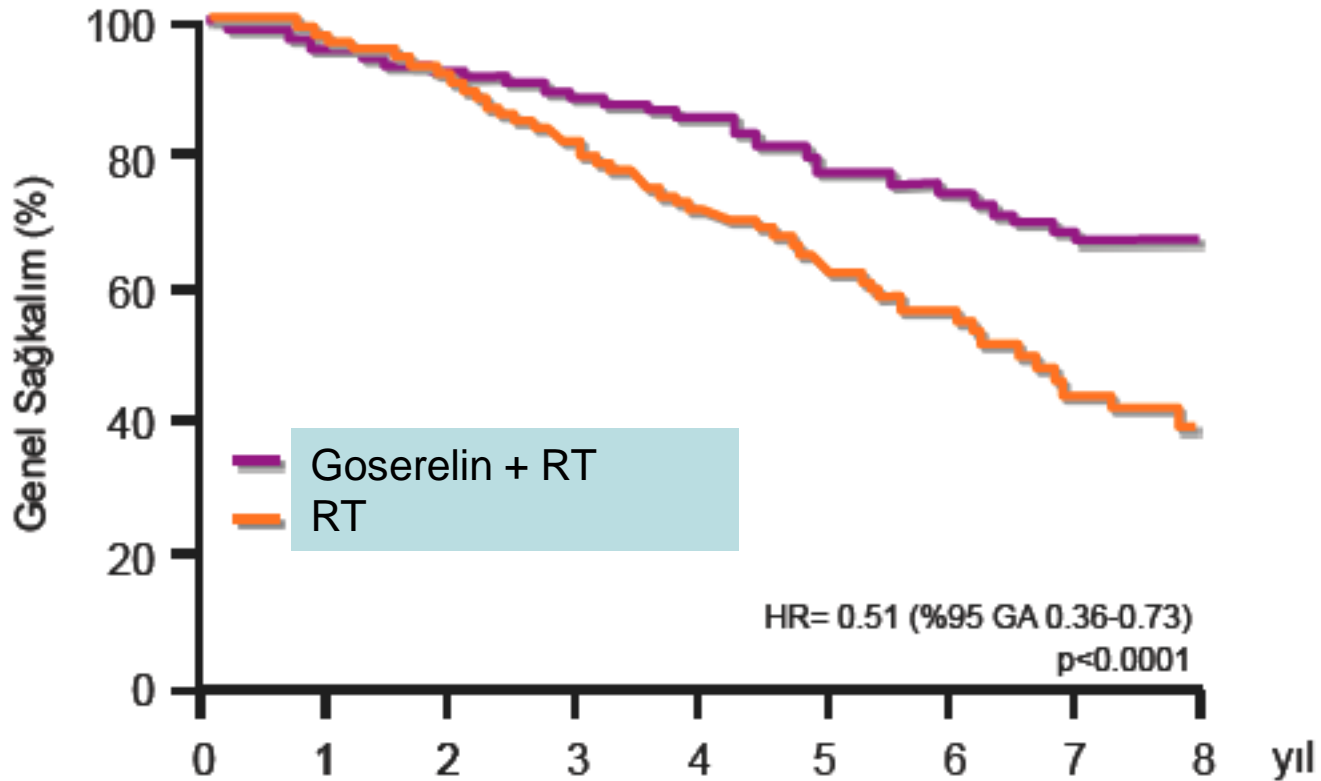
Adjuvan HT

- RT + AHT
 - 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarını artırır (OR 1.46, %95 CI 1.17-1.83, $p=0.0009$) ve (OR 1.44, %95 CI 1.13-1.84, $p=0.003$)
 - 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım (OR 2.10, %95 CI 1.53-2.88, $p=0.00001$) ve hastalıksız sağkalım oranlarını artırır (OR 2.53, %95 CI 2.05-3.12, $p<0.00001$)

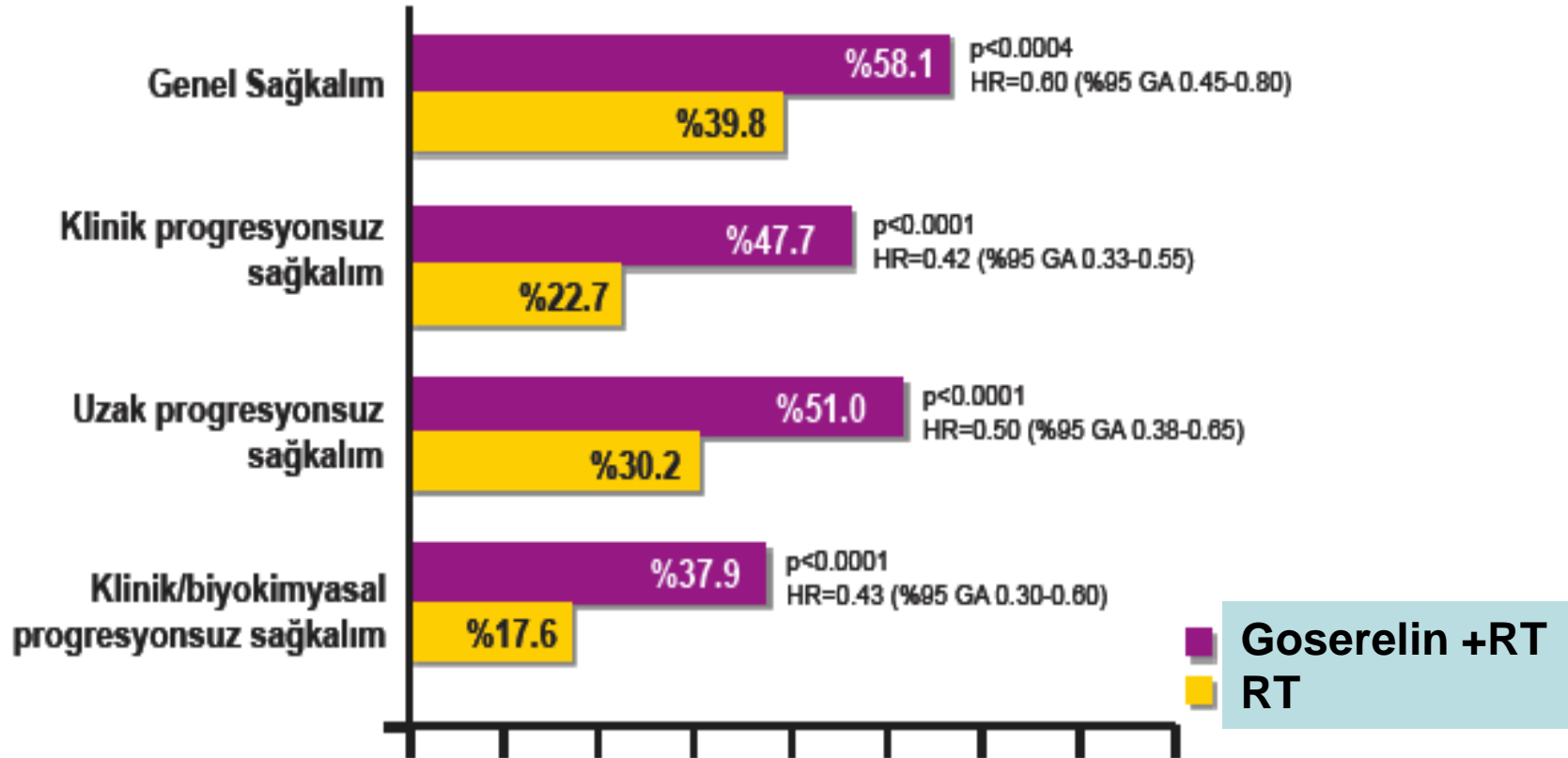
EORTC 22863



EORTC 22863

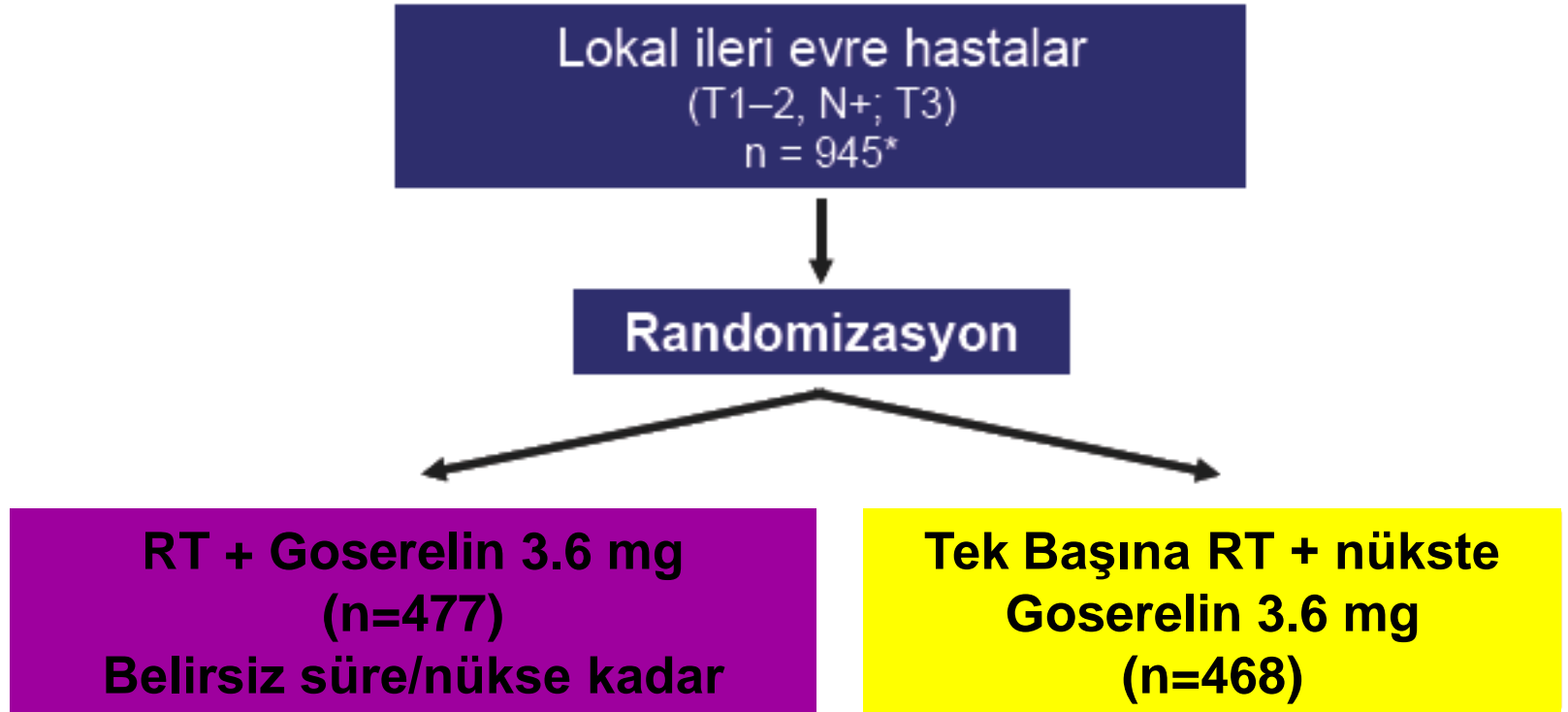


EORTC 22863 10.Yıl Sonuçları



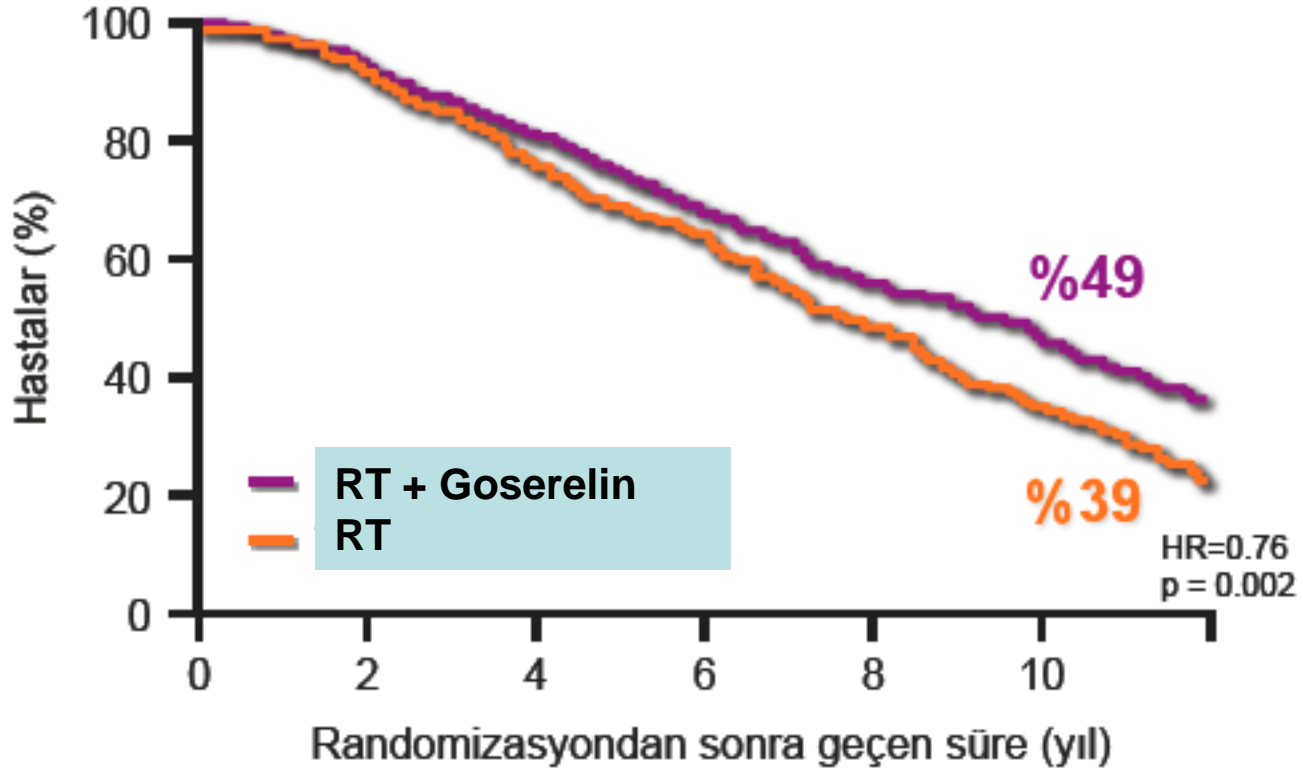
RTOG 8531

Çalışma Tasarımı



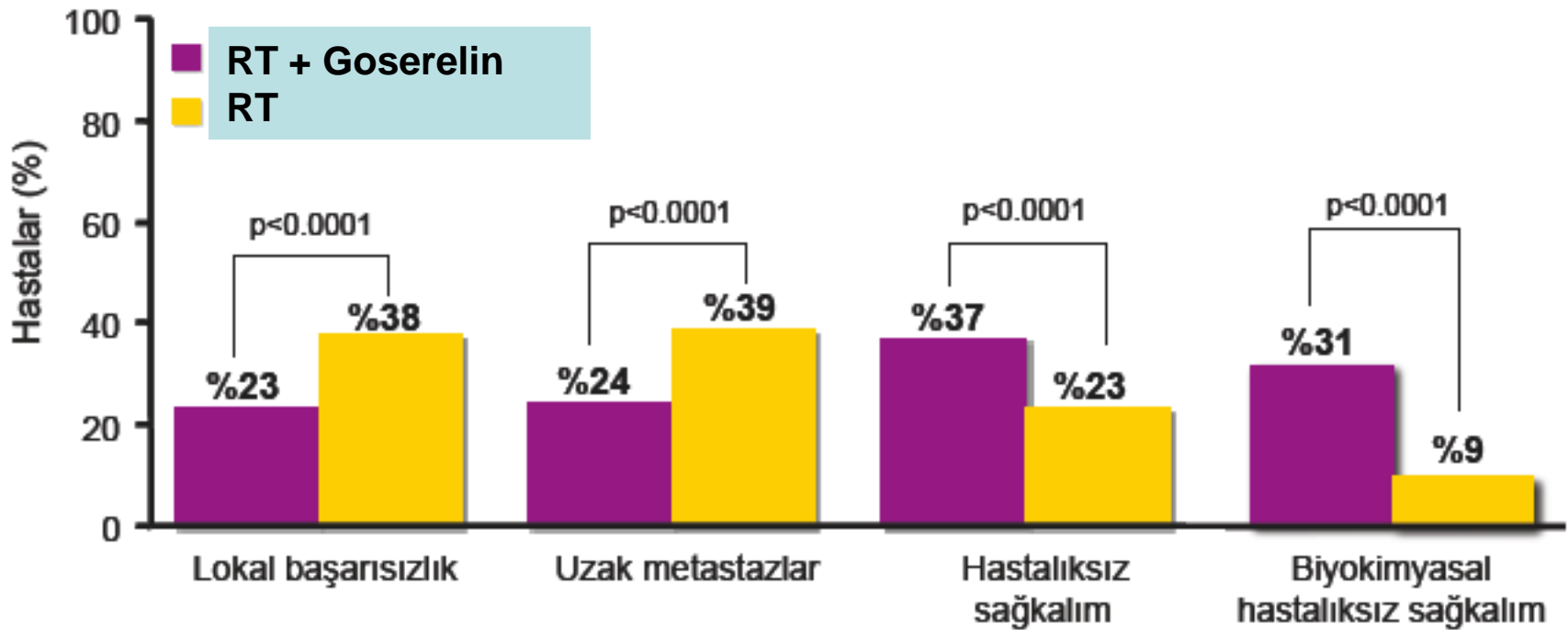
RTOG 8531

Medyan 7.6 yıllık takipte Genel Sağkalım



Pilepich MV et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(5):1285-90

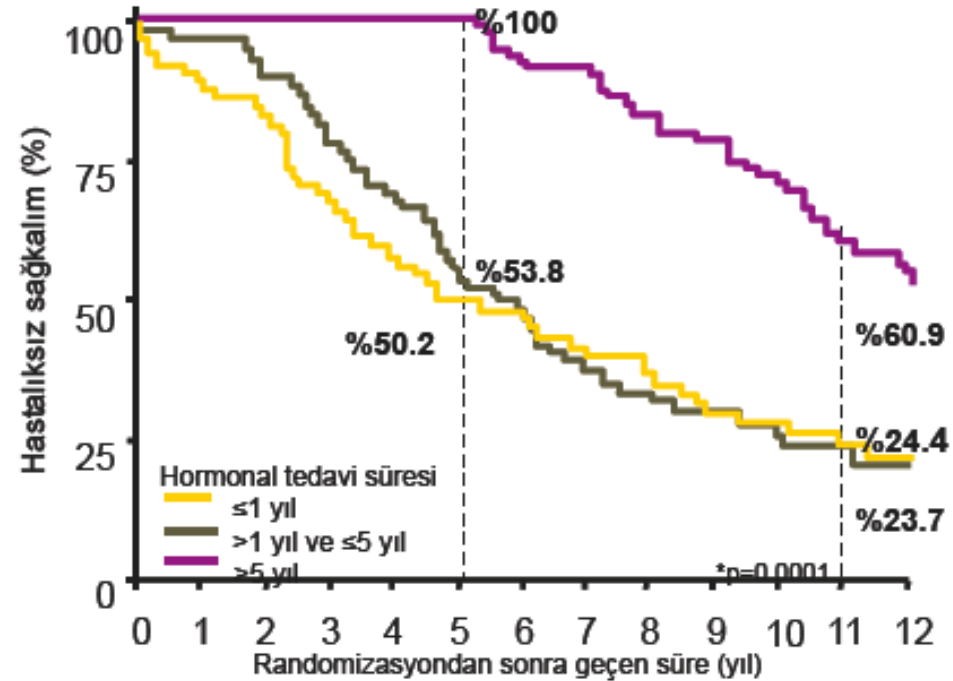
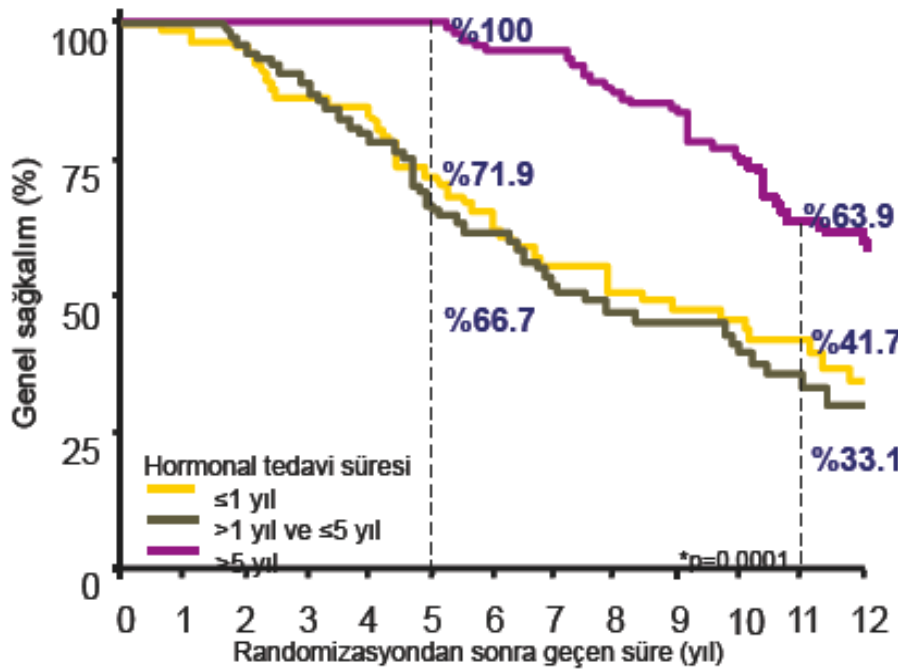
RTOG 8531



Pilepich MV et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(5):1285-90

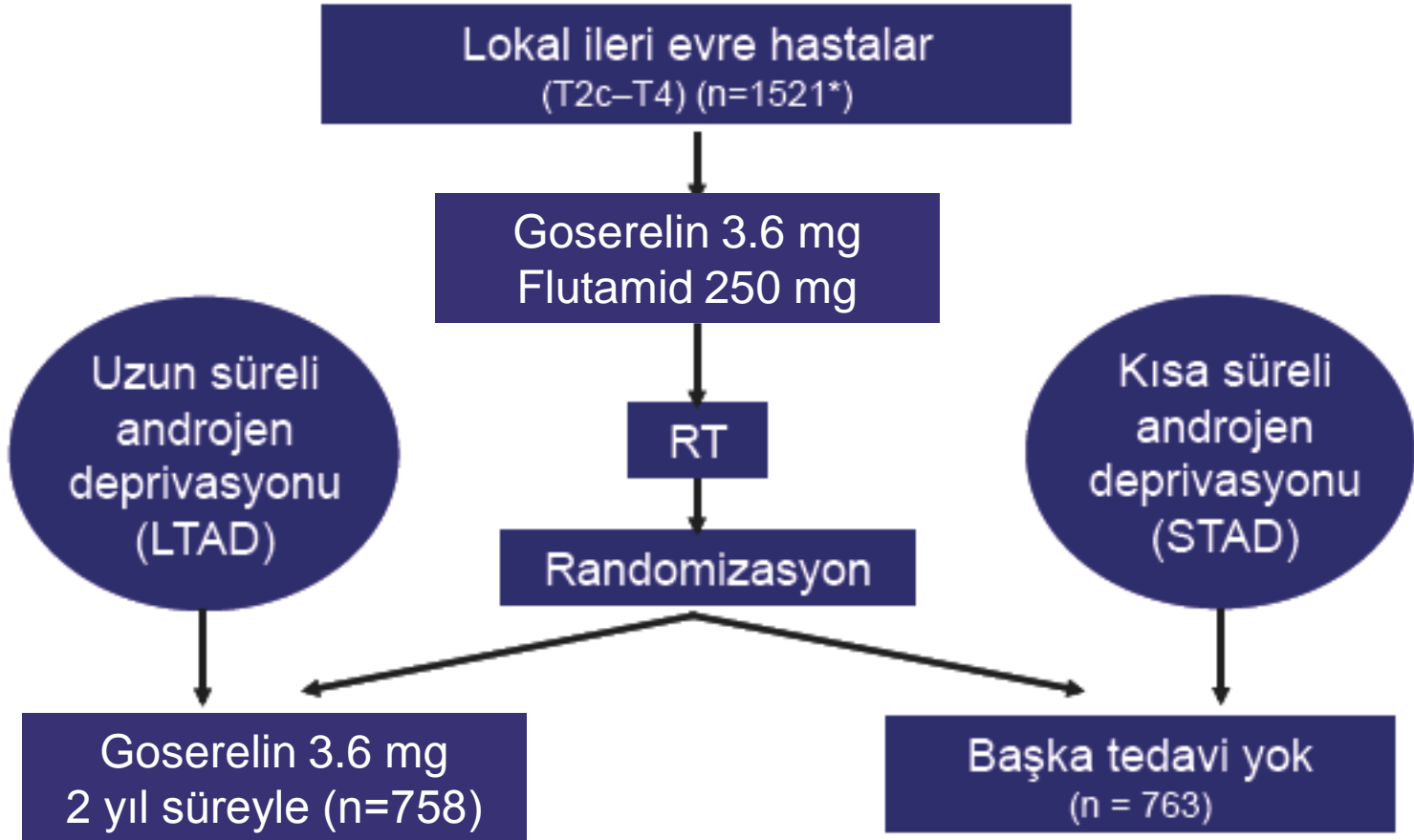
RTOG 8531 Uzun Dönem

Ortalama İzlem Süresi 9.6yıl



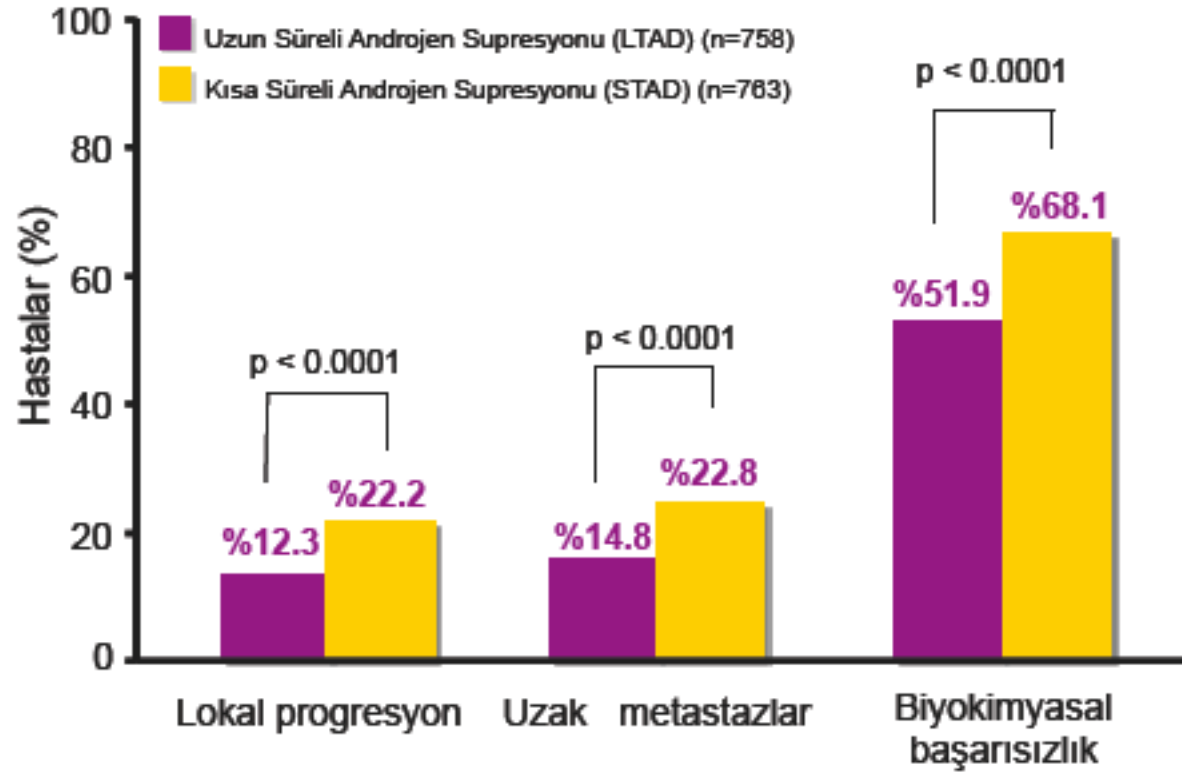
RTOG 9202

Çalışma Tasarımı



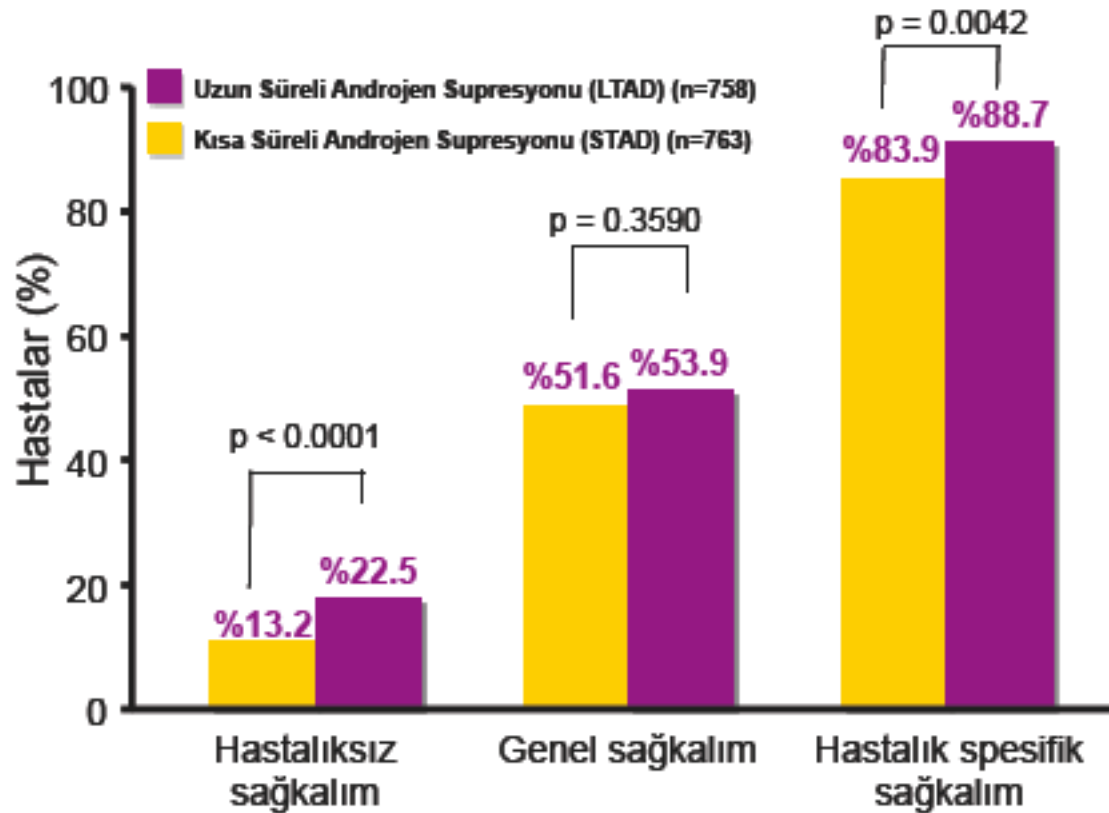
RTOG 9202

Medyan izlem süresi 11.3 yıl



RTOG 9202

Medyan izlem süresi 11.3 yıl

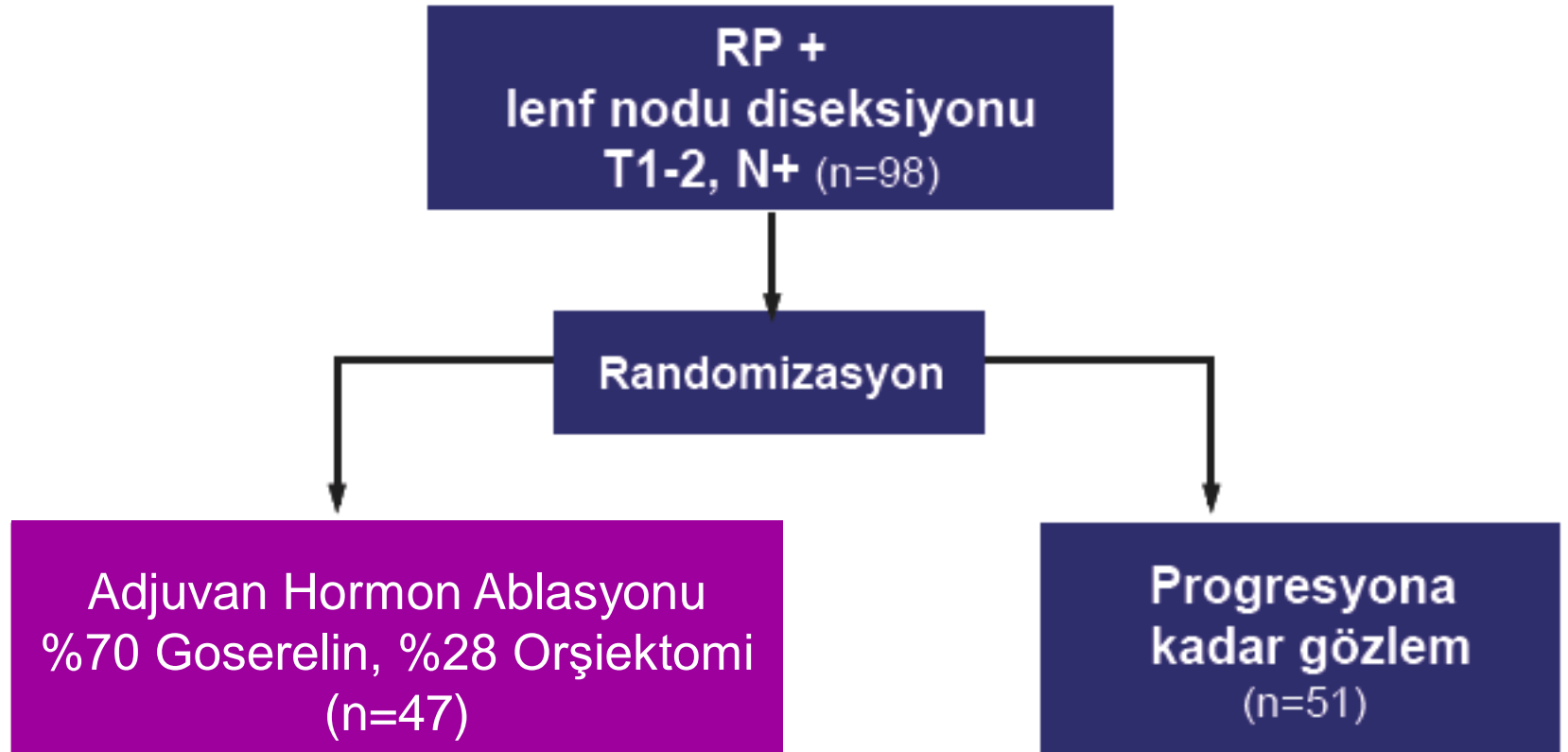


Adjuvan HT

- RP + AHT
- Çok merkezli randomize bir çalışmada RP esnasında lenf nodu metastazı olanlarda RP sonrası erken dönemde LHRH/bil skrotal orşiektomi yapılanlarda, geç tedavi alanlara göre genel, kansere özgü ve progresyonsuz sağkalım avantajları elde edilmiştir

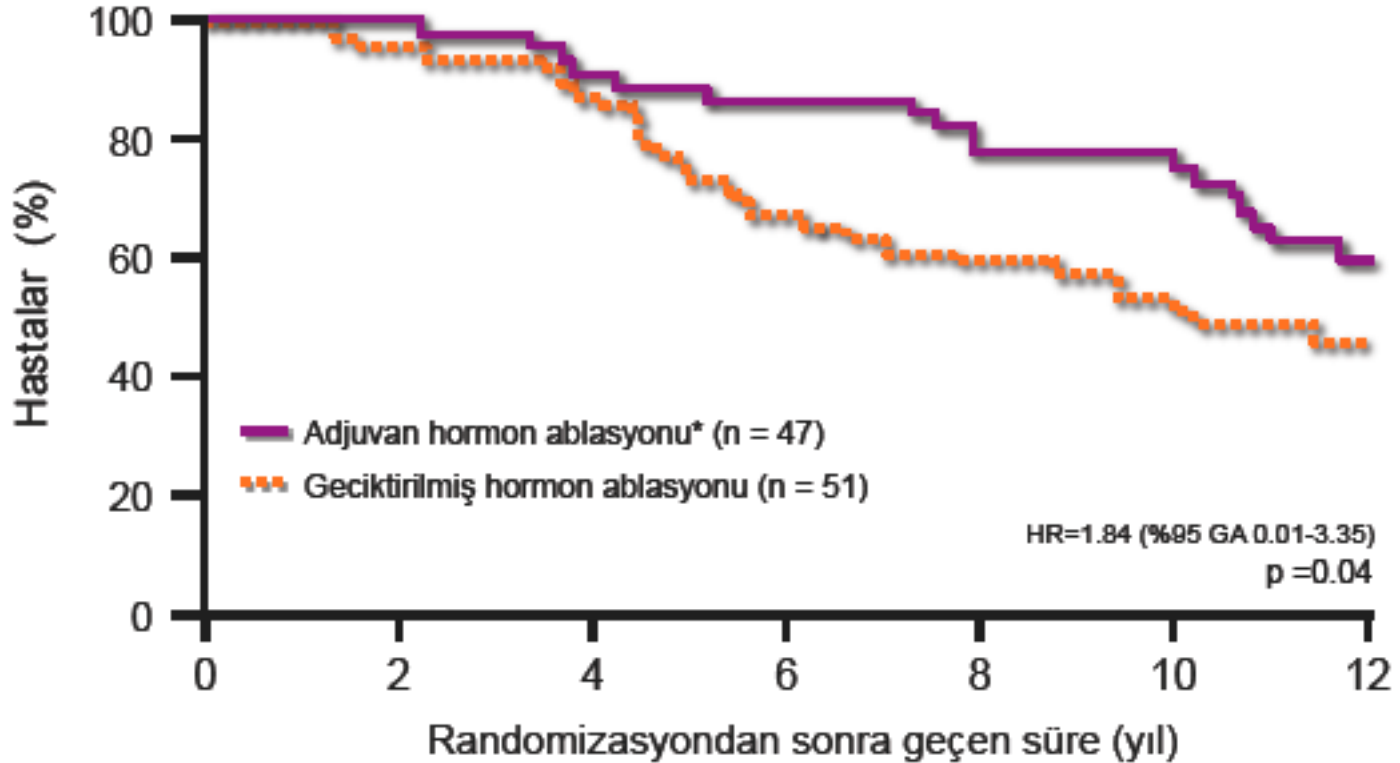
ECOG 7887

Çalışma Tasarımı



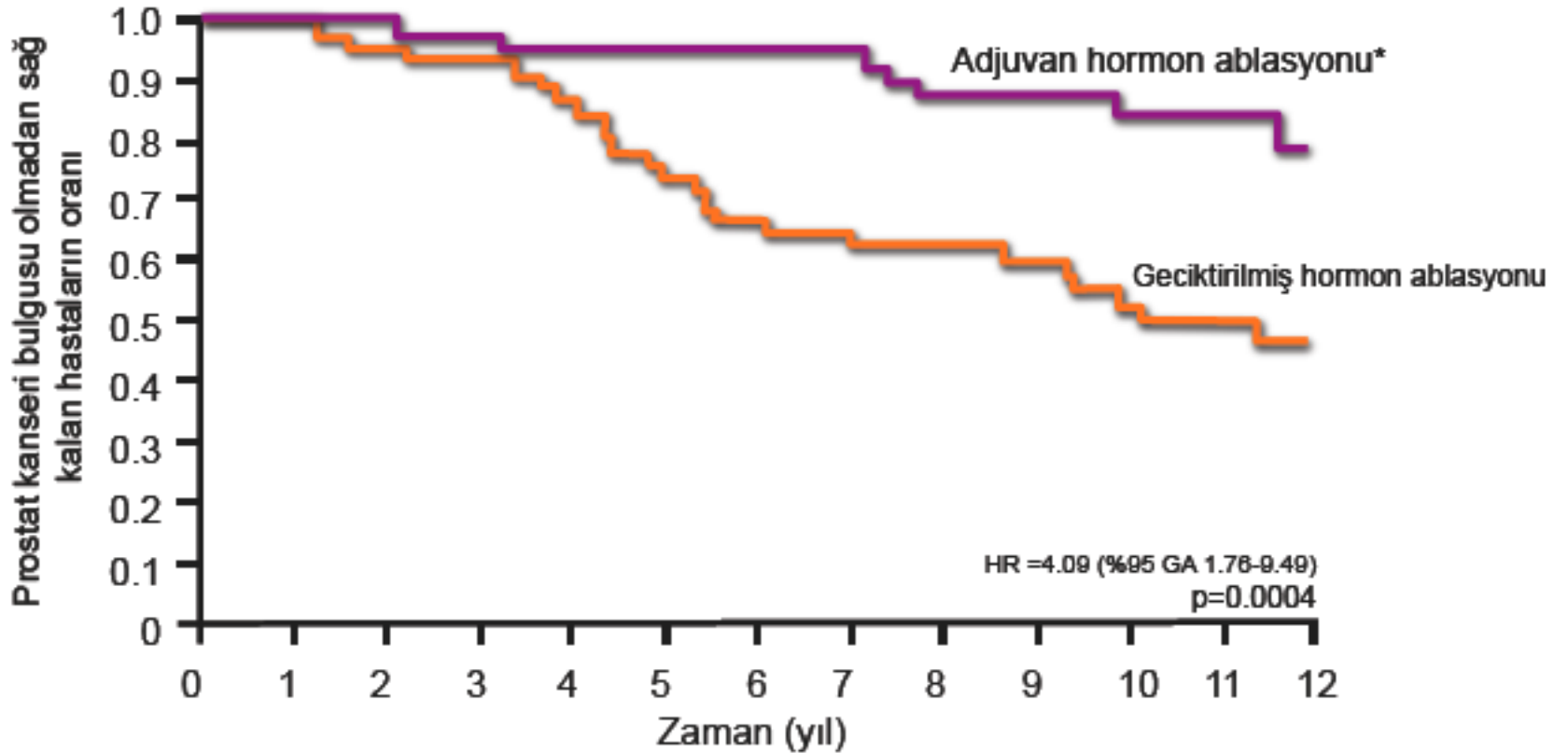
ECOG 7887

Median 11.9 yıllık izlemde Genel Sağkalım Oranları



ECOG 7887

Median 11.9 yıllık izlemde Prostat Kanserine Özgü Sağkalım Oranları



Messing EM et al, Lancet Oncol, 2006, 7(6):472-479

Adjuvan HT

- Ortalama 11.9 yıllık takipte erken tedavi grubunda ortanca sağkalım süreleri 13.9, geç tedavi grubunda 11.3 yıl olarak hesaplanmıştır

Messing EM, et al. N Eng J Med, 1999, 341:1781-1788
Messing EM et al, Lancet Oncol, 2006, 7:472-479

- Bu avantaj RP yapılmayan hastalarda gözlenmemiştir

Schröder FH, et al. J Urol, 2004, 172:923-927

Adjuvan / Neoadjuvan HT

- Lokal/Lokal İleri Evre PCa'da HT
 - RP ve RT ile kombine edildiğinde önemli klinik yarar sağlar
 - NHT, belirgin lokal kontrol sağlayarak hastanın yaşam kalitesini artırır
 - AHT, lokal kontrol yanında sağkalım avantajı da sağlar
 - Ancak yan etkileri ve maliyeti de gözönüne alınarak, HT'ye hasta ve hekim birlikte karar vermelidir

Adjuvan HT

- Biyokimyasal relaps gösterenlerde HT başlama zamanı ve RT ile birlikte verilmesi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir

Stephenson AT et al, JAMA, 2004, 291:1325-1332

Freedland SJ et al, J Urol, 2007, 177:1985-1991

Lokalize PCa'da HT

- Günümüzde yaşlılarda lokalize hastalığı olanlarda HT'nin bir sağkalım avantajı sağlamadığı görüşü hakimdir.

Lu Yao GL et al, JAMA, 2008, 300:173-

Lokalize PCa'da HT

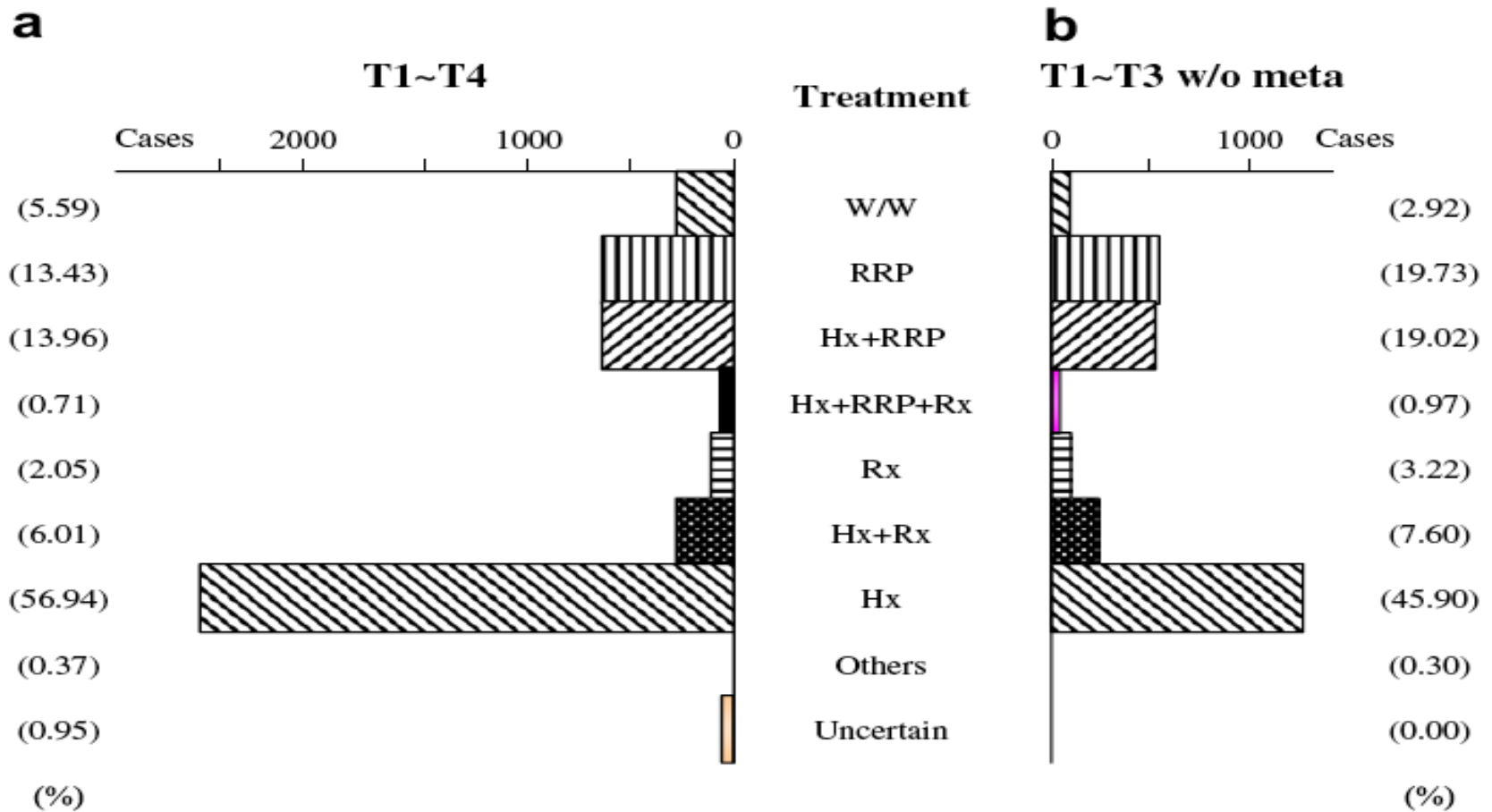


Figure 3. New prostate cancer patients of Japan registered in 2000 according to Japanese Urological Association. w/w, watchful waiting; RRP, radical retropubic prostatectomy; Rx, radiotherapy; Hx, hormonal therapy. Modified from Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association (2005, *International Journal of Urology* 12: 46–61) with permission.

Lokalize PCa'da HT

- HT sonrası histopatolojik Değişiklikler
 - Nükleer piknozis, nükleer karyolizis, sitoplazmik vaküolizasyon
 - Tüm hücrelerde izlenirse Grade 3
 - Hiç bir hücrede izlenmezse Grade 0
- HT sonrası RP
 - Grade 2+3 yanıt, %40 hastada
 - Grade 3 yanıtta rekürrenssiz sağkalım %100

Lokalize PCa'da HT

- HT yanıt Japon kökenli Amerikalılarda beyaz Amerikalılara göre daha iyi

Fugakai T et al, BJU International 2006, 97:1190-1193

- Lokal/Lokal ileri evre PCa'da primer HT alanlarda 10 yıllık yaşam beklentisi benzer yaş grubundakilere eşit

Akazai H et al, BJU International 2006, 98:573-579

Lokalize PCa'da HT

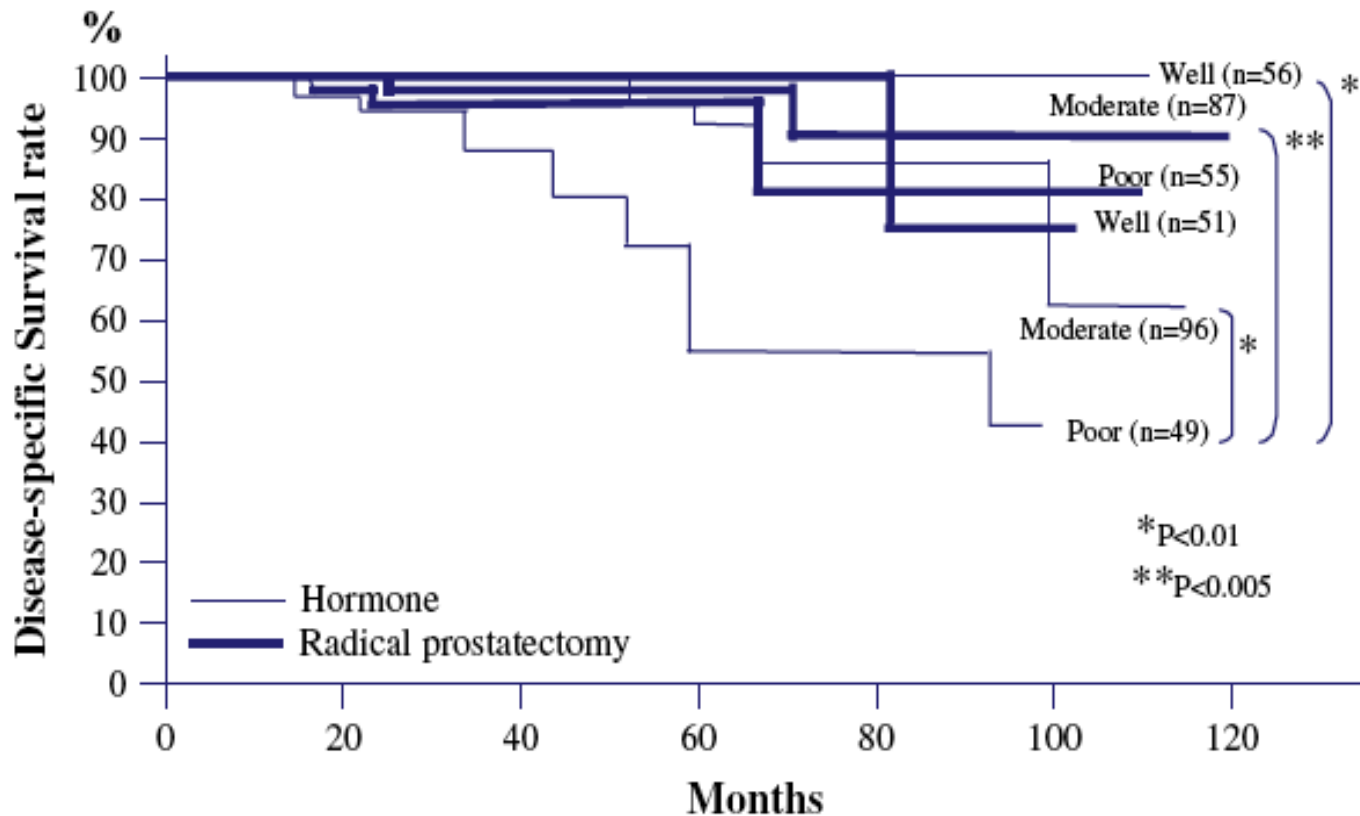


Figure 4. Disease-specific survival rates treated with primary androgen deprivation therapy ('Hormone') or radical prostatectomy. Well/Moderate/Poor, well-differentiated, moderately differentiated, or poorly differentiated adenocarcinoma. Modified from Egawa et al (2004, *International Journal of Urology* 11: 304–309) with permission.

Lokalize PCa'da HT

- Primet HT alanlarda
 - Hastalığa özgü sağkalım %89.1 (@ 8 yıl)
 - Genel sağkalım %75.0 (@ 8 yıl)
 - MAB alanlarda (% 95.3) kastrasyon monoterapisinden daha iyi
 - Nonsteroidal HT alanlarda, steroida HT alanlara göre daha iyi
 - Hastalığa özgü sağkalım %95.4 (@ 8 yıl)
 - Progresyonsuzluk oranı %85.6 (@ 8 yıl)

Lokelize PCa'da HT

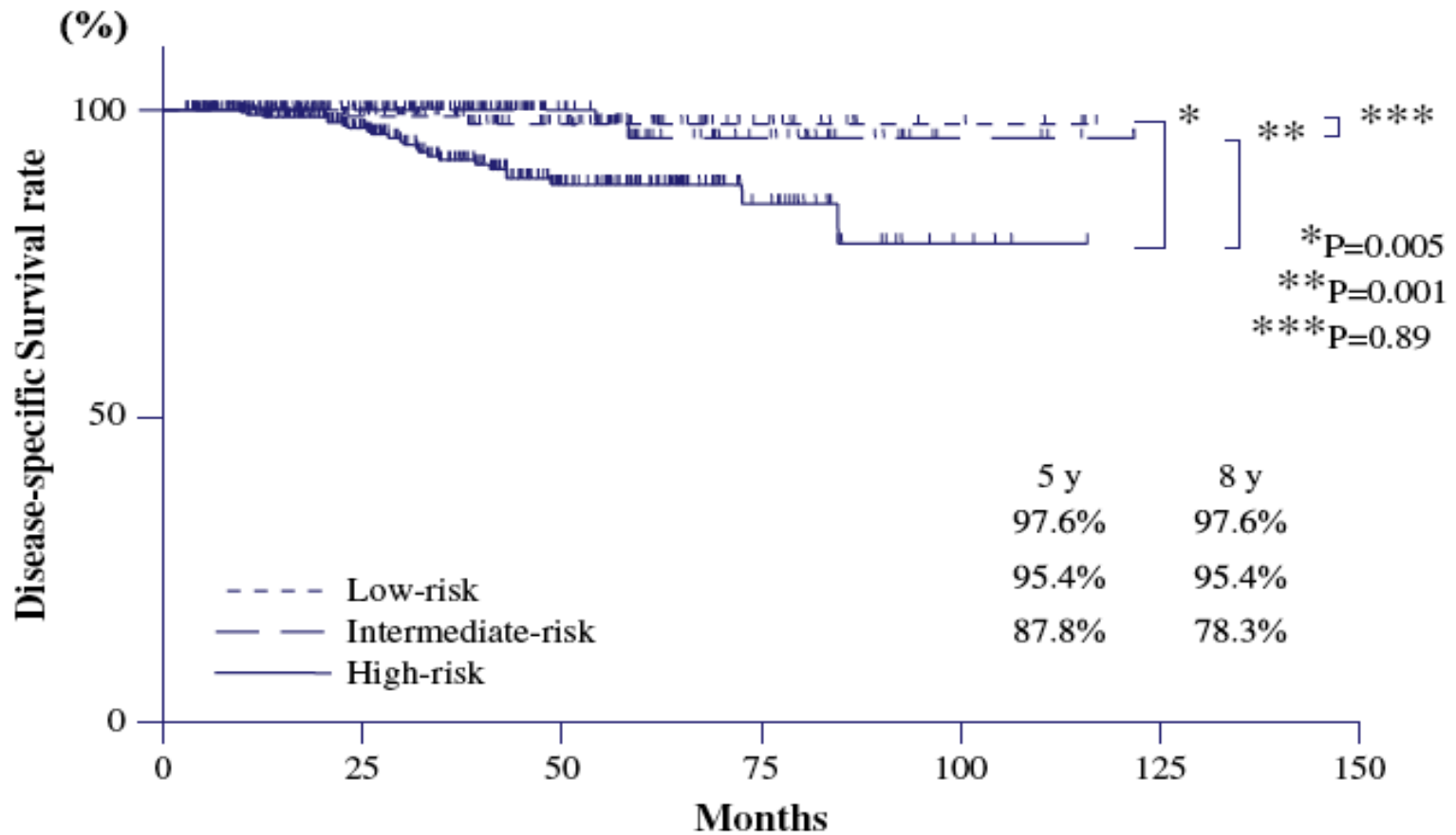


Figure 5. Disease-specific survival rates of low-, intermediate-, high-risk groups treated with primary androgen deprivation therapy. From Ueno et al (2006, *International Journal of Urology* **13**: 1494–1500) with permission.

Lokalize PCa'da HT

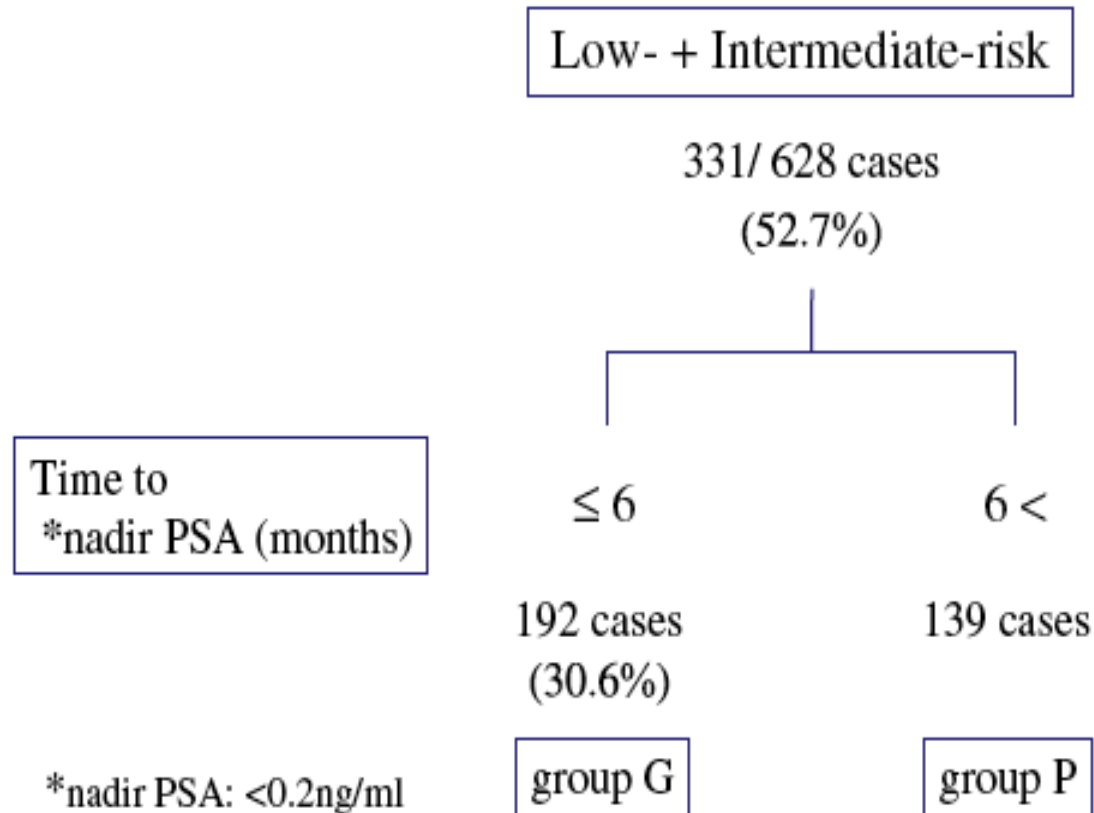


Figure 6. Classification of good-response group (Group G) and poor-response group (Group P) among low- and intermediate-risk groups according to time to nadir prostate-specific antigen (PSA). From Ueno et al (2006, *International Journal of Urology* 13: 1494–1500) with permission.

Lokalize PCa'da HT

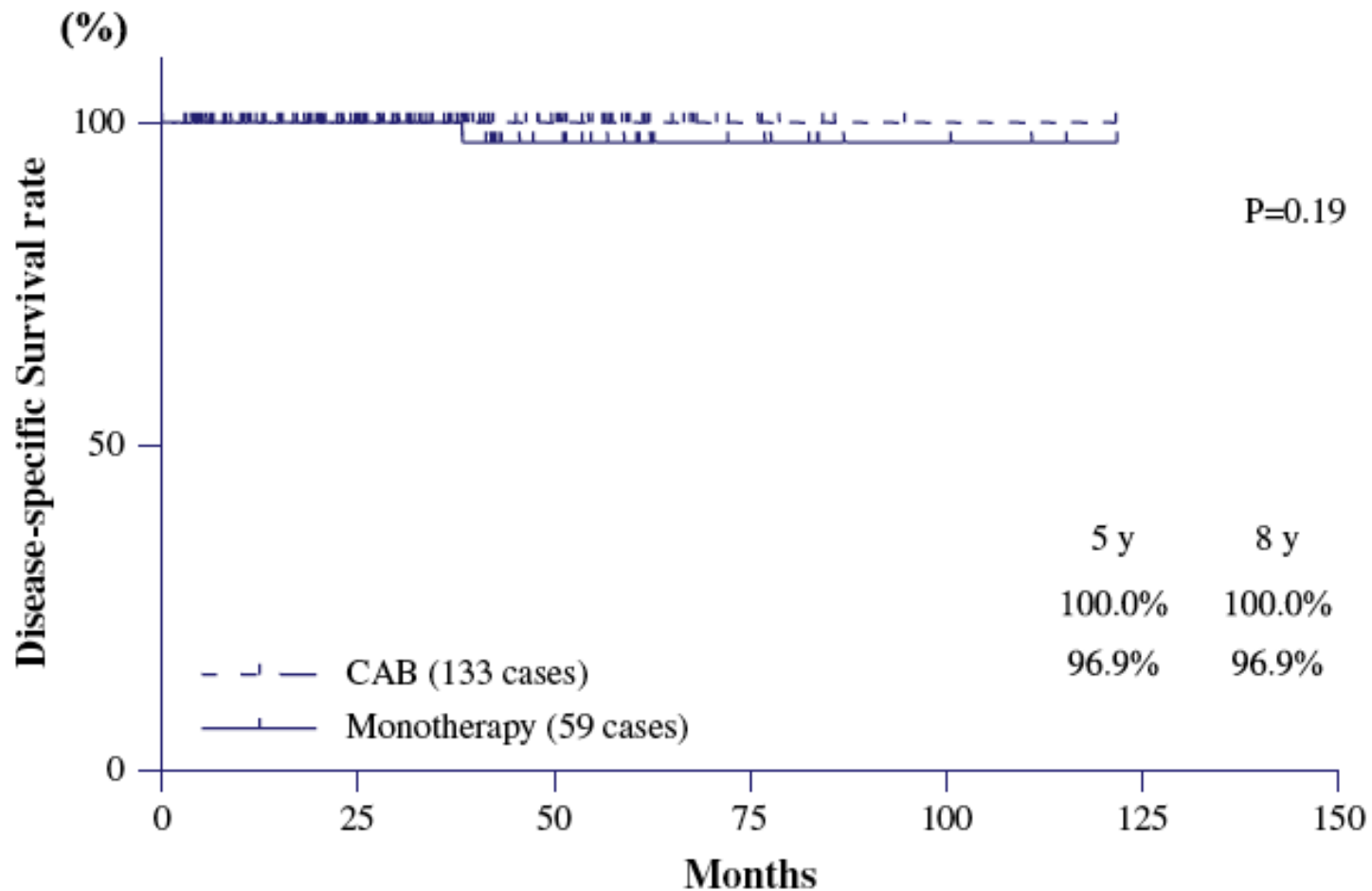


Figure 7. Disease-specific survival rate of Group G patients receiving CAB treatment or castration monotherapy. From Ueno et al (2006, *International Journal of Urology* 13: 1494–1500) with permission.

Lokalize PCa'da HT

- RKÇ olmayan bu çalışmada
- T1c-T3 evresindeki hastaların %52.7'sini oluşturan PSA < 20 ve GS < 7 hastalar primer HT için uygundur
- Tedavinin 6. ayında
 - PSA > 0.2, RT veya RP düşünülmelidir
 - PSA < 0.2, HT devam

Lokalize PCa'da HT

- WW yapılan hastalarda 15 yılda progresyonsuz sağkalım %45, metastazsız sağkalım %76.9 olarak bildirilse de 15. yıldan sonra progresyon ve metastaz oranları yükselmiştir

Johansson JE et al, JAMA 2004, 291:2713-2719

- Başlangıçta önemsiz görülen Ca hücreleri daha sonra önemli hale geçmektedir

Lokalize PCa'da HT

- Primer HT 6.5-9 yıl alanlarda tedavi kesildikten sonra 5 yıl içinde PSA rekürrensi izlenmemiştir.
- PSA rekürrensi gelişenlerde tedaviye yeniden başlanmasıyla kontrol yeniden sağlanmıştır

Lokalize PCa'da HT

- Tanaka'ya göre PSA <0.01 erişen hastalarda primer HT 3 yılda kesilebilir
- PCa hücrelerinin kontrolden çıkabileceği gerçeği akılda tutularak IHT lokalize prostat kanserinde çok dikkatli kullanılmalıdır

Lokalize PCa'da HT

- Lokalize PCa nedeniyle ortalama 3.5 yıl HT alan 49 hastada 50-59 yaş grubunda QoL daha iyi (Anksiyete yok, Yan etki yok, cinsel fonksiyonlar daha kötü)
- Benzer sonuçlar SF-36 ve USLA-PCI kullanılarak da doğrulanmış

Sonuçlar

- Cerrahi ve Medikal kastrasyon eşdeğerdir
- Özellikle IHT daha iyi anlaşılması ve yaygınlaşması ile ADT'nde medikal tedavinin yeri giderek artmaktadır
- LHRH analogları içinde en çok araştırılan molekül goserelindir
- MAB erken uygulaması ile daha iyi klinik sonuçlar elde edilmektedir

Sonuçlar

- IHT: eşdeğer sağkalım, düşük maliyet, düşük yan etki, daha iyi QoL
- Lokalize ve Lokal ileri evre PCa'da Neoadjuvan ve Adjuvan HT uygulamaları ilave katkı sağlamaktadır
- Lokalize PCa'da HT ile karar vermek için henüz erken

Sonuçlar

- Estrojen tedavisi, yan etkileri azaltılabilirse etkili bir kastrasyon yöntemi olabilir
- CRPC'nde ufukta yeni tedaviler görülmektedir

EVEET,
SÖYLE
BAKALIM...
TEDAVİ
NEDİR?



SS...ŞANA
SORUYORLIM...
TEDAVİ
NEDİR?..



MAALESEF TEDAVİYE
CEVAP VERMİYOR...

