

# LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ

**Prof. Dr. Hasan BAKIRTAŞ**

Memorial Ankara Hastanesi, Üroloji Kliniği

TÜYK Sertifikasyon Sınavına Hazırlık Kursu  
15-17 Kasım, Patalya Otel – ANKARA

# PROSTAT KANSERİ (PKA)

- Yeni tanı almış PKA;  
Lokalize hastalık % 55  
Lokal ileri hastalık %3,5-20 (geçmişte %40)  
Yüksek riskli hastalık %14-24
- Klinik lokalize PKA → patolojik EKY %30-45
- kT3 → %8-27 pT2, %4 PT4, 1/3'ünde LN+

EAU Guideline 2016

Cooperberg MR et al J Urol, 2003;170:21-5 ,

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

Stratton KL et al, BJU Int. 2009;104:449-54

Cornud, F et al. Radiology, 2002. 224:

# LOKAL İLERİ PROSTAT KANSERİ

- Klinik Tanım ?
- Evreleme ???
- Tedavi ??????????

# TANIM ?

- Kapsülü aşmış, uzak metastaz kanıtı Ø  
kT3-T4,N0,M0 (pT2pN0 - pT4pN1)

- kLİPKA ~ yüksek riskli hastalık

Jones MJ et al. Local-regional prostate cancer. Urol Oncol. 2008;26:516-21

# EVRELEME ??

- EKY tedavi öncesi net olarak ortaya koyabilen bir yöntem Ø PRM ile patolojik evre arasındaki uyum <% 50 , Evre ↓
- Transrektal USG → EKY veya VSİ açısından PRM'e üstünlüğü Ø
- BT ve Endorektal MRG → duyarlılık ve özgüllüğü ↓  
mpMRI EKY ve VSİ için sensitivite %57, spesifisite % 91  
Fokal EKY da sensitivite % 40, yaygın EKY da % 62
- Nodal yayılım BT, MRI ve PET sensitivite ↓  
MR-Lenfajiyografi ve PSMA PET/ BT deneysel

EAU Guideline 2016,

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

Stratton KL et al, BJU Int. 2009;104:449-54

Cornud, F et al. Radiology, 2002. 224:

# DOĞAL SEYİR ve PROGNOZ

- Hem sistemik hem de lokal yayılım ihtimali ↑
- MRC, Geç hormonal tedavi kolundan edinilen bilgilere göre;  
5 Yıl genel sağkalım %48  
Hastalığa özgü sağkalım %52

Br J Urol 1997;79:235-46

- pT3 → 10 yıllık biyokimyasal kontrol oranları ~%60 (%10 ile %90)
- 10 yıl KSS;  
Konvansiyonel RT → %50-60  
RP → %80  
RT uygulananlarda metastaza progresyon %9.5 daha ↑

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

Barry MJ et al, Cancer, 2001;91:2302-14

Eastham JA et al. Urol Oncol 2010;28:557-67

# STANDART TEDAVİ ????

- Evreleme ?
- Eksternal radyoterapi (RT) sonuçları;  
PSA döneminden önceki konvansiyonel RT'e ait  
Modern RT (3D konformal RT ve IMRT) ; Uzun dönem sonuçlar ?
- RP → Morbidite oranları organa sınırlı hastalığtakine benzer
- Bu iki yöntemi tek başına karşılaştıran randomize veri Ø

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

Stratton KL et al, BJU Int. 2009;104:449-54

# NE YAPALIM?

- Hastalık organa sınırlı mı? SVİ var mı? LN metastazı var mı?
- Nomogramlar, Risk Analizi
- Klinik evre, PSA ve biopsideki Gleason skoru

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
<b>Definition</b>	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	Localised			Locally advanced

EAU Guideline 2016

Sorunlar çözüldü mü ???

- PRM'nin güvenilirliği ? Görüntülemenin yeterli katkısı Ø
- PSA kansere değil organa özgü
- Biopsideki GS prostatektomi spesmeninden daha ↓

Wirth MP. World J Urol 2007;25:169-76  
Stratton KL et al, BJU Int. 2009;104:449-54



# YÜKSEK RİSKLİ HASTALIK

D'Amico ve ark. (3), AUA (4)	PSA $\geq$ 20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre $\geq$ T2c
EAU (5)	PSA>20 ng/ml ya da biyopsi GS 8-10 ya da klinik evre T3a
RTOG (6)	PSA 20-100 ng/ml, biyopsi GS 8-10 ve herhangi bir klinik evre ya da klinik evre $\geq$ T2c ya da PSA<100 ng/ml ve GS 8-10
NCCN (7)	PSA>20 ng/ml ya da GS 8-10 ya da klinik evre $\geq$ T3 ya da şu parametrelerin herhangi ikisi: T2b/c, GS=7, PSA>10
Eastham ve ark. (8)	Kattan nomogramında 5 yıllık progresyonsuz olasılığı $\leq$ %50
D'Amico ve ark. (9)	Preoperatif PSA hızı>yıllık 2 ng/ml
AUA: American Urologic Association; PSA: Prostat spesifik antijen; GS: Gleason skoru; EAU: European Urologic Association; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; NCCN: National Comprehensive Cancer Network	

# TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- İzlem
- RP
- RT
- Hormon ablasyon tedavileri (HT)
- RP, RT ve HT'nin değişik kombinasyonları
- Konservatif tedaviler

1995 ve 2001 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results);  
kT3 → RP%12 , RT 6,5 kat daha ↑

Denberg TD et al, BJU Int. 2006 98:335–340

# İZLEM

## Endikasyonlar

- Düşük riskli hastalık
  - Komorbidit hastalıklar nedeni ile küratif tedavileri kaldıramayacak
  - Beklenen ömrü kısa olan
  - İleri yaş grubu hastalarda
- 
- Metastaz / Lokal progresyon → HT (Ort. 7 yıl)

EAU Guideline 2009

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

# HORMONAL ABLASYON TEDAVİSİ (HT)

- Kastrasyon → Cerrahi mi? Medikal mi?
- Medikal  
LHRH mı? MAB mı? Antiandrojen monoterapi mi?  
Erken mi? Geç mi?
- 150 mg bicalutamid X Cerrahi veya medikal kastrasyon  
PFS ve OS Kastrasyon lehine  
Hayat kalitesi → Bicalutamid lehine

Kunath, F et al. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 6: CD009266

- MAB'nın monoterapiye minimal bir sağkalım avantajı var (<%5)  
YE ve maliyet MAB'da daha kötü (kanıt seviyesi:1a)

EAU Guideline 2016

# HT ( Erken mi? Geç mi ? )

- Yüksek riskli hastalıkta erken HT lehine sağkalım avantajı var  
EORTC 30891;  
4 yıl genel sağkalım erken HT lehine (%76X%71), istatistiksel fark Ø  
PK'e bağlı ölüm riski  
PSA>50ng/ml X PSA ≤ 8ng/ml , 3.5 kat ↑  
PSA 8-50, PSA ikilenme zamanı < 12ay X >12 ay 7.5 kat ↑

Studer UE et al. J Clin Oncol 2006 ;24:1868-76.

Studer UE et al. Eur Urol 2008 ;53:941-9.

MRC;

Erken HT'de hastalık spesifik ve genel sağkalım oranları daha iyi.  
Patolojik fraktür, spinal kord kompresyon, ureter obstrüksiyonu ve iskelet dışı metastaz geç tedavi grubunda 2 kat ↑

Br J Urol,1997;79:235-46

# RADİKAL PROSTATEKTOMİ (RP)

## **Avantajları**

- Tam bir patolojik evrelendirmeye imkan tanır
- Kür potansiyeli var
- Konkomitant BPH'nında tedavisini sağlar
- Hasta takibinde PSA monitarizasyonu kolay
- Takiplerde hastanın anksiyetesi azalır
- Kesin evreleme sonrası adjuvan tedavilerde zaman kaybı olmaz

## **Dezavantajları**

- Major bir operasyon
- Mortalite potansiyeli <%3
- Morbidite

İnkontinans, ED, Rektal hasar, Anastomoz darlığı, Emboli, Transfüzyon gereksinimi

# RP

- pT2, pT3a → Kür şansı yüksek
- Yüksek riskli hastalık → %21-63 organa sınırlı hastalık
- pT3b → Erken progresyon
- RP esnasında  
Seminal veziküller bütünüyle çıkarılmalı  
Seçilmiş olgularda sinir korunabilir  
Şüphe varsa frozen yapılmalı gerekirse eksizyon genişletilmeli  
Deneyimli merkezlerde RYRP yapılabilir.  
LN (+) → Erken Adjuvan RT/HT  
LN (-) → PSA ölçümleriyle adjuvan/kurtarma tedavisi için takip

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

Stratton KL et al, BJU Int. 2009;104:449-54

Amling CL et al, Semin Urol Oncol. 1997;15:215-21

# kLİPKA'de RP SONUÇLARI

- Mayo Klinik Serisi; 1987-1997, N: 8410 hasta  
kT3 → %27 pT2 , %27 LN+  
Biyokimyasal FS, KSS ve OS; **kT2 > kT3**  
Morbidite; Fark Ø

Amling CL et al, Semin Urol Oncol. 1997;15:215-21

- 1987-2004 , N: 235, kT3 , RP+LN disseksiyonu  
10 yıllık KSS %90, PSA FS %51  
Pozitif cerrahi sınır %35  
**pT3a X pT2** → PSA FS ve KSS fark Ø  
**pT3b - 4** → Sonuçlar < pT3a'dan daha kötü

Hsu CY et al, Eur Urol. 2007;51:121-29

- N:175
- Nüks ve progresyonu belirlemede en önemli faktör GS

Loeb S et al. Urology 2010;76:710-14



# LENFADENEKTOMİ

- Drenaj → Obturator fossada %81,  
Hipogastrik %46,  
Kommon iliak %24,  
Eksternal iliak %8  
Prerektal/presakral %14
- Sınırlı PLND, → Obturator + Eksternal iliak LN
- Genişletilmiş PLND'nin sınırları ?  
Sınırlı PLND+ Hipogastrik (kommon iliak ?, presakral?)  
**Endikasyonları ve Genişliği ?**
- EAU → Tüm yüksek risk + Seçilmiş orta riskli hastalar Gen-PLND
- NCCN → LN metastaz riski %2'den fazla ise Gen-PLND
- AUA → Yalnızca yüksek riskli hasta grubunda PLND (Gen?,Sınırlı?)

# LND - SINIRLI?, GENİŞLETİLMİŞ?

- N:103, Genişletilmiş PLND → Standart nod dışında (+) %42

Heidenreich A et al. J Urol 2002;167:1681-1686

- N:63, Genişletilmiş PLND,  
Obturator LN tutulumu (-) → Obturator dışı LN (+) %33,1

Briganti A et al. Eur Urol 2007;51:112-119.

- N: 4265, Genişletilmiş PLND X Standart PLND  
5 yıllık PSA nüksüz SK %30,1 X %7,1  
10 yıllık metastazsız SK %62,2 X %22,2

Bivalacqua TJ et al. Urology 2013;82:653-658.

- Lenf nodu sayısı önemli
- 10 yıllık kanser spesifik SK → 8 LN, %74,7 X 45 LN, %97,9

Abdollah F et al. Eur Urol 2015;67:212-219.

# kLİPKA'de RP İÇİN ÖNERİLER

- Uzun yaşam beklentisi
- Üretral sfinktere invazyon veya pelvik duvar tutulumu olmayan
- Cerrahi sınır pozitifliği riski nedeniyle sinir koruyucu cerrahi ?
- Morbiditeyi kabul edilebilir düzeyde tutmak için, deneyimli cerrahların yapması önerilir.
- RP sonrası EKY, VSI veya LN tutulumu riski ↑  
**Multimodal Tedavi** → Adjuvan RT ve/veya HT

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

# RP + ADJUVAN EKSTERNAL RT

- pT3, lokal rekürrens %30
- **Adjuvan RT X Aktif sürveyans (Metaanaliz)**  
Adjuvan RT grubunda progresyon oranlarının %53 ↓  
Morgan SC et al, Radiother Oncol.2008;88:1-9
- EORTC'nin 22911; pT3 N0 ,  
RP + **erken** adjuvan RT X RP + lokal nüks görülünce **geç** RT  
Erken RT grubunda 5 yıl genel sağkalım ↑ (%72 X % 52)  
İnkontinans ve anastomoz darlığı açısından belirgin farklılık Ø  
Bolla M et al, J Clin Oncol 2004;23:382

# RP + ADJUVAN HT

- SK üzerine olumlu etkisi ?, progresyonu geciktirebilir,
- Avrupa'dan çok merkezli çalışma; pLIPKA ve LN (-),  
750 mg flutamid X Aktif Sürveyans, 6,1 yıl izlem  
Sonuç: SK avantajı Ø.

Wirth MP et al, Eur Urol.2004;45:267-70

- SWOG; RP sonrası LN +, erken HT X Aktif Sürveyans, 7 yıllık takip  
Erken HT lehine genel SK avantajı var (%85 X %65)

Messing EM et al, N Engl J Med. 1999;341:1781-8

# RP+ NEOADJUVAN HT

- Neoadjuvan HT ile pozitif cerrahi sınır oranları ↓
- Sağkalım açısından yararı ?
- Fibrozise yol açarak cerrahi disseksiyonu zorlaştırabilir.

Wirth MP,World J Urol 2007;25:169-76

# NEO-ADJUVAN KT+RP

ARTICLE IN PRESS



ELSEVIER

*Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* ■ (2015) ■■■–■■■

UROLOGIC  
ONCOLOGY

Original article

## Long-term survival of patients with locally advanced prostate cancer managed with neoadjuvant docetaxel and radical prostatectomy

Bo Zhao, M.D., Ph.D.<sup>a,1,\*</sup>, Nitin K. Yerram, M.D.<sup>b,1</sup>, Tianming Gao, M.S.<sup>b</sup>,  
Robert Dreicer, M.D., M.S.<sup>a,b</sup>, Eric A. Klein, M.D.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH*

<sup>b</sup>*Glickman Urological Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH*

Received 10 October 2014; received in revised form 11 December 2014; accepted 4 January 2015

Zhao B et al. *Urol Oncol.* 2015 Apr;33(4):164

- 2001-2003, PSA  $\geq 15$ ,  $\geq cT2b$ , GS  $\geq 8$  **N:28**  
Neoadjuvan 6 hafta IV dosetaksel + RP
- Ortalama izlem, 130 ay

# NEO-ADJUVAN KT+RP

- 10 (%36) klinik ve biyokimyasal hastalık Ø
- 18 (%64) PSA nüksü
- 10 yıl
  - Genel SK %79
  - Kanser spesifik SK %92
  - Metastazsız SK %68



# EKSTERNAL RT

## **Avantajları**

- Major bir cerrahi geçirilmemesi
- Kür şansının olması
- RP'ye göre daha az inkontinans ve ED
- Hastanın doğal anatomisinin korunması

## **Dezavantajları**

- Tedavi süresi uzun
- Evrelemede problem
- Tedavi sonrası PSA monitarizasyonunda zorluk
- Takipte anksiyete
- Barsak ve mesane toksisiteleri
- Konkomitan BPH'da etkinliği yok
- Tekrarlayan biyopsi gereksinimi

# EKSTERNAL RT SONUÇLARI

- Küratif eksternal RT sonrası biyopsilerde, tümör persistansı ~%90.
- RT serileri prognostik olarak daha kötü hastalardan oluşmaktadır.

Crook JM et al, Urology. 1995;45:624-31

- kT3 → Konvansiyonel eksternal RT etkisi Gleason grade ile ilişkili 10 yıl KSS;  
GS ≤ 6 → %64  
GS >7 → %27

Roach M et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47:609-15

- Modern RT teknikleriyle doz artırımını sonuçları iyi yönde etkileyebilir.  
>70-74 Gy → Biyokimyasal kontrolde ~%30 ↑, Genel SK hafif ↑

Hanks GE et al, Cancer J Sci Am.1999;5:152-8

Pollack A et al, J Clin Oncol;18:3904-11

# RT+HT

- Tanı anında mevcut olan mikrometastazlar üzerine potansiyel yok edici etki ile uzak metastaz riskini azaltmak,
- Radyasyonun etkisini azaltma ihtimali bulunan tümör hücrelerinin repopülasyonunu azaltarak, RT'nin etkinliğini artırmak.

Zietman AL et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys.1997;337:295-300

- EORTC; Faz III randomize çalışma;

## **RT X RT+HT**

5 yıl KSS %40 X %73

5 yıl OS %62 X %78

Bolla M et al, Lancet. 2002;360:103-6

# NEOADJUVAN HT+ RT

- Tümör kitlesini ↓, Prostat volümünü ↓

- HT'e genellikle RT'den 2-3 ay önce başlanır.

Wirth MP, World J Urol 2007;25:169-76

- RTOG 8610; N:471, İzlem 8 yıl

Neoadjuvan HT+Konkormitan RT+ HT **X** RT + nükste HT

Lokal kontrol %42 X % 30,

Hastaliksız sağkalımda % 33 X % 21,

Biyokimyasal nüksüz sağkalım % 24 X %10

Pilepich MV, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:1243-52

## NEOADJUVAN HT (+) KONKOMİTAN HT+RT (+) ADJUVAN HT

- RTOG 9202; N:1554
- GRUP 1: Neoadjuvan HT(+) Konkomitan RT+HT (+) 2 yıl adjuvan HT
- GRUP 2: Neoadjuvan HT(+) Konkomitan RT+HT
  
- GRUP 1 → Biyokimyasal FS ↑, KSS ↑, Uzak metastaz ↓  
5 yıl genel SK fark Ø (%80 X %78)  
**GS >7 olan subgrupta genel SK ↑ (%81 X %70)**

Hanks GE et al, J Clin Oncol 2003;21:3972-3978

## NEOADJUVAN HT (+) KISA DÖNEM KONKOMİTAN HT+RT

- Trans-Tasman Radyasyon Onkoloji Grubu (9601) çalışması  
N;818, Ortanca 10. 6 yıl izlem  
Grup 1: RT  
Grup 2: RT ile birlikte RT'den 2 ay önce başlanan toplam 3 ay HT  
Grup 3: RT ile birlikte RT'den 5 ay önce başlanan toplam 6 ay HT
- PSA progresyon, lokal progresyon ve event-free SK, **yalnızca RT** ↓  
**6 aylık HT**, bunlara ilaveten KSS ve genel SK ↑, uzak metastaz ↓  
Denham JW et al. **Lancet** Oncol 2011;12(5):451-9.

# YÜKSEK DOZ BRAKİTERAPİ

- Brakiterapi + Eksternal RT → 10 yıllık hastalıksız sağkalım %61

Critz FA et al, J Urol. 2004;172:2232-8

- Brakiterapi + Eksternal RT + 9 ay HT;  
5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 86

Ellis RJ et al, Brachytherapy. 2003;2:215-22

- Brakiterapi + Eksternal RT

Rektal kanama gibi istenmeyen etkiler ↑

Sarosdy MF, Cancer. 2004;101:754-60

- kLİPKA'de kısa dönemli çalışmalarda kabul edilebilir toksisite ile hastalığın kontrol edilebildiği bildirilmekle beraber uzun dönem sonuçlar belirsiz

# SONUÇLAR

- Seçilen tedavi ne olursa olsun LİPKA'de kür şansı az, hastaların büyük bir bölümü multimodal tedavi adayıdır
- Evrelendirmedeki zorluklar tedavi seçimini güçleştirmektedir
- Nomogramlar ve risk analizleri küratif tedaviden faydalanabilecek hasta seçimine yardımcı olabilir
- İyi seçilmiş hastalar organa sınırlı hastalıkla benzer başarı ve morbidite oranları ile RP'den de fayda görebilir
- RP'nin en önemli yararı gerçek bir patolojik evrelendirme
- kLİPKA'de RP deneyimli cerrahlarca uygulanmalıdır.



# SONUÇLAR

- kLİPKA'de genişletilmiş lenfadenektomi yapılmalıdır.
- Bugün için eksternal RT ve HT kombinasyonu daha popüler
- External RT ve RP'i randomize karşılaştıran bir çalışmanın olmaması, buna ilaveten bir çok hastada neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin kullanılıyor olması, iki yöntem arasında gerçek bir karşılaştırma yapmamıza imkan tanımamaktadır
- Tedavi seçiminde, hayat beklentisi ve kalitesi gözönünde bulundurularak, iyi bir risk analizi yapıp, hastaya detaylı bilgi verilmesi ve sorumluluğun hasta ile paylaşılması en akla yatkın yaklaşımdır