

# Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavisinde Son Gelişmeler

## Novel Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Review

İlker SEÇKİNER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Üroloji AD,  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gaziantep

Yazışma Adresi/Correspondence:  
İlker SEÇKİNER  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Üroloji AD, Gaziantep,  
TÜRKİYE/TURKEY  
seckiner@hotmail.com

*Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics  
Cilt 5, Sayı 1 2012, sayfa 102-8'de yayınlan-  
mıştır.*

**ÖZET** Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), serum testosteron düzeyi kastrasyon seviyesinde olmasına rağmen, yükselen serum prostat spesifik antijen seviyeleri veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen progresif hastalık olarak tanımlanmaktadır. Yakın zamana kadar KDPK'de tedavi seçenekleri arasında sadece dozetaksel vardı. Ancak son 1-2 yıl içinde, bu hastalarda sağkalmı avantajı sağlayan yeni tedavi yaklaşımları ortaya çıkmış bulunmaktadır. Bu ajanlar arasında immün tedavi olarak sipuleucel-T, kemoterapötik olarak kabazitaksel, yeni jenerasyon hormon tedavisi olarak abirateron ve kemiğe yönelik tedavi yaklaşımı olarak denosumab sayılabilir. Bu makalede, bahsedilen yeni ajanların yakından incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu ilaçlar dışında henüz klinik çalışmaları devam etmekte olan diğer tedaviler de bu derlemede özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri; dozetaksel; kabazitaksel; abirateron; denosumab

**ABSTRACT** Castration-resistant prostate cancer (CRPC) is defined by rising serum prostate-specific androgen values or progressive disease on imaging studies in the setting of serum testosterone levels that are within the castration range. The treatment options for patients with castration-resistant prostate cancer, until very recently, only included docetaxel. In the past 1-2 years, new therapeutic options have proposed which shown survival benefit for patients with CRPC. This review takes a closer look at these newer agents: sipuleucel-T as immune therapy, cabazitaxel as cytotoxic therapy, denosumab as bone-targeted therapy, and abiraterone as hormonal therapy. Other therapeutic options that investigating under ongoing clinical studies are also summarized in this review.

**Key Words:** Prostate cancer; docetaxel; cabazitaxel; abiraterone; denosumab

**Türkiye Klinikleri J Urology 2013;4(3):126-33**

İlerlemiş veya metastatik prostat kanserinde temel tedavi yaklaşımı androjen baskılama tedavisidir (ABT). ABT'nin prostat kanseri tedavisinde kullanımı 1941 yılında başlamıştır. Bu yıllarda cerrahi kastrasyon veya östrojen tedavisiyle semptomatik iyileşme olduğu, özellikle de ağrıda gerileme olduğu bilinmekteydi.<sup>1-3</sup> Ancak östrojen tedavisine bağlı yüksek oranda kardiyovasküler toksisite görülmesi bu tedavinin popülerite kazanmasını engellemiştir. 1971 yılında GnRH'nın izole edilmesi ve 1980'lerin ortalarında leuprolid ve goserelinin prostat kanserinde klinik kullanıma girmesi, metastatik prostat kanseri tedavisinde yeni bir sayfa açılmasına neden olmuştur.

Metastatik prostat kanserli hastaların yaklaşık %90'ı ilk basamak olan LHRH agonist (antiandrojenle birlikte veya tek başına) ya da cerrahi kastrasyona olumlu yanıt vermektedir.<sup>4</sup> Ancak hastaların ABT'ne yanıt süreleri sınırlı olup, genellikle 2-3 yılda hastalıkta ilerleme olduğu görülmektedir. İlk ABT başarısızlığında, anti androjenin kesilmesi veya ikinci basamak antiandrojen başlanması, glukokortikoidler, östrojenler veya ketokonazol gibi geleneksel sekonder hormonal manipulasyonlar uygulanmaktadır. Bu manipulasyonlar bazı hastalarda faydalı olmakla birlikte, yine yanıt süreleri sınırlı kalmaktadır. Günümüzde, ilk ABT'nin başarısız olduğu hastalarda median sağkalım 18 ay olup, hastaların %20'sinden azı 3 yıl yaşayabilmektedir.<sup>5,6</sup>

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), serum testosteron düzeyi kastrasyon seviyesinde olmasına rağmen, yükselen PSA seviyeleri veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen progresif hastalık olarak tanımlanmaktadır.<sup>7</sup> Her ne kadar eskiden androjen bağımsız veya hormon refrakter olarak isimlendirilmişse de günümüzde bu tümörlerin büyük çoğunluğunun androjen reseptörü (AR) sinyalizasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir.<sup>7</sup> Bu nedenle, KDPK'de persistan androjen üretiminin selektif olarak bloke edilmesi umut verici bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. AR aracılı sinyal yollarını etkileyen yeni antiandrojenler günümüzde yoğun ilgi görmektedir. Bunun dışında son yıllarda çok farklı etki mekanizmalarına sahip ajanlar klinik kullanıma girmiş ve bu ilaçlardan dördü FDA (US Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (kabazitaksel, sipuleucel-T, denosumab ve abirateron asetat).

Bu derlemede, klinik kullanımda yol gösterici olması adına metastatik KDPK hastaları 3 ana kategoride incelenmiş ve her bir gruptaki mevcut güncel tedavi yaklaşımları incelenmiştir. Metastatik olmayan KDPK hastaları için günümüzde halen standart bir tedavi yaklaşımı olmadığı için bu makalenin kapsamı dışında bırakılmıştır. Metastatik KDPK hasta gruplarından birincisi, asemptomatik veya minimal semptomatik olup, daha önce kemoterapi almamış olan hasta grubudur. İkinci grup, kansere bağlı semptomları olan ama yine daha önce

kemoterapi almamış olan hastalardan oluşmaktadır. Son grup ise, daha önce dosetaksel almış ve bu tedavi altındayken progresyon gösteren, dosetakseli tolere edemeyen veya dosetaksele yanıt verip, kemoterapiye bir süre ara vermiş olan hastalardan oluşmaktadır.

## METASTATİK, ASEMPTOMATİK VEYA MİNİMAL SEMPTOMATİK KDPK

Bu hasta grubunda eskiden hormonal manipulasyonlar veya dosetaksel kemoterapisi uygulanmaktaydı. Fakat günümüzde seçilmiş az sayıdaki hasta dışında, klinisyenler bu aşamada kemoterapiyi tercih etmemektedir. Bu hastalarda uygulanan anti androjenler, ketokonazol, dietilstilbestrol gibi ikinci basamak hormonal tedavilerle PSA düzeylerinde azalma, hatta bazı hastalarda objektif yanıtlar almak mümkün olmaktadır. Ancak bu tedavilerin sağkalım avantajı olduğunu açıkça gösteren bir Faz III çalışma yoktur.<sup>8</sup>

## SİPULEUCEL-T

Bir otolog hücreli immünoterapi ürünü olan Sipuleucel-T, Nisan 2010'da FDA tarafından asemptomatik veya minimal semptomatik metastatik KDPK'li hastaların tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Bu tedavi, prostat adenokarsinomlarının %95'inden eksprese olan bir tümör antijeni olan prostatik asit fosfataza (PAP) karşı hücreli immüniteyi aktive etmektedir.<sup>9-12</sup> Planlanan infüzyon zamanından yaklaşık 3 gün öncesinde hastadan lökoferez yöntemiyle periferik kan mononükleer hücreleri toplanmakta ve en yakın üretim merkezine gönderilmektedir. Üretim laboratuvarında hastanın hücreleri PA2024 (rekombinant insan PAP'ı ile granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörün [GM-CSF] birleştirilmiş molekülü) ile inkübe edilmekte ve sonuçta PAP/GM-CSF yüklenmiş antijen sunan hücrelere dönüştürülmektedir. İki gün içinde, Sipuleucel-T hastaya verilmek üzere klinisyene geri yollanmaktadır. Uygulama şekli 1 saatlik infüzyon şeklinde olup, önerilen şeması 2 hafta arayla 3 doz şeklindedir. Yan etkiler ateş, üşüme, halsizlik ve baş ağrısı, miyalji, hipertansiyon ve hiperhidrozis olup, genellikle 1-2 günde düzelmektedir.<sup>13</sup>

Sipuleucel-T ile plaseboyu karşılaştıran çirf kör, çok merkezli faz III IMPACT (IMmunotherapy for Protate AdenoCarcinoma Treatment) çalışmasında asemptomatik veya minimal semptomatik 512 hasta 2/1 oranında spileucel-T veya plaseboya randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda, spileucel-T alan grupta plaseboya göre 4,1 aylık bir sağkalım avantajı ve ölüm riskinde %22 azalma olduğunu gösterilmiştir. Sipuleucel-T ile tedavi edilen hastalarda, 36 aylık sağkalım olasılığı %31,7 iken, plasebo alan grupta bu oran %23'te kalmıştır.<sup>13</sup> Daha küçük hasta gruplarıyla yapılan iki ayrı çalışmada da benzer sağkalım avantajı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Ancak IMPACT çalışmasında, diğer çalışmalarda da olduğu gibi objektif hastalık progresyonuna kadar geçen sürede anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Her ne kadar bu hastalarda umut verici bir tedavi yöntemi olsa da, sipuleucel-T tedavisi halen sadece ABD'de uygulanabilmektedir. Tedavi, metastatik hastalarda ne kadar erken başlanırsa, özellikle de uzun süre kortikosteroid almamış olan ve immun sistemi güçlü durumdaki hastalarda daha etkin olacağı açıktır.<sup>8</sup>

### SEMPTOMATİK METASTATİK KDPK

Semptomatik hastalarda, iki farklı Faz III çalışmasının sonucuna dayanarak (TAX 327 ve SWOG 9916), dosetaksel ve prednizon tedavisi standart olarak kabul edilmektedir.<sup>15,16</sup> Dosetaksel bu gruptaki hastalarda hem sağkalım hem de yaşam kalitesi anlamında olumlu etkiler sağlamaktadır. Dosetaksel tedavisinin semptomlar başlayınca dek ertelenmesi, sağkalım açısından bir olumsuzluk yaratmamaktadır.<sup>17</sup> Günümüzde dosetaksele ek olarak verilebilecek birçok kombinasyon tedavisiyle ilgili çalışmalar yürütülmekle birlikte, henüz hiç birinin dosetaksel ve prednizon kombinasyonuna üstünlüğü gösterilememiştir. Halen devam eden bu çalışmalarda kullanılan ajanlar arasında, DN101, dasatinib, atrasentan, GVAX ve lenalidomide sayılabilir.

### POST-DOSETAKSEL, METASTATİK KDPK

Daha önce dosetaksel almış ve bu tedavi altındayken progresyon gösteren, dosetakseli tolere ede-

meyen veya dosetaksele yanıt verip, kemoterapiye bir süre ara vermiş olan hastalardan oluşan bu grup hastalar için geçmişte standart bir tedavi yaklaşımı yoktu. Genellikle bu tip hastalara mitoksantron veya klinik çalışmalar bazında ikincil kemoterapiler uygulanmaktaydı. Ancak son iki yıl içinde onay almış olan biri kemoterapötik (kabazitaksel), diğeri yeni jenerasyon androjen baskılama tedavisi (abirateron) olmak üzere iki ajanın kullanımıyla ilgili umut verici sonuçlar alınmaktadır.

### KABAZİTAKSEL

Kabazitaksel, yeni jenerasyon yarı sentetik bir tak-san olup, FDA tarafından haziran 2010'da onaylanmıştır. Kabazitakselin FDA tarafından onaylanmasına temel oluşturan Faz III TROPIC (Treatment of Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Taxotere-Containing Regimen) çalışması, kabazitaksel ve prednizon kombinasyonunun, mitoksantron ve prednizon kombinasyonuna göre 2,4 aylık bir sağkalım avantajı (15,1'e karşı 12,7 ay) ve ölüm riskinde %30'luk azalma sağladığını göstermiştir.<sup>18</sup> Çalışmanın ikincil sonuçları olarak, objektif tümör yanıtı, PSA yanıtı ve PSA progresyonu açısından da kabazitaksel lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bildirilmiştir.

Klinik olarak önemli grade 3 toksisite oranı, kabazitaksel grubunda MP grubuna göre daha fazla görülmüştür (Nötropeni %82'ye %58; diyare %6'ya karşı <%1). Yine tedaviye bağlı ölüm oranları kabazitaksel grubunda %5 iken, MP grubunda %2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, kabazitakselin diğer kemoterapötiklerle kombinasyonunu sınırlayacak gibi görünmektedir. Ağrı palyasyonu açısından kabazitakselin mitoksantrona göre bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Kabazitaksel, metastatik KDPK'de sağkalım avantajı gösterilen ikinci kemoterapötik ajan olmuştur. Yine daha önce dosetaksel almış hastalarda kullanıldığında sağkalıma olumlu etki yaptığı gösterilen ilk ajandır. Kabazitakselin daha önce kemoterapi almamış hastalarda kullanımı ve yan etkilerinin azaltılmasına yönelik olarak GM-CSF ile kombine kullanımına yönelik çalışmalar henüz planlanma aşamasındadır.<sup>19</sup>

## ABİRATERON

Abirateron, sitokrom P450 (CYP 17A) inhibisyonu yoluyla testisler, prostat ve adrenallerden androjen üretimini bloke eden bir oral ajandır.<sup>20</sup> Etki mekanizması açısından ketokonazole benzerlik gösteren bu ajanın farkı, çok daha potent ve selektif bir CYP 17A inhibisyonu yapmasıdır. Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda abirateron monoterapisinin metastatik KDPK olan, özellikle de dosetaksel bazlı kemoterapiye dirençli olgularda PSA'da düşme, dolaşımdaki tümör hücresi sayısında azalma ve parsiyel yanıtla sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>21-24</sup>

Abirateron ve prednizolon kombinasyonunun dosetaksel öncesi ve sonrasında KDPK'deki etkinliğini inceleyen iki Faz III çalışma yapılmıştır. COU-AA-301 çalışmasında, post dosetaksel KDPK olan 1158 hasta prednizon + plasebo veya prednizon + abirateron tedavisine randomize edilmiş ve sonuç olarak abirateron alan grupta toplam sağkalımın artmış olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>24</sup> Bu çalışmada, median sağkalım abirateron alan grupta 14,8 ay iken plasebo grubunda 10,9 ay olarak bildirilmiştir. Buna ek olarak, hastalık progresyonuna kadar geçen süre abirateron grubunda 10,2 ay iken, plasebo grubunda 6,6 ay olarak hesaplanmıştır (p<0,0001). Abirateron grubunda daha fazla sıvı retansiyonu, hipokalemi, hipertansiyon ve kardiyak hastalık olduğu görülmüş. Elde edilen bu sonuçlar ışığında, post dosetaksel dönemde kullanılmak üzere, abirateron ve prednizon tedavisi, FDA tarafından Nisan 2011'de onaylanmıştır.

Diğer Faz III çalışma olan COU-AA-302, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak abirateron + prednizon tedavisiyle plasebo + prednizon tedavilerini karşılaştırmayı amaçlamakta olup, henüz hasta toplama aşamasındadır. Bu çalışmada diğerinden farklı olarak daha önce dosetaksel kemoterapisi almamış hastalardaki abirateron tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmaktadır. Halen 1000 civarında hastanın alındığı bu çalışmanın, Nisan 2014'te sonuçlanması beklenmektedir.

## İSKELETE BAĞLI OLAYLARI ÖNLEMENE VEYA GECİKTİRMEYE YÖNELİK TEDAVİLER

Metastatik KDPK'de zoledronik asit kullanımının, iskeletle ilişkili olayları geciktirme veya önleme açısından etkin olduğu bilinmektedir.<sup>25</sup> Aylık infüzyonlar halinde verilen zoledronik asitin her uygulamasından önce böbrek fonksiyonlarına bakılması ve gerekiyorsa doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.

### DENOSUMAB

RANK ligandına bağlanarak inhibe eden bir insan monoklonal antikoru olan denosumab, yine aylık dozlarla subkutan olarak verilen yeni bir tedavi yaklaşımıdır.<sup>26</sup> RANK ligandı, normalde osteoblastlar tarafından sentezlenmekte ve osteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanmaktadır. Ligand-reseptör etkileşimi sonucunda, osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu aktive olmaktadır. Denosumab, bahsedilen ligand-reseptör etkileşimini inhibe ederek, ağrı, patolojik kırık ve spinal kord basısı gibi iskelete bağlı olayları engellemektedir.

Denosumab ile zoledronik asiti karşılaştıran çift kör bir Faz III çalışmada, iskelete bağlı olayların ilk ortaya çıkış zamanı açısından, denosumabın 3,6 aylık bir avantaj sağladığı görülmüştür (denosumab grubunda 20,7 ay, zoledronik asit grubunda 17,1 ay).<sup>27</sup> Yan etkiler açısından, denosumab grubunda hipokalsemi oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Zoledronik asitten farklı olarak, denosumab tedavisinde böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması gerekmemektedir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda denosumab tedavisi sırasında ciddi hipokalsemi daha fazla görülmektedir. Her iki ajanda da çene kemiği osteonekrozuna rastlanabilmektedir (denosumabta %2, zoledronik asitte %1). Denosumab, kemik metastazı olan solid tümörlerin tedavisinde kullanım için FDA tarafından Kasım 2010'da onay almıştır.

### RADYUM-233

Radyum-233, alfa ışınımı yapan radyofarmasötik bir ajan olarak kemik metastazı olan hastalar için

araştırma aşamasındadır. Beta ışınımı yapan samaryum-153 ve stronsiyum-89'dan farklı olarak, daha yüksek enerjiyle birlikte, çevre dokulara daha az penetrasyon özelliği göstermektedir. Çeşitli prelinik ve Faz II çalışmalarda görülen etkinlik üzerine, semptomatik metastatik KDPK hastalarında radyum-233 + nonsitotoksik tedaviyle plasebo + nonsitotoksik tedaviyi karşılaştırmaya yönelik bir Faz III çalışma yürütülmüştür (ClinicalTrials.gov identifiyer: NCT00699751). Bu çalışmadaki hastaların çoğu daha önce dosetaksel almış durumda idi. Ancak çalışmanın ara analizinde radyum-233 grubundaki hastaların sağkalım avantajı olduğu belirlenmesi üzerine, çalışma durdurulmuştur.

## HENÜZ ÇALIŞMA AŞAMASINDA OLAN TEDAVİLER

### MDV3100

Henüz araştırma aşamasında olan ama umut verici bir molekül olan MDV3100, yeni bir oral androjen reseptör antagonisti olup, bikalutamide göre androjen reseptörüne daha yüksek afinite göstermektedir. Ek olarak, MDV3100, sadece androjen reseptörüne bağlanmakla kalmayıp, aynı zamanda reseptörün hücre çekirdeğine doğru hareketini ve DNA'ya bağlanmasını da engellemektedir.<sup>28</sup> Bu üçlü etki sayesinde, dirençli prostat kanseri hücre serilerinde apoptozisi indüklediği düşünülmektedir.<sup>29,30</sup> Bu moleküle ilgili yapılmış olan bir Faz I/II çalışmasında, tüm dozlarda antitümör etkinlik, hastaların %56'sında kemik lezyonlarında stabilizasyon gözlenmiştir.<sup>29</sup> Ayrıca halen devam etmekte olan iki Faz III çalışma MDV3100'ün metastatik KDPK'de etkinliğini araştırmaktadır.

### TAK700 (ORTERONEL)

Diğer bir oral CYP17 inhibitörü olan TAK700 ile ilgili umut verici Faz II çalışmalarının ardından,<sup>31</sup> iki randomize, çift kör, çok merkezli Faz III çalışmanın konusu olmuş durumdadır. Bu çalışmalardan birinde kemoterapi almamış KDPK hastalarında,<sup>32</sup> diğerinde ise taksan bazlı kemoterapi sonrasında nüks eden hastalardaki TAK700'ün etkinliği araştırılmaktadır. 1000-1400 arasında hasta

almayı amaçlayan bu çalışmaların beklenen tamamlanma tarihi 2013-2014'tür.

### İPİLİMUMAB

İpilimumab, metastatik KDPK hastaları için umut vaat eden bir immün tedavi ajanıdır. CTLA4 (sitotoksik T-lenfositle ilişkili antijen-4)'e karşı bir monoklonal antikor olan ipilimumab, pre- ve post-dosetaksel gruplardaki etkinliği açısından klinik çalışmalarda incelenmektedir. Faz I ve II çalışmalarda PSA yanıtı ve objektif yanıtlar izlenmesi üzerine, şu anda Faz III çalışmaları yürütülmektedir (ClinicalTrials.gov identifiyer: NCT01057810).

### ATRASENTAN VE ZİBOTENTAN

Atrasentan, selektif bir ETA reseptör antagonistidir. Endotelin aksı, kanser progresyonu ve tümör büyümesinde önemli bir yere sahiptir. Atrasentanla ilgili iki Faz III çalışma halen yürütülmektedir. Bu çalışmalarda, hastalık progresyonuna etki bakımından plaseboyla bir farklılık gözlenmemiş ama PSA seviyeleri ve kemik alkalen fosfataz seviyelerini anlamlı olarak düşüğü gözlenmiştir.<sup>33,34</sup> Hastalık progresyonu ve sağkalıma etki etmemesine karşın, SWOG bir Faz III çalışma bazında, KDPK hastalarında dosetaksel artı prednizon tedavisini atrasentanla birlikte veya tek başına olmak üzere karşılaştırmaktadır (S0241). Zibotentan da endotelin aksı üzerinden etki etmekte olup, ilk sonuçları sağkalım üzerine etkili olmadığı yönündedir.<sup>35</sup>

### SUNİTİNİB

Post dosetaksel hasta popülasyonunda, sunitinib + prednizon ile plasebo + prednizonu karşılaştıran bir çalışma, fayda görülmediği için Eylül 2010'da sonlandırılmıştır (ClinicalTrials.gov identifiyer: NCT00676650).

### DASATİNİB

Yine bir oral tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib, metastatik KDPK hastalarında incelenen diğer bir ilaçtır. Faz II çalışmalarda görülen etkinlik üzerine, dasatinib + dosetaksel kombinasyonunu, plasebo + dosetaksel ile karşılaştırmayı amaçlayan bir klinik çalışma halen devam etmektedir (ClinicalTrials.gov identifiyer: NCT00744497).<sup>36,37</sup>



Faz III çalışmalarda incelenen diğer moleküller arasında aflibersept (VEGF-TRAP), lenalidomid ve custirsen sayılabilir.

## SONUÇ

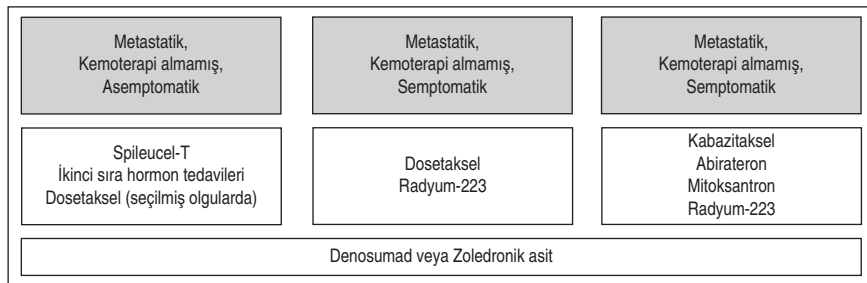
Kastrasyona dirençli prostat kanserinde son birkaç yıl içerisinde çok önemli gelişmeler olmuştur. Bundan 10 yıl önce bu hastalarda sağkalım avantajı sağlayan tek ilaç dosetaksel idi. Dosetaksel sonrasında ise yapılabilecek olanlar çok sınırlıydı. Tümör biyolojisi ve immün sistemin daha iyi anlaşılmasıyla, kanser tedavisinde yeni ufuklar açılmış durumdadır. Bu bağlamda, son 1-2 yılda üç tanesi -henüz ülkemizde olmasa da- piyasaya sürülmüş dört ilaç ve bunun dışında çok sayıda umut verici sonuçları olan tedavi yaklaşımları geliştirilme aşamasındadır. Amerika Birleşik Devletlerinde FDA tarafından yakın zamanda onaylanmış olan kabazitaksel, sipuleucel-T, denosumab ve abirateron asetatin, onaylanan endikasyonları dışında kalan hasta gruplarına yönelik çalışmalar da devam etmektedir. Bu alandaki yeni tedavi ajanlarının hastalığın hangi durumlarında kullanılacağı Şekil 1'de özetlenmiştir.

Sipuleucel-T tedavisi, solid tümörler için onaylanan ilk immünoterapötik yaklaşım olmasıyla da ilgi çekmektedir. FDA tarafından asemptomatik veya minimal semptomatik KDPK hastalarında kullanımı onaylanmıştır. Sipuleucel-

T tedavisi bu gruptaki hastalarının yaşam süresini uzatmaktadır. Bununla beraber, progresyona kadar geçen süreye etkisi yoktur. Fakat günümüzde sadece Amerika Birleşik Devletlerinde uygulanabilen bu tedavinin yaygınlaşmasındaki en önemli sorun, çok yüksek tedavi maliyetidir. Bunun dışında, 'sipuleucel-T tedavisinden sonra kemoterapi gerekli olursa, bu durumda dosetaksel veya diğer kemoterapötiklerin etkisinde artma veya azalma olacak mı?', 'Sipuleucel-T ile kemoterapi arasındaki optimal aralık ne kadar olmalıdır?' gibi yanıt bekleyen sorular da vardır.

Kabazitaksel tedavisi, son zamanlarda onay almış ajanlar içinde global olmaya en yakın ilaç gibi görünmektedir. Dosetakselle karşılaştırıldığında yüksek oranda görülen toksisite oranları ise bu ilacın kullanımını kısıtlayabilecek en önemli engeldir. Ayrıca, ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir mi veya doz azaltılmasıyla yan etkiler azaltılabilir mi gibi sorular da henüz yanıtlanmamıştır. Yine kabazitakselin diğer ajanlarla kombinasyonu da yürütülmekte olan çalışmaların konusudur.

Sonuç olarak, onay alıp piyasaya sürülmüş olan ve henüz çalışma aşamasında olan çok sayıda tedavi yaklaşımlarıyla, kastrasyona dirençli prostat kanserinde önümüzdeki yıllarda çok ilgi çekici değişiklikler olacak gibi görünmektedir.



ŞEKİL 1: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde güncel tedavi yaklaşımları.

## KAYNAKLAR

1. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(5):1011-7.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies of prostatic cancer. I. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol* 2002;168(1):9-12.
3. Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. *Science* 1967;156(3778):1050-4.
4. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Beldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):27-34.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
6. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26 (2):242-5.
7. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23(32):8253-61.
8. Higano CS. New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2011 Sep 22. [Epub ahead of print].
9. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115 (16):3670-9.
10. Haines AM, Larkin SE, Richardson AP, Stirling RW, Heyderman E. A novel hybridoma antibody (PASE/4LJ) to human prostatic acid phosphatase suitable for immunohistochemistry. *Br J Cancer* 1989;60(6):887-92.
11. Goldstein NS. Immunophenotypic characterization of 225 prostate adenocarcinomas with intermediate or high Gleason scores. *Am J Clin Pathol* 2002;117(3):471-7.
12. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, De Placido S, Sternberg CN. Castration-resistant prostate cancer current and emerging treatment strategies. *Drugs* 2010;70(8):983-1000.
13. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al; IM-PACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363(5):411-22.
14. Higano CS, Small EJ, Schellhammer PF, Kantoff P, Redfern CH, Nemunaitis JJ, et al. Predictors of outcome and subgroup results from the integrated analysis of sipuleucel-T trials in metastatic castration-resistant prostate cancer. Presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 4-8, 2010; Chicago, IL. [Abstract 2550].
15. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
16. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
17. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26 (2):242-5.
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
19. Vogelzang NJ, Petrylak DP, Kelly G, et al. Prostate Cancer: CCO Independent Conference Coverage of the 2010 Genitourinary Cancers Symposium. Clinical Care Options, LLC.
20. Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563-71.
21. Attard G, Reid AH, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folkler E, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3742-8.
22. Attard G, Reid AH, Olmos D, de Bono JS. Antitumor activity with CYP17 blockade indicates that castration-resistant prostate cancer frequently remains hormone driven. *Cancer Res* 2009;69(12):4937-40.
23. Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1489-95.
24. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005.
25. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96 (11):879-82.
26. Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25(4):541-9.
27. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab vs. zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
28. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009;324 (5928):787-90.
29. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, et al; Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375(9724):1437-46.
30. Miller K. Experts comments and summary RE: Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Eur Urol* 2010;58:462-6.
31. Dreicer R, Agus DB, MacVicar GR, MacLean D, Zhang T, Stadler WM. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of TAK-700 in castration-resistant, metastatic prostate cancer: a phase I/II, open-label study. Presented at: 2010 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Congress, March 5-7, 2010, San Francisco, CA. [Abstract 103].

32. Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Patients With Chemotherapy-Naive Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer [Clinical Trials.gov identifier NCT01193244]. US National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov>. Son erişim tarihi: 17 Ocak 2012.
33. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, et al; Atrasentan Phase III Study Group Institutions. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone- refractory prostate cancer. *Cancer* 2007;110(9):1959-66.
34. Nelson JB, Love W, Chin JL, Saad F, Schulman CC, Sleep DJ, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008;113(9):2478-87.
35. Results of zibotentan phase III trial in castration resistant prostate cancer. Available from: <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/Results-of-Zibotentan-Phase-III-trial-in-castration-resistant-pr>. Son erişim tarihi: 17 Ocak 2012.
36. Yu EY, Wilding G, Posadas E, Gross M, Culline S, Massard C, et al. Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7421-8.
37. Araujo J, Gallick G, Trudel G, et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer: a phase 1.2 study (CA 180-086) [abstract 5061] *J Clin Oncol* 2009;27:15s.