

Metastatik prostat kanserinin tedavisinde hormonal tedavinin bugünü ve geleceği

Hormonal treatment of metastatic prostate cancer: Today and future

Dr. Hasan Soydan, Dr. Kadir Baykal

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT), metastatik prostat kanserinin standart tedavisidir. ADT, cerrahi veya medikal kastrasyon ve uygun, özenle seçilmiş hastalarda 150 mg bicalutamide monoterapisi şeklinde uygulanabilir. Hormonal tedavi, aralıklı, maksimal androjen blokajı şeklinde ve erken/geç olarak yapılabilir. ADT'e yanıt, belirli bir süre sonunda azalır ve nüks gelişir. Nüks gelişen hastalar kastrasyon dirençli olmakla beraber, ikincil hormonal manipülasyonlara yanıt verebilir. İkincil hormonal manipülasyonlar; antiandrojen çekilmesi, antiandrojenlerin değiştirilmesi, adrenolitiklerin tedaviye eklenmesi şeklindedir. Yeni geliştirilen ikinci kuşak antiandrojen MDV3100 ve testosteron sentezinde görevli CYP17 enzim inhibitörü abirateron asetat umut veren ilaçlardır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, hormonal tedavi, ikincil hormonal tedavi, abirateron asetat, MDV3100

İletişim (✉): kbaykal@superonline.com

ABSTRACT

Androgen deprivation therapy (ADT) is the standard treatment of metastatic prostate cancer. ADT, can be applied in the form of medical or surgical castration and in appropriate, carefully selected patients as bicalutamide monotherapy. Hormonal treatment can be done as intermittent, maximal androgen blockage and early/ late. Although patients who have recurrence are resistant to castration, they can respond to secondary hormonal manipulations. Secondary hormonal manipulations are antiandrogen withdrawal, change of antiandrogen, addition of adrenolytics. Newly developed second generation antiandrogen MDV3100 and CYP17 enzyme inhibitor abirateron acetate are promising drugs.

Key words: prostate cancer, hormonal treatment, secondary hormonal treatment, abirateron acetate, MDV3100

Huggins ve Hodges tarafından 1941'de, prostat kanserli hastalarda hormonal manipülasyonun tedavi edici etkisinin gösterilmesinin üzerinden yarım yüzyıldan fazla zaman geçmiştir (1). Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastaların tedavisinin temel taşıdır. Hastaların %90'ı, birincil androjen deprivasyon tedavi uygulamalarına yanıt verir (2).

Prostat kanserinde hormonal tedavi olarak, medikal (LHRH agonistleri, LHRH antagonistleri, östrojenler) veya cerrahi kastrasyon ve antiandrojen monoterapisi uygulanmaktadır. Hormonal tedavi, aralıklı, maksimal ADT olarak ve erken/geç şekilde yapılabilir.

Kastrasyon

LHRH agonistleri ve antagonistleri

LHRH agonistleri, 1971'te bulunmalarından beri etkilerinin geri dönüşürebilir olması, intermitten ADT'e uygun olmaları, orşiektominin

oluşturduğu fiziksel ve psikolojik olumsuzluklara sahip olmamaları, dietilstilbesterolden daha az kardiyotoksisiteye sahip olmaları ve de benzer onkolojik etkinliğe sahip olmaları nedeni ile hormonal tedavi için standart olmuştur (3-5). LHRH agonistlerinin bir dezavantajı tedavinin başlangıcındaki testosteron piki olup, bu pik semptomların geçici olarak alevlenmesiyle potansiyel olarak sağkalımı negatif olarak etkileyebilir (6,7). LHRH agonistlerinin kullanımındaki son yenilik, 6 ayda bir uygulanan 45 mg'lık depo formunun geliştirilmesidir. Bu form ile enjeksiyon aralığı uzatılarak, tedavide gecikme ve atlanma olasılığı ve de leuprolidin en sık yan etkisi olan uygulanma yerindeki yanma ve kızarıklığın görülme sıklığı azaltılır. ABD'de aylık 7,5 mg; 3 aylık 22,5 mg; 4 aylık 30 mg ve 6 aylık 45 mg'lık formülasyonların prostat kanserinde kullanımı onaylanmıştır. Avrupa'da ise daha düşük dozların, aylık 3,75 mg ve 3 aylık 11,25 mg, kullanımı onaylanmıştır. Klinik çalışmalarda 45 mg'lık formülasyonun benzer etkinlik ve yan etki profiline sahip olduğu bulunmuştur (8).

Agonistlerin aksine LHRH antagonistleri, FSH ve testosteron seviyelerinde yükselmeye neden olmaksızın hızlı bir düşüş sağlarlar. 2009

yılında FDA tarafından ileri evre prostat kanserlerinde kullanımı onaylanan degarelix (9,10) ile yapılan güncel bir faz III çalışmada, bir LHRH agonisti leuprolide asetat ile degarelix, ADT gereken 610 prostat kanserli erkek hastada 12 ay süre kullanılarak karşılaştırılmış ve degarelix'in 240 mg başlangıç ve 160 mg idame dozunda, leuprolid asetat ile benzer, fakat daha hızlı ve alevlenme olmaksızın testosteron düşüşü oluşturduğu görülmüştür (8,10). Ek olarak, PSA progresyonu ve prostat kanserine özgü ölüm, degarelix kullanılan ileri evreli ve tanı PSA'sı yüksek hastalarda daha az bulunmuştur (11). Ancak bu sonucu genele yaymak için yeterli veri yoktur. Diğer taraftan, degarelix kullanımı ile ilgili histamin ile ilişkili alerjik reaksiyonlar gözlenmemiştir. Sadece başlangıç dozunda uygulama yeri ile ilgili yan etkiler (kızarıklık) %40 gibi yüksek oranda bulunmuş ve bu oran idame tedavilerinde belirgin olarak azalmıştır (9).

Son zamanlarda yapılan bir derlemede, M1 hastaların %4-10'unda görülen klinik alevlenmenin, biyokimyasal ve asemptomatik radyolojik alevlenmeden ayrılması gerektiği belirtilmiştir (12). Dolayısı ile çoğu hastanın alevlenmeden korunmaya ihtiyacı yoktur. Ayrıca alevlenme konusunda yüksek veya düşük risk altındaki hastaları ayırmaya yönelik eşik değerleri veya değişkenler kesin değildir. Ancak hacimli hastalığı olan hastalar alevlenme riski altında olarak düşünülmeli ve alevlenmeden korunulmalıdır.

LHRH antagonistler ile elde edilen hızlı ve etkin kastrasyon, semptomatik (kemik metastazları, spinal kord basısına bağlı nörolojik semptomlar, subvezikal obstrüksiyon) metastatik hastalarda önemli bir rol oynar. LHRH antagonistlerinin diğer klinik durumlarda kullanımının, ek katkı sağlayıp sağlamadığı konusunda yeterli veri yoktur.

Diğer bir LHRH antagonisti, abarelix, histamin salınımına bağlı hızlı başlayan alerjik reaksiyonlar nedeni ile yaygın kullanıma girememiştir. Şu anda sadece Almanya'da piyasada bulunmaktadır (9).

Östrojenler

Östrojenlerin uzun zamandan beri prostat kanserine karşı etkili oldukları ve de cerrahi kastrasyona eşdeğer sonuçlara sahip olduğu bilinmektedir (13). Sentetik östrojen dietilstilbesterol (DES), LHRH'yı baskılayarak veya doğrudan hipofizi etkileyip LH salınımı azaltarak testosteron seviyesini düşürür. Ayrıca DES'in doğrudan sitotoksik etkileri vardır. Ciddi kardiyovasküler yan etkileri

nedeni ile prostat kanserinde standart tedavi olarak kullanılamamaktadır. Kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalar DES ile tedavi edildiklerinde, PSA'da %50'den fazla düşüş 4 ay süre ile hastaların %20-40'ında görülmüştür. Ancak DES kardiyak ve vasküler toksisitelere sahip olduğu için, beraberinde antikoagulan kullanımı önerilmektedir (14).

Antiandrojen monoterapisi

Goserelin ile karşılaştırıldığında, steroid antiandrojenlerin hormonal tedavi amacı ile tek başına kullanımı daha kötü sağkalım verilerine sahiptir. Nonsteroidal antiandrojenlerin ikisi; nilutamide ve flutamide, monoterapi olarak çelişkili sonuçlara sahiptir. Dolayısı ile monoterapi olarak hormonal tedavide yerleri yoktur.

Primer antiandrojen monoterapisi olarak, 150 mg bicalutamide 1435 lokal ileri M0 veya M1 prostat kanserli hastayı içeren iki büyük prospektif randomize, eş dizaynli çalışmada, medikal veya cerrahi kastrasyon ile karşılaştırılmıştır (15). M1 hastalarda, kastrasyon lehine genel sağkalım avantajı bulunmuştur (16). M0 hastalarda, genel sağkalım bakımından farklılık saptanmamıştır, fakat medyan sağkalım bicalutamide kolunda daha kısa bulunmuştur (69,9 aya karşılık 63,5 ay) (17). Sonuç olarak, bicalutamide monoterapisi lokal ileri veya özenle seçilmiş, iyi bilgilendirilmiş, düşük PSA'lı metastatik hastalarda bir seçenek olabilir. Ancak klinik faydaları marjinal kalmaktadır, bu yüzden standart tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir.

Maksimal androjen blokajı

En yeni derleme ve metaanalizlere bakıldığında, 5 yıllık bir takip döneminde, kastrasyona nonsteroidal antiandrojen eklenmesi ile yapılan maksimal androjen blokajı küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı (<%5) sağkalım kazancı sağlar (18,19). Bu avantajın klinik pratikte anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır. Ayrıca, maksimal androjen blokajı yapılan hastaların, bilişsel işlev, cinsellik, sıcak basması (termoregülasyon) konularındaki hayat kalitesi bozulmaları araştırılmalıdır (20).

Aralıklı androjen deprivasyonu (AAD)

Androjenlerin tedavi siklusları arasında normal seviyelerine gelmesiyle toleransın ve hayat kalitesinin daha iyi olduğu bir tedavi şeklidir (21). Bir klinik öncesi çalışmada,

kanser hücrelerinin androjen duyarlılığının süpresyon altında iken kaybolmaya başladığı bulunmuştur ve bu değişiklik tedavinin başlangıcından itibaren oluşmaktadır (22). Dolayısıyla değişiklik meydana gelmeden androjen deprivasyonunu durdurmak apoptotik potansiyeli tamir edebilir ve de hücrelerin hormona duyarlı kalmalarını sağlayabilir (23,24). Birçok faz 3 çalışmada, metastatik veya biyokimyasal olarak nüks etmiş hastalarda, maksimal androjen blokajı ile kıyaslandığında AAD'nin daha kötü sonuçlara sahip olmadığı gösterilmiştir. En geniş çalışmada, SouthWest Oncology Group (SWOG) 9346, D2 evre 1134 hasta, AAD ve maksimal androjen blokajı alacak şekilde randomize edilmişlerdir (25). AAD grubunda 7 aylık bir androjen deprivasyonunu takiben, hastalar aralıklı tedaviye alınmışlar ve elde edilen PSA değerlerine göre hastaların sağkalımlarının değişiklik gösterdiği bulunmuştur: <0,2 ng/ml; 75 ay, <4 ng/ml; 44 ay, >4 ng/ml; 13 ay. M1 (%40) veya N+(N1-3) hastalığı olan 478 hastanın AAD veya devamlı hormonal tedavi alacak şekilde randomize edildiği başka bir çalışmada, ortalama 50,5 aylık bir takip süreci sonunda, ortalama progressyonsuz sağkalımda farklılık olmadığı saptanmıştır (AAD grubunda 16,6 ay, MAB grubunda 11,5 ay) (26). Güney Avrupa Üroonkoloji grubunun ortalama 55 ay takipli, 766 hastalık çalışmasında sağkalım farkı olmadığı ancak AAD grubunun hayat kalitesi parametrelerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (27).

AAD'de tedavinin kesilme ve başlanma değerlerinin ampirik olduğu bilinmektedir (21,27). Yine de uygulama ile ilgili bazı noktalar çok açıktır (28):

1. AAD aralıklı kastrasyon yapılması temeli üzerine oturtulmuştur. Dolayısı ile kastrasyon yapan ilaçlar kullanılmalıdır.
2. İndüksiyon periodu 6-9 ay olmalıdır.
3. Tedavi, hastada bariz bir PSA cevabı olduğunda kesilmelidir; metastatik hastalarda PSA<4 ng/ml, nüks eden hastalarda <0,5 ng/ml.
4. Tedavi, klinik progresyon veya ampirik olarak belirlenmiş bir PSA üzerinde artış olduğunda (metastatik olmayanlarda 4 ng/ml, metastatik olanlarda 10-15 ng/ml) yeniden başlanmalıdır. Tedaviye indüksiyon periodunda olduğu gibi, ulaşılmak istenen PSA nadir seviyesine bağlı olarak, 6-9 ay devam edilmelidir.
5. Sınırları kesin olarak oluşturulmuş bir takip programı belirlenmelidir: 3 ayda bir klinik değerlendirme ve sürekli aynı laboratuarda yapılan PSA ölçümleri.

Sonuç olarak, AAD birçok klinik durumda hastalara bir seçenek olarak sunulmaktadır. Dolayısı ile deneysel bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.

Erken ya da geciktirilmiş tedavi

İleri evre prostat kanserli hastalarda hormonal tedaviye başlama zamanı hala tartışmalıdır. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 30891 çalışmasına göre, erken tedavi lokal ileri hastalığı olan asemptomatik hastalarda progresyonsuz sağkalıma pozitif katkı sağlamaktadır. Ancak hastalığa özgü sağkalımı ve hayat kalitesini değiştirmemektedir (29). Bu çalışmanın alt analizlerine bakıldığında, başlangıç PSA değeri >50 ng/ml ve PSA ikiye katlanma zamanı 12 aydan kısa olanların prostat kanserinden ölme riski yüksek olduğu için, bu hastalara hemen tedavi başlanmasının, progresif hastalığa doğru ilerlemeyi geciktirdiği veya önlediği görülmektedir (30). Ayrıca genel sağkalım, geç tedavi başlananlardan daha iyidir. Benzer bir yaklaşımla, EORTC 30846 çalışmasında lokal tedavi için uygun olmayan 235 lenf nodu pozitif hastada, erken ve geç tedavi karşılaştırılmıştır (31). 13,4 yıllık bir takip süresi sonunda, prostat kanserine özgü ölümler geciktirilmiş ve erken tedavi gruplarında %55,6'a ve %52,1 olup istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

PSA öncesi dönemde, ileri evre hastalarda yapılan erken ve geç tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, erken tedavinin progresyona bağlı komplikasyonlar ve hastalığın progresyonu bakımından daha iyi sonuçlara sahip olduğu, ancak kansere özgü sağkalımda düzelme olmadığı sonucuna varılmıştır (32-35). Genel sağkalımda ise küçük bir iyileşme elde edilmiştir, ancak %5,5'lik bu iyileşme 10 yıla kadar belirgin hale gelmemektedir (36).

Sistemik bir literatür taramasında ise asemptomatik ileri evre hastalarda hormonal tedaviye ne zaman başlanacağı konusunda kesin bir öneri yapılamayacağı hükmü verilmiştir (37).

Hormon tedavisi sonrasındaki nüksün tedavisi

ADT'ye cevap süresi sınırlıdır ve hastaların çoğu 2-3 yılda progresyon gösterir. Hormonal ablasyon tedavisi sonrasında oluşan nüksü tanımlamak için farklı terimler kullanılmıştır: hormon dirençli prostat kanseri, androjen bağımsız prostat kanseri, hormon

bağımsız prostat kanseri, kastrasyon dirençli prostat kanseri(38,39). Kastrasyon dirençli prostat kanseri ikincil hormonal manipülasyonlara cevap verirken, gerçek hormon dirençli prostat kanseri hiçbir hormonal girişime cevap vermez.

İkincil tedavi olarak, antiandrojen çekilmesi, antiandrojenlerin, östrojen bileşiklerinin, adrenolitik ajanların eklenmesi ve yeni girişimler yapılabilir (40,41). PSA progresyonuna rağmen, LHRH analogları ile androjen deprivasyon tedavisine devam edilmesi önerilir (42). İkincil tedavilerin çoğu progresyonsuz sağkalımı artırırken kansere spesifik ve genel sağkalımı arttırmazlar. Bununla beraber, ikincil endokrin manipülasyonlar, minimal metastazı olan ve PSA ikiye katlanma zamanı 1 yıldan uzun olan hastalarda kemoterapiye başlama zamanını geciktirmek amacıyla kullanılabilir. Yaygın metastazı olan ve PSA ikiye katlanma zamanı 6 ay'dan kısa olan hastalarda dosetaksel ile kemoterapi düşünülmelidir.

Güncel androjen deprivasyon stratejileri ile gonadal androjen üretiminin baskılandığında, 50 ng/dl serum testosteron seviyelerine ulaşılması, kastrasyon olarak kabul edilir. Ancak gonadal androjenlerin baskılanmasına rağmen, özellikle adrenal steroidlerin periferde dönüşümü ile düşük seviyelerde -kastrasyon öncesinin %10'u kadar androjen dolaşımında olabilir (43). Kastrasyon dirençli prostat kanserlerinde, androjen reseptör (AR) yolu hala işlevselliğini devam ettirmektedir (44). Kastrasyon dirençli prostat kanseri dokularında, CYP17'de dahil androjen biyosentezinde görevi olan enzimlerin genlerinde upregulasyon olduğu gösterilmiştir (44-47). Hastalarda AR amplifikasyonu olduğu gibi, androjen reseptörlerinde seçiciliğin kaybolmasına neden olan nokta mutasyonları da meydana gelir (48). AR amplifikasyonu hormon duyarlı hastalarda %1-2 iken, kastrasyona dirençli hastaların %20-30'unda rastlanmıştır (49). Ayrıca AR'ü antiandrojenlere afinitesini düşürerek inhibitör etkilerini azaltabilir (50). Medikal veya cerrahi kastrasyona rağmen progresyon olması prostat kanseri hücrelerinin düşük androjen seviyelerinde yaşayabildiğini ve çoğalabildiğini göstermektedir (51).

Ketokonazol, androjen sentezinde görevli sitokrom P450 enzimlerini nonspesifik olarak inhibe etmektedir. Bir çalışmada antiandrojen çekilmesi tek başına veya ketokonazol ve hidrokortizon kombinasyonu ile uygulanmış ve PSA cevabının (%27'e %11 p=0,00029) ve objektif cevapların (%20'ye %2, p=0,02) kombinasyon grubunda daha

iyi olduğu bulunmuştur (52). Ketokonazol kullanımı ile, adrenal androjenlerde erken bir düşüş olur. Ancak hastalık nüks ettiğinde taşiflaksiyi düşündüren rebound artış görülür. Ketokonazolun sitokrom P 450 inhibisyonu nedeni ile ciddi toksisiteleri ve birçok ilaç etkileşimi vardır.

Yeni hormonal ajanlar

MDV3100

Yeni bir antiandrojen olup, androjen reseptöründe herhangi bir agonist etki oluşturmaksızın, androjen reseptörüne selektif potent bir afinite gösterir (53). Bicalutamide ile karşılaştırıldığında androjen reseptörü için daha yüksek afiniteye sahiptir. Çokmerkezli bir faz I/II doz bulma çalışmasında, progresif, metastatik, kastrasyona dirençli %45'i daha önce ketokonazol, %54'ü kemoterapi almış 140 hastada, hastaların %56'sında PSA'da %50'den fazla azalma saptanmıştır. Yumuşak doku metastazlarında cevap %22 ve kemik lezyonlarında durağanlaşma %56 hastada görülmüştür (54). Yorgunluk tedavi ile ilişkili en sık görülen yan etki idi. Grade 3/4 yan etkiler özellikle 360 mg ve üzerinde görülmüştü. Doz azaltılması, yan etkilerde azalma sağlamış ve maksimum tolere edilen doz 240 mg olarak bulunmuştur. Etkinlik 150 mg'dan sonra platoya erişmiş, 150-240 mg arasında plato çizmiştir. PSA progresyonuna dek geçen ortanca zaman daha önce kemoterapi alanlarda 21 hafta, almayanlarda 41 hafta idi. Radyolojik progresyona dek geçen ortanca zaman kemoterapi alanlarda 29 hafta, tüm hastalarda ise 47 hafta idi. Halen MDV 3100, bir faz III çalışmada 160 mg/gün dozunda daha önce dosetaksel almış hastalarda kullanılmaktadır.

Bir diğer androjen reseptör inhibitörü **BMS-641988 olup**, prelinik çalışmalarda androjen reseptörüne bicalutamidden daha yüksek bağlanma afinitesi ve inhibisyonu göstermiştir. BMS-641988 ile yapılan iki faz 1 çalışması bitmiş olup sonuçları halen yayınlanmamıştır (55).

Abirateron asetat

Yüksek derecede potent, seçici, geri dönüşümsüz bir CYP17 inhibitörüdür. Sitokrom p450c17(CYP17) androjen biyosentezinde iki esansiyel reaksiyonu katalizler. Bu reaksiyonlar DHEA ve androstenedion sentezindeki anahtar reaksiyonlardır (56). Seçici olmayan CYP17 inhibitörlerinin (ketokonazol) aksine, mineralokortikoid sentezini bozmaz ve klinik olarak daha kolay tolere edilebilir.

Faz I çalışmalarda kabul edilebilir toksisite ile kastrasyon dirençli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (57). 42 kastrasyon dirençli hastaya, günlük 1000 mg abirateron asetat verildiğinde, PSA'da ≥ 30 , ≥ 50 , ≥ 90 azalma, sırasıyla hastaların %71,%67 ve %19'unda elde edilmiştir. Ayrıca ölçülebilen hastalığı olan 24 hastanın 9'unda RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre kısmi yanıt oluşmuştur. PSA progresyonuna kadar geçen zaman 225 gündür. Abirateron asetat tedavisindeyken progresyon olduğunda günlük 0,5 mg deksametazon verilmesi, daha önceden deksametazon alıp almadığına bakılmaksızın 39 hastanın %33'ünde progresyonu durdurmuştur. PSA progresyonu olana dek geçen zaman ortanca 151 gün olarak bulunmuştur (58,59). Başlangıç DHEA, DHEA-S, estradiol ve androstenedion seviyelerinin yüksek olanlarda, PSA cevabının daha yüksek idi. Mineralokortikoid artışına bağlı oluşan semptomlar, hipertansiyon, hipokalemi, ödem, mineralokortikoid antagonistleri veya düşük doz glukokortikoid ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (57).

Kastrasyon dirençli hastalarda kemoterapiyi takiben iki faz II çalışmada dosetaksel tedavisi sonrasında 1000 mg abirateron tedavisi kullanılmış ve PSA'da ≥ 30 , ≥ 50 , ≥ 90 azalma sırasıyla hastaların %68,%51,%15'inde görülmüştür (60,61). Hastaların %27'sinde RECIST kriterlerine göre ölçülebilir parsiyel cevap elde edilmiştir. Ortalama PSA progresyonuna kadar geçen zaman 169 gün olup, hastaların %25'i 48 hafta boyunca tedavije devam etmiştir (60). 5 hasta abirateron asetat tedavisine uzun bir süre (913, 886, 795, 726, 698 gün) devam etmiştir. Diğer bir faz II çalışmada dosetaksel almış 58 kastrasyon dirençli prostat kanserli hastaya 1000 mg

abirateron asetat ve günde 2 kez 5 mg prednizon verilerek sonuçları değerlendirilmiştir (61). Çalışmadaki hastaların %47'si daha önce ketokonazol ile tedavi edilmiştir. 12 haftada, tüm hastaların %36'sında, ketokonazol almışların %26'sında ve ketokonazol almamışların %45'inde PSA'da %50'den fazla düşüş gözlenmiştir. Ketokonazol almamışlarda PSA progresyonuna kadar geçen medyan süre 69 gün iken, daha önce ketokonazol almışlarda 99 gün olarak bulunmuştur. Dosetaksel sonrası kastrasyon dirençli prostat kanserinde abirateron asetat ile plasebonun karşılaştırıldığı faz III COU-AA-301 çalışmasında, 1195 hasta 2:1 şeklinde randomize edilmiş, 797 hasta abirateron asetat alırken, 398 hastaya plasebo verilmiştir. Hastalar ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) (0-1, 2), ağrı, daha önceki kemoterapi rejim sayısı (1,2) ve progresyon tipine (PSA, radyolojik) göre değerlendirilmiştir (62,63). Ortalama sağkalım abirateron asetat alan grupta 14,8 ay, plasebo alan grupta 10,9 ay($p < 0,0001$) olarak saptanmıştır. Bir veya iki kemoterapi rejimi alanlarda da sağkalım avantajı saptanmıştır. Aynı şekilde sağkalım avantajı ağrı, progresyon tipi, PS durumlarına göre de abirateron asetat alan grup lehine olarak bulunmuştur. Hastalardaki toksisiteler her iki grupta, sıvı retansiyonu (%30,5'e %22,3), hipokalemi (%17,1'e %8,4), hipertansiyon (%9,7'e %7,9), transaminaz anormallikleri (%10,4'e %8,1), kardiyak anormallikler(%13,3'e %10,4) şeklinde, abirateron asetat alan grupta hafif yüksek olarak bulunmuştur.

Diğer bir faz III çalışmada kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalarda abirateron asetat + prednizon kombinasyonu, plasebo+ prednizon kombinasyonu ile karşılaştırılmaktadır (64). İlerleyen zamanlarda daha önce

hormonal tedavi almamış hastalarda abirateron asetatın androjen deprivasyon tedavisi ile kombinasyonu gündeme gelebilir.

Kastrasyon dirençli prostat kanserinde, özellikle dosetaksel tedavisi sonrasında, mineralokortikoid artış semptomlarını düzeltmenin yanında, abirateron asetata kortikoidlerin eklenmesinin palyatif bir rolü de olabilir. Steroidlerin uygun dozunun bulunması ve etkinliğin ortaya konulması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer CYP17 inhibitörleri TAK-700 ve TOK-001 olup faz 1 ve faz 2 çalışmaları, ayrıca MDV-3100 gibi androjen reseptör translokasyon inhibitörü olan ARN-509'un, HSP90 inhibitörü IPI-493'ün faz 1-2 çalışmaları, androjen reseptör amino uç (terminal) bağlama bölgesi inhibitörü EPI-001'in prelinik çalışmaları devam etmektedir.

Bu ajanların faz 3 çalışmaları beklenmektedir. Halen klinik çalışmalarda kullanımları onaylanmamıştır (14,65).

Sonuç olarak, ADT ileri evre veya metastatik prostat kanserli hastaların standart tedavisi olup, medikal veya cerrahi kastrasyon ve 150 mg bicalutamide monoterapisi şeklinde uygulanabilir. Tedavi intermittan, maksimal androjen blokajı ve erken/geç olarak uygulanabilir. LHRH antogonistleri hacimli metastatik hastalığı olan hastalarda bir sorun olan alevlenmeden kaçınmak için bir seçenek olabilir. Hastalarda nüks geliştiğinde, antiandrojen çekilmesi, antiandrojen değiştirilmesi ve andrenolitiklerin eklenmesi şeklinde ikincil hormonal manipülasyonlar yapılabilir. Yeni bir antiandrojen olan MDV3100 ve testosteron sentezinde görevli enzim inhibitörü olan abirateron asetat umut veren yeni ilaçlardır.

Kaynaklar

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
- Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, et al. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006; 175(1): 27-34.
- Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril* 1971;22(11): 703-21.
- McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(2 suppl 1):3-74.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566-77.
- Chengalvala MV, Pelletier JC, Kopf GS. GnRH agonists and antagonists in cancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003;3(6):399-410.
- Morote J, Orsola A, Planas J, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178(4Pt1):1290-5.
- Sethi R, Sanfilippo N. Six-month depot formulation of leuprolide acetate in the treatment of prostate cancer. *Clinical Interv Aging* 2009;4: 259-67.
- Debruyne F, Bhat G, Garnick MB. Abarelix for injectable suspension: first-in-class gonadotropin-releasing hormone antagonist for prostate cancer. *Future Oncol* 2006;2(6):677-696.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-8.
- Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57(5):836-42.
- Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58(Suppl. 1): 5-9

13. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2010.
14. Molina A, Belldegrun A. novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: Inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. *J Urol* 2011; 185(3):787-794.
15. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, et al. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 2001;4(4):196-203.
16. Tyrrell CJ, Denis L, Newling D, et al. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer: an overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1998;33(1):39-53.
17. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. Randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-56.
18. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;57(4):727-32.
19. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115(15): 3376-8.
20. Cruz Guerra NA. Outcomes from the use of maximal androgen blockade in prostate cancer at health area with reference hospital type 2 (1st part). Quality of life: application of EORTC QLQ-C30 instrument. *Arch Esp Urol* 2009;62(6):431-57.
21. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57(1):49-59.
22. Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275-82.
23. Bhandari MS, Crook J, Hussain M. Should intermittent androgen deprivation be used in routine clinical practice? *J Clin Oncol* 2005;23(32):8212-8.
24. Gleave M, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):37-41.
25. Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-90.
26. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163-71.
27. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55(6):1269-77.
28. Boccon-Gibod L, Hammer P, Madersbacher S, et al. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(4):738-43.
29. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-76.
30. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53(5):941-9.
31. Schroeder FH, Kurth K-H, Fossa SD, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol* 2009;55(1):14-22.
32. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32(5):1126-30.
33. Jordan Jr WP, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977;70(12):1411-13.
34. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79(2):235-46.
35. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-8.
36. Nair B, Wilt T, MacDonald R, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003506.
37. Morgan SC, Dearnaley DP. Additional therapy for high-risk prostate cancer treated with surgery: what is the evidence? *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(7):939-51.
38. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(3):640-7.
39. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al., Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59.
40. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer and risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(1):10-5.
41. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, et al. Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. *Drugs* 2010;70(8):983-1000.
42. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456-66.
43. Puche C, Jose M, Cabero A et al: Expression and enzymatic activity of the P450c17 gene in human adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(2): 223-9.
44. 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.
45. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K et al: Increased expression of genes converting adrenal androgens. Androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66(5): 2815-25.
46. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R et al: Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68(11): 4447-54.
47. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol* 2009;10(10):981-91.
48. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E et al. Gene expression of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004; 164(1): 217-27.
49. Bubendorf L, et al. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughput fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer Res* 1999; 59(4):803-806.
50. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, et al. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res* 2008;68(13):5469-77.
51. Pienta KJ and Bradley D: Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(6): 1665-71.
52. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1025-33.
53. Tran C, Ouk SM, Clegg NJ et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928):787-90.
54. Scher HI, Beer TM, Higano CS et al: Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375(9724):1437-46.
55. Attar RM, Jure-Kunkel M, Balog A et al: Discovery of BMS-641988: a novel and potent inhibitor of androgen receptor signaling for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69(16): 6522-30.
56. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM et al: Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450 (17)alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50(5-6): 267-73.
57. Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the postdocetaxel space. *J Hematol Oncol* 2011;23(4):1188 article in press.
58. Attard G, Reid AH, Yap TA, 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.
59. Attard G, Reid AH, A'Hern R, 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.
60. Reid AH, Attard G, Danila DC, 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.

61. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1496–501.
62. De Bono J, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus low dose prednisone improves overall survival in patients with meta- static castration resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel based chemotherapy: results of COU-AA-301, a randomized double blind placebo-controlled phase III study [ab- stract LBA5]. Abstract presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 8–12, 2010; Milan, Italy.
63. Scher HI, Logothetis C, Molina A, et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pro- gressing after docetaxel-based chemotherapy. *Genitourinary Can- cers* (Symposium abstract 4). Genitourinary Cancer Symposium. Presented February 17, 2011; Orlando, Florida, USA.
64. Sonpavde G, Stenberg CN. Contemporary management of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2011;21:241-247.
65. Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, et al. The Role of Abiraterone Acetate in the Management of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *Eur Urol* 2011 (Article in press).