

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde yeni tedavi seçenekleri: kabazitaksel, spilosel-T

New treatment options for the castration resistant prostate cancer: Cabazitaxel and Sipileucel-T

Dr. Gürbüz Görümlü¹, Dr. Erdem Göker²

¹Universal Ege Sağlık Hastanesi, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi, İzmir

ÖZET

Metastatik prostat kanserinde başlangıç tedavisi genellikle androjen deprivasyon tedavisidir (ADT). Standart yaklaşım bilateral orşiektomi veya gonadotropin salgılatıcı hormon reseptör agonistleri (GnRH)'nin tek başına ya da antiandrojenler ile kombinasyonu (Komplet Androjen Blokajı) ile yapılan medikal orşiektomidir. Başlangıçta elde edilen %80-90'lara varan yanıt oranlarına rağmen, hemen hemen tüm hastalarda sonunda progresif hastalık gelişmekte olup bu durum kastrasyon rezistan prostat kanserini (KRPK) işaret etmektedir.

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.

KDPK'nde tedavi seçenekleri sınırlı olup, özellikle dosetaksel temelli tedavinin başarısız olduğu ya da tolere edilemediği durumda öneriler daha da azalmaktadır. Çok farklı etki mekanizmaları ile etki eden iki yeni ilaç şüphesiz ki bu hastalardaki tedavi paradigmasını değiştirmiştir. Her iki ilaç da sağkalım üzerine etki göstermiştir. Spilosel-T KDPK tedavisinde onaylanmış ilk immunoterapi olup, medyan sağkalımı 4,1 ay uzatmış ve asemptomatik hastalardaki plasebo kontrollü çalışmalarda ölüm riskini %22 azaltmıştır. Spilosel-T dosetaksel temelli tedaviler öncesinde uygulanabilmektedir. Bir taksan olan Kabazitaksel medyan sağkalımı 2,4 ay uzatmış olup, dosetaksel temelli tedaviler sonrası progresyon göstermiş hastalarda yapılmış faz-3 çalışmada ölüm riskini %30 azaltmıştır.

Anahtar kelimeler: Kastrasyona dirençli prostat kanseri, kabazitaksel, spilosel-T.

ABSTRACT

Androgen deprivation therapy (ADT) is generally the initial treatment for males with metastatic prostate cancer. Standard approaches include bilateral orchiectomy or medical orchiectomy using a gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist either alone or in combination with an antiandrogen (complete androgen blockade). Despite initial response rates of 80 to 90 percent, nearly all males eventually develop progressive disease following ADT; this is referred to as castrate-resistant prostate cancer.

Despite the fact that serum testosterone rates are at castration level, castration resistant prostate cancer (CRPC) is defined as rising serum prostate specific androgen values or progressive disease that is identified by imaging studies.

Options for patients with CRPC are limited, and the options run even lower if docetaxel-based therapy is unsuccessful or not tolerated. Two new drugs, with very different mechanisms of action, have undoubtedly change treatment paradigms for these patients. Both of agent has demonstrated an impact on patient survival. Sipuleucel-T, the first immunotherapy approved for treatment of CRPC, improved median overall survival by 4.1 months and reduced the risk of death by 22% in a placebo-controlled trial of asymptomatic patients. Sipuleucel-T can be administered before docetaxel-based therapy. Cabazitaxel, a taxane chemotherapy agent, improved median overall survival by 2.4 months and reduced the risk of death by 30% in a Phase 3 trial of patients whose cancer progressed after docetaxel-based therapy.

Key words: Castration resistant prostate cancer, cabazitaxel, Sipuleucel-T

İletişim (✉): gurbuzgorumlu@yahoo.com - erdem.goker@ege.edu.tr

2010 yılına kadar dosetaksel metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde onaylanmış tek kemoterapötik ajan iken, bu tarihten sonra tedavi seçenekleri hızlı bir değişime uğramıştır. Randomize faz-3 çalışmalarda sağkalım yararı ortaya konan çok sayıda yeni ajan ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında immunoterapötik ajan olan spilosel-T, androjen aks inhibitörleri abirateron ve enzalutamid, yeni mikrotübül inhibitörü kabazitaksel ve kemik metastazlarını hedefleyen radyofarmasetik olan radyum-223 yer almaktadır.

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde çok sayıda faz-2 çalışmada dosetaksel ve/veya prednizon kombinasyonunun haftalık ve üç

haftalık çeşitli kombinasyon çalışmaları ile taksanların etkinliği ortaya konmaya başlamıştır. Bu çalışmalar dosetakselin standart rejim olmasını sağlayan mitoksantron ile karşılaştırıldığı faz-3 çalışmaya dayanak sağlamıştır. TAX-327 çalışmasında 1006 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastası dosetaksel 75mg/m² üç haftada bir veya dosetaksel 30mg/m² haftada bir veya mitoksantron 12mg/m² üç haftada bir olarak üç kola randomize edilmiştir (5). Tüm hastalar aynı zamanda prednizon 5mg günde iki kez almıştır. Bu çalışma ile ilgili 2008 yılında yapılan uzatılmış izlem sonuçlarında ölümler de göz önüne alındığında üç haftalık şemanın sağkalım yararının devam

ettiği gözlenmiştir. Yine üç yıllık sağkalım oranları da dozetaksel üç haftalık şema ile daha yüksek olarak saptanmıştır. Alt grup analizinde yaştan bağımsız, ağrı durumundan bağımsız ve başlangıç PSA düzeyinin ortalama PSA'nın altında ya da üstünde olmasından bağımsız olarak sağkalım yararı gösterilmiştir.

Taksanların geliştirilmesinden önce kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemoterapinin göreceli olarak etkisiz olduğu düşünüldü. İlk çalışmalarda objektif yanıt oranları %10-20 iken medyan sağkalım 12 ayı geçmemektedir. Buna karşılık taksan temelli tedaviler ile daha iyi objektif tümör regresyon oranları, biyokimyasal cevap (PSA regresyonu) ve aynı zamanda daha uzun sağkalım süreleri elde edildi. Bu derlemede kastrasyona dirençli prostat kanserinde yeni tedavi seçeneklerinden kabazitaksel ve immunoterapotik ajan olan spilosel-T'den bahsedilecektir.

Spilosel-T (Provenge)

Bu bölümde kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisinde bir dendritik hücre aşısı olan Spilosel-T incelenecektir.

Rasyoneli: prostat kanseri hücreleri immunoterapinin hedefi olabilecek çok sayıda tümör ilişkili antijenleri eksprese etmektedir. Bu antijenler arasında prostatik asit fosfotaz (PAP), prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bulunmaktadır.

Prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok tümörde gözlenen in vivo kötü immun yanıt; yüzey antijenlerinin azalmış immünojenitesi veya immun cevabın körelmesi sonucu immun sistem tanınmasından kaçışa bağlanmaktadır. Effektör hücrelere antijen sunumundaki defekt engellemeye ve/veya hastanın kendi immun sisteminin cevap verme yeteneğini arttırmaya yönelik çeşitli yaklaşımlar denenmektedir.

Otolog dendritik hücreler, efektif in vivo T hücre aktivasyonu için prostat kanser antijenlerinin taşınmasında kullanılabilir. Lökoferez ile toplanabilen dendritik hücreler, antijen spesifik immun cevabı başlatan etkin antijen sunan hücrelerdir. Spilosel-T prostatik asit fosfataza (PAP) karşı immun cevabı indükleyen ve sağkalımı uzattığı gösterilmiş bir dendritik hücre aşısıdır. Spilosel-T periferik kan mononükleer hücrelerinden lökoferez ile elde edilmiştir (1). Bu hücrelerin ex-vivo olarak yeni rekombinant immünojen protein olan PA2024'e maruziyeti sonucunda, prostatik asit fosfatının insan

granulosit-coloni stimule edici faktör (GM-CSF) ile füzyonu meydana gelir. Orijinal toplamadan yaklaşık üç gün sonra bu aktive olmuş hücreler hastaya geri infüze edilir. Dendritik hücre infüzyonu iki hafta aralarla toplam üç defa tekrarlanır.

Faz 1-2 çalışmalara dayandırılan üç randomize çalışma yapılmıştır. İlk iki çalışmada progresyonsuz sağkalım (PFS) primer sonlanım noktası iken, tüm sağkalım (OS) sekonder sonlanım noktası olarak belirlenmiştir (1-2). Bu çalışmaları takiben primer sonlanım noktası OS olan daha geniş bir randomize çalışma düzenlenmiştir (3). Her üç çalışmada da hastalar 2:1 oranında Spilosel-T veya PA2024'e maruz bırakılmamış mononükleer hücrelerden oluşan plasebo aşısı randomize edilmişlerdir. Spilosel-T ya da plasebo 0. 2. Ve 4.haftalarda infüze edilmiştir.

Hasta popülasyonu tüm çalışmalarda kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli vakalardan oluşmuştur. Çalışmaya alınma kriterleri; radyolojik olarak kanıtlanmış metastaz varlığı, serum testosteron düzeyi<50ng/dl olması, sağkalım beklentisinin 3 ayın üzerinde olması ve ECOG performansının 0 ya da 1 olması olarak belirlenmiştir. 225 hastanın değerlendirildiği ilk iki çalışmanın kombine analizinde spilosel-T lehine istatistik olarak anlamlı olmayan progresyona kadar geçen sürede uzama sağlanmıştır. (11,1 ay vs 9,7 ay , p:0,11) (2). PFS artışı istatistik olarak anlamlı olmamasına rağmen OS plaseboya oranla spilosel-T kolunda anlamlı olarak daha uzun olarak saptanmıştır (medyan 23,2 ay vs 18,9 ay. HR:0,67).

2010 yılında NEJM'de yayınlanan Kantoff ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve OS'nin primer sonlanım noktası olarak belirlendiği Faz-3 IMPACT çalışmasına 512 hasta dahil edilmiştir (3). Medyan 34 aylık izlemde spilosel-T kolunda anlamlı sağkalım avantajı ortaya konmuştur (medyan 25,8 ay vs 21,7 ay. HR:0,78). Sağkalım farkının takip eden tedavi seçimleri ile açıklanamamaktadır. Faz-2 çalışmalarda olduğu gibi PFS'de anlamlı uzama sağlanamamış (14,6 hafta vs 14,4 hafta) ve serum PSA düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

IMPACT çalışmasındaki hastalarda yapılan immunolojik değerlendirmeler, spilosel-T'nin etkinliği hakkında ek kanıtlar sağlamıştır. PA2024 antijenine karşı antikor titreleri spilosel-T ile tedavi gören hastalarda anlamlı olarak daha fazladır (%66 vs %3). Aynı şekilde prostatik asit fosfataza(PAP) karşı elde edilen antikor titreleri de spilosel-T ile tedavi edilen grupta daha yüksek saptanmıştır (%29 vs %1,4). Önceden belirlenmiş

“Spilosel-T, kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda plaseboya göre sağkalım avantajı verdiği gösterilmiş ve aşısı olarak kullanılması onaylanan ilk ajandır.”

analizde, bu antijenlere antikor cevabı fazla olanlarda sağkalım anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Ayrıca PA2024 ve PAP'a T hücre proliferasyon cevapları da spilosel-T ile tedavi alan grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur(sırasıyla %73 vs %12 ve %27 vs %8). Bununla beraber T hücre cevabının gelişmesi ile anlamlı sağkalım avantajı arasında korelasyon gösterilememiştir.

Spilosel-T tedavisi genel olarak her üç randomize çalışmada da iyi tolere edilmiştir (4). Yan etkiler terapotik aşının infüzyonu ile ilişkili olup çoğu grade 1 ve 2 olmuş ve genellikle 1-2 gün içerisinde ortadan kalkmıştır. Üç çalışmanın yapılan kombine güvenlik analizi sonuçlarına göre 601 hasta spilosel-T tedavisi alırken 303 hasta plasebo almıştır. En sık gözlenen yan etkiler titreme, yorgunluk, ateş, bulantı ve baş ağrısı olara saptanmıştır (plasebo ile karşılaştırıldığında sırasıyla %53 vs %11, %41 vs %35, %31 vs %10, %21 vs %15, ve %18 vs %7). Serebrovasküler olay spilosel-T kolunda %3,5, plasebo kolunda %2,4 oranında gözlenmiştir.

Spilosel-T terapotik aşısı, asemptomatik ya da minimal semptomatik (ECOG 0-1) metastatik kastrasyona rezistan prostat kanseri hastaları için uygun bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavinin dissemine hastalık kanıtı olarak yalnızca artmış PSA seviyeleri olan kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalar ile visseral organ metastazı ile seyreden daha ileri evre hastalarda yararına dair kanıt bulunmamaktadır.

Spilosel-T sağkalımı anlamlı olarak uzatmasına rağmen, nadiren hastalık regresyonuna sebep olmakta ve radyolojik progresyonsuz sağkalım üzerine etki yapmamaktadır. Bunun da ötesinde serum PSA düzeyleri üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir. Bu durumun immunoterapinin gecikmiş etkilerine bağlı olup olmadığı ya da başka mekanizmaların etkisi bilinmemektedir.

Tedavi yanıtını göstermede objektif parametrelerin yokluğu, hastaların tedaviden fayda görüp görmediğini belirlemede ve

“Kabazitaksel dosetaksel sonrası progresyon gösteren hastalarda 2.hat tedavi seçeneği olarak kullanımda 2010 yılında FDA, 2013 yılında TC Sağlık Bakanlığı onayı almış olup, kastrasyona dirençli prostat kanserinde ikinci hatta sağkalım avantajı gösteren tek kemoterapötik ajandır.”

spilysel-T tedavisinin kesilerek başka tedaviye geçme kararını almada en büyük zorluğu oluşturmaktadır.

2013 yılında yayınlanan ve antijen spesifik hücresel ve humoral yanıtın sağkalımla ilişkisini araştıran çalışmada spilysel-T tedavisi sonrası antijen sunan hücre sayısının ve kümülatif aktivitesinin sağkalım ile korele olduğu gösterilmiştir (6). Spilysel-T, kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda plaseboya göre sağkalkalım avantajı gösterilmiş ve aşı olarak kullanılması onaylanan ilk ajandır.

Abiraterone, enzalutamide, taksanlar ve radyum-223 gibi kastrasyona dirençli prostat kanserinde sağkalım yararı göstermiş farklı ajanlar da mevcut olmakla beraber spilysel-T ile bu ajanları karşılaştıran klinik çalışma mevcut değildir.

Kabazitaksel (Jevtana)

Kabazitaksel semisentetik taksan türevi olup, yalnızca daha önce dosetaksel tedavisi almış kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında prednizon ile kombine olarak endikedir. Faz-3 TROPIC çalışmasında dosetaksel tedavisi sonrası progresyon gözlenmiş 755 kastrasyona dirençli prostat kanseri hastası prednizon 10mg ile kombine olarak kabazitaksel 25/mg/m² üç haftada bir intravenöz infüzyon veya mitoksantron 12mg/m² üç haftada bir intravenöz infüzyon kollarına randomize edilmiştir (7). Kabazitaksel kolunda mitoksantron koluna göre artmış anlamlı sağkalım yararı ortaya konmuştur (medyan sağkalım 15,1 ay vs 12,7 ay. HR:0,70). Progresyonsuz sağkalım da aynı şekilde anlamlı olarak kabazitaksel kolunda uzamıştır (2,8 ay vs 1,4 ay. HR:0,74). Alt grup analizinde dosetaksel ile daha fazla tedavi görmüş hastalarda (>900 mg/m²) daha az tedavi alanlara (<225 mg/m²) oranla sağkalım yararının daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Kabazitaksel rejimi mitoksantron rejimine göre anlamlı olarak daha toksiktir. Son kemoterapiden sonraki 30 gün içerisindeki potansiyel tedavi ile ilişkili ölüm oranı kabazitaksel kolunda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (%4,9 vs %2,4). Kabazitaksel kolunda grade-3/4 nötropeni oranı %84 iken febril nötropeni yüzdesi %8 olarak bildirilmiştir. Yine %47 hastada diyare gözlenmiş olup, %6 hastada grade 3 ve üzerinde şiddette diyare gözlenmiştir. Primer G-CSF profilaksisi, 65 yaş üstü hastalara, daha önce febril nötropeni öyküsü olanlara, yoğun radyoterapi almış

hastalara, performans statusu kötü hastalara, nutrisyonel durumu düşük hastalara ve ciddi komorbiditesi olanlara önerilmektedir.

Kabazitaksel dosetaksel sonrası progresyon gösteren hastalarda 2. hat tedavi seçeneği olarak kullanımda 2010 yılında FDA onayı almış olup, kastrasyona dirençli prostat kanserinde ikinci hatta sağkalım avantajı gösteren tek kemoterapötik ajandır.

Sonuç

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde son yıllarda öne çıkan iki önemli ajan spilysel-T ve kabazitaksel olmuştur. Her iki ajanda faz-3 çalışmalarda sağkalım avantajı göstererek rüştünü ispat etmiştir. Prostat kanserinin yavaş buyuyan bir tümör olması, immunoterapinin bu grup hastada uygulanmasının temel dayanağını oluşturmaktadır. Birçok immunolojik temelli tedavide olduğu gibi spilysel-T tedavisinde de objektif yanıt elde edilememesine karşın sağkalım oranlarında anlamlı yarar sağlanmıştır. Tedavi alan hastalarda progresyona kadar geçen süre ve PSA yanıtları arasında fark bulunmasa da bugün için median 4.1 ay sağkalım avantajı önemli bir sonuç olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık kabazitaksel ile hem radyolojik hem de PSA yanıt oranları da sağkalım ile birlikte artış göstermiştir. İkinci sıra tedavide kabazitaksel ile elde edilen olumlu sonuçlar birinci seçim tedavide dosetaksel ile kabazitakselin karşılaştırıldığı faz-3 çalışmanın planlanmasına sebep olmuştur.

Kaynaklar

1. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 2006; 24:3089.
2. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, 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; 115:3670.
3. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010; 363:411.
4. Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ, et al. Integrated safety data from 4 randomized, double-blind, controlled trials of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in patients with prostate cancer. J Urol 2011; 186:877.
5. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351:1502.
6. Sheikh NA, Petrylak D, Kantoff PW, et al. Sipuleucel-T immune parameters correlate with survival: an analysis of the randomized phase 3 clinical trials in men with castration-resistant prostate cancer. Cancer Immunol Immunother. 2013 Jan;62(1):137-47.
7. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376:1147.