

# Prostat kanserinde hedefe yönelik tedavinin yeri

Dr. Ahmet Demirkazık, Dr. Güze Özal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

## ABSTRACT

In developed countries, prostate cancer is the most frequently diagnosed cancer and the second most common cause of death from cancer in men. Because of the widespread using of PSA test in screening program, most patients are diagnosed with low-risk clinically localized disease that can be treated effectively with surgery and radiotherapy. Nonetheless, about 15-20% of patients will be diagnosed with locally advanced or metastatic disease. Androgen deprivation therapy reduces tumor activity in about 80% of patients with advanced disease, but most tumors relapse within 2 years to an incurable hormone-resistant state. Currently, every 3-week docetaxel and daily prednisone is standard treatment option in hormone resistant prostate cancer (HRPC). The mean survival benefit in these therapy only measured 2 and 2.5 months. Median survival for HRPC patients treated with docetaxel is now approximately 18-20 months. After progression on docetaxel, HRPC patients have a very poor prognosis, with median survival of approximately 6-10 months. Current treatment options for HRPC remain unsatisfactory and better management options are required. Understanding the signaling pathways involved in prostate carcinogenesis has lead to the development of a number of potential targeted new drugs such as antiangiogenic agents, specific inhibitors of key signalling molecules. This article reviews signaling pathways involved in prostate carcinogenesis and targeted therapy in HRPC.

## ÖZET

Prostat kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserdir. Ayrıca erkeklerde kansere bağlı mortalitede ikinci sırada yer almaktadır. PSA'nın yaygın bir şekilde tarama testi olarak kullanılmasıyla birlikte düşük riskli, cerrahi ve radyoterapi ile kolayca tedavi edilen lokalize hastalık tanısı konma sıklığı artmıştır. Yine de hastaların yaklaşık %15-20'si tanıda lokal ileri veya metastatik evrededir. Bu hastaların yaklaşık %80'inde, androjen baskılayıcı tedavi tümörün aktivitesini azaltsa da, bu tümörlerin çoğu 2 yıl içerisinde nüks eder ve hormon dirençli prostat kanserine dönüşür. Hormon dirençli prostat kanserinde (HRPC) günümüzdeki standart tedavi, günlük kortikosteroid ile birlikte 3 haftada bir uygulanan dosetaksel'dir. Bu tedavi seçeneği, ortalama 2-2,5 ay kadar bir sağkalım avantajı sağlamıştır. Bu hastalarda dosetaksel bazlı tedavi ile ortalama sağkalım 18-20 aydır. Dosetaksel tedavisi sonrası progresse olan hastalarda prognoz oldukça kötüdür, ortalama sağkalım yaklaşık 6-10 aydır. HRPC'li hastalarda günümüzdeki tedavi seçenekleri yetersiz kalmaktadır ve daha iyi tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Prostat karsinogenesinde önemli olan sinyal iletim yollarının daha iyi anlaşılmasıyla potansiyel olarak etkili hedefe yönelik birçok yeni ilaç; antiangiyojenik ajanlar, sinyal iletiminde görev alan birçok molekülün spesifik inhibitörleri araştırılmaktadır. Bu derlemede prostat karsinogenesinde önemli sinyal iletim yolları ve HRPC'de bu yolları hedefleyen yeni ajanlar anlatılacaktır.

**P**rostat kanseri, Avrupa ve Amerika'da en sık tanı konulan kanserdir ve erkeklerde kansere bağlı mortalitede ikinci sırada yer almaktadır. Tanıda hastaların yaklaşık %20'si lokal ileri veya metastatik evrededir. Metastatik prostat kanserinde cerrahi kastrasyon veya LHRH ile sağlanan tıbbi kastrasyonla yapılan androjen yoksunlaştırıcı tedavi standart hale gelmiştir. Ancak bu hastaların yaklaşık %80'inde ortalama 2 yıl içerisinde nüks veya progresyon gelişecektir. Androjen seviyelerinin etkili bir şekilde düşürülmesine rağmen, hastalıkta progresyon gelişmesi durumunda hormon dirençli veya kastrasyon dirençli prostat kanserinden söz edilmektedir. HRPC'li hastalarda uygulanacak tedavi kemoterapidir. Bu hastalarda önceleri uygulanan mitoksantron bazlı kemoterapiler sağkalım faydası göstermeden sadece palyatif amaçlı kullanılmaktaydı. 2004 yılında HRPC'li hastalarda dosetaksel bazlı kemoterapilerin kullanılması 2-2,5 ay kadar bir sağkalım faydası sağlamıştır ve bu tedavi ile ortalama sağkalım 18-20 ay civarındadır

(1). Dosetaksel sonrası hastalığı ilerleyen HRPC'li hastalarda prognoz oldukça kötüdür ve ortalama sağkalım 6-10 aydır. Bu hastalarda uygulanacak tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve yeni ilaçlara ihtiyaç vardır. Son yıllarda moleküler onkolojideki ilerlemelerle prostat karsinogenesi daha iyi anlaşılır hale gelmiştir. Bu karsinogenizde önemli rol oynayan sinyal iletim yolları ve molekülleri hedef alan ilaçlar (hedefe yönelik ilaçlar) günümüzde prostat kanserinde araştırma aşamasındadır.

## Karsinogenez

Normal hücrelerde çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünde görev alan sinyal iletim yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan onkojenik mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır. Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Böylece, onkojenik sin-

*“Hücre içinde sinyal ileten yolakların birçoğunun prostat karsinogenezinde önemli rol oynadığı bulunmuştur.”*

yal iletimi tümör gelişimi ile birlikte invazyon/metastaz sürecinde önemli rol oynar. Protein kinazlar sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonu/aktivasyonunu sağlarlar. Protein kinazlar membran yerleşimli ve sitoplazmik yerleşimli olarak iki ana gruba ayrılırlar. Membranda yerleşim gösteren protein kinazlar reseptör tirozin kinazlar (RTK) olarak adlandırılırlar. RTK'lar sitoplazmik kısmalarında aktivasyondan sorumlu bir bölge (tirozin kinaz bölgesi) içerirler. Bu reseptörler büyüme faktörleri ile bağlandıktan sonra aktif hale geçerler ve sitoplazmadaki hedef proteinleri ile etkileşerek sinyal iletimini gerçekleştirirler. Fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özellik taşır ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulur. Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur. Sitoplazmik protein kinazlar arasında ise Src, Abl, fokal adhezyon kinazı (FAK), janus family kinase (JAK) proteinleri yer almaktadır. Membran tirozin kinazları ile aynı şekilde sitoplazmik tirozin kinazların sürekli ve kontrolsüz aktivasyonu ve onkojenik sinyal iletimi transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiogenez gibi malign özellikleri hızlandırır. Protein kinazlar, genomik rearanjmanlar [örn, Philadelphia kromozomu, t(9;22) (bcr-abl)], protein kinazların devamlı aktivasyonuna yol açan mutasyonlar (örn, c-kit kinaz aktivitesi, gastrointestinal stromal tümörlerde imatinib c-kit aktivasyonunu baskılar) ve protein kinazların aşırı sentezlenmesi (örn, Akciğer kanserinde EGFR ve meme kanserinde HER2'nin aşırı sentezlenmesi) aracılığıyla onkojenik transformasyona yol açabilirler (2,3).

*“Prostat karsinogenezindeki anormal sinyal iletiminin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen, günümüzde araştırılan ajanların hiçbiri prostat kanserinde rutin kullanım için etki gösterememiştir.”*

Prostat epitel hücrelerinin normal diferansiyasyondan malign duruma ilerlemesi, protoonkogenlerin aktivasyonuna ek olarak tümör supresör genlerin kaybı ile sonuçlanan birtakım mutasyon ve delesyonların kombinasyonu meydana gelmektedir. Hücre içinde sinyal ileten yolakların birçoğunun prostat karsinogenezinde önemli rol oynadığı bulunmuştur.

Prostat kanserinde önemli rol oynayan moleküler sinyal ileten yolaklar, androjen reseptörü (AR), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), endotelin A reseptörü (ETaR), fosfotidilinozitol-3-OH kinaz (PI3K), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve insülin büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1 R)'dür. Özellikle PI3K/Akt/mTOR yolu prostat kanserinin gelişimi ve progresyonunda önemli bir role sahiptir. Bu yolak sıklıkla prostat kanser hücrelerinde tümör supresör protein olan PTEN ekspresyonunun azalması aracılığıyla aktive olur. PTEN, PI3K/Akt yolunu inhibe ederek negatif düzenleyici rol oynar. Ayrıca bazı reseptörler, VEGFR, IGF1 R gibi bu yolu aktive edebilir. AR'nın da, PI3K/Akt/mTOR yolu ile önemli derecede moleküler etkileşimi olduğu gösterilmiştir (2,4).

### **Hedefe yönelik tedavide genel bilgiler**

Günümüze kadar kanserde hedefe yönelik tedavide RTK sinyalinin inhibisyonu en sık başarının sağlandığı alan olmuştur. RTK sinyalini inhibe etmek için 2 farklı sınıf bileşik kullanılır. Birincisi küçük molekül ağırlıklı ajanlarla tirozin kinaz inhibisyonu (TKİ) ve diğeri monoklonal antikorlardır (mAb). RTK sinyali iki şekilde de inhibe edilmesine rağmen, aktive olmuş sinyal iletimini devam ettiren farklı hedef epitoplara ve aktivasyon mekanizmaları da vardır. TKİ'leri, reseptörün katalitik parçasındaki ATP bağlayıcı alana yarışmalı olarak bağlanır ve hem otofosforilasyonu hem de hücre içi sinyal iletimini inhibe ederler. Bu ajanlar plazma membranları arasında yer değiştirebilir ve hücre yüzey reseptörlerinin sitoplazmik parçaları ve hücre içi sinyal molekülleri ile etkileşebilirler. mAb'lar ise sadece hücre yüzeyinde eksprese veya sekrete edilen moleküller üzerinden etki gösterebilirler. Hücre membranı içinden geçme yetenekleri yoktur (5).

### **Prostat kanserinde hücre içi sinyal iletimi ve hedefe yönelik tedavi**

Prostat karsinogenezindeki anormal sinyal iletiminin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen, günümüzde araştırılan ajanların

hiçbiri prostat kanserinde rutin kullanım için etki gösterememiştir.

### **VEGF ve anjiogenez inhibitörleri**

VEGF ekspresyonunun artışı ve anjiogenez prostat kanserinin büyümesi ve progresyonunda kritik öneme sahiptir. VEGF'in, VEGFR'a bağlanması, vasküler endotel hücrelerindeki PI3K/Akt/mTOR ve MAPK yolaklarını içeren hücre içi sinyal iletim yolunu aktive ederek endotel hücrelerinin kontrolsüz yaşamasını ve neovaskülarizasyonu artırır. Ayrıca VEGF, tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan VEGFR'ı da direkt olarak uyularak tümör büyümesini ve kontrolsüz yaşamasını sağlar. Metastatik prostat kanserinde plazma VEGF seviyelerinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Plazma VEGF seviyeleri yüksek olanlarda prognoz daha kötüdür (6). Bu bilgiler ışığında anjiogenez inhibisyonu prostat kanserinin tedavi stratejisinde hedef olmuştur. Yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda anjiogenezin inhibisyonunun prostat kanserinin büyümesi ve metastaz yapmasını önleyebileceği gösterilmiştir.

Bevasizumab, VEGF'e karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Tek ajan olarak kullanıldığında etkinliği düşük olmasına rağmen, kemoterapi ile kombine olarak kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir. CALGB (cancer and leukemia group B) grubunun yaptığı bir faz II çalışmada HRPC'nin birinci basamak tedavisinde dosetaksel bazlı standart tedaviye bevasizumab eklenmesi araştırılmıştır. Dosetaksel/estramustinin 3 haftada bir 15mg/kg bevasizumab ile kombinasyonu, hastaların %79'unda >%50'den fazla PSA azalması, hastaların %42'sinde (14/33) ölçülebilir hastalıkta parsiyel yanıt elde edilmiştir. Median progresyona kadar geçen süre 10 ay ve median tüm sağkalım ise 21 ay bulunmuştur (7). Başka bir küçük faz II çalışmada, daha önce dosetaksel ile tedavi edilmiş olan HRPC'li 20 hastada 3 haftada bir bevasizumab (10mg/kg) ve dosetaksel (60mg/m<sup>2</sup>) kombinasyonu araştırılmıştır. Hastaların %55'inde (11/20) >%50'den fazla PSA azalması ve %37,5'inde objektif yanıt elde edilmiştir. Median sağkalımı 9 ay bulunmuştur (8). Bu çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlarla randomize, plasebo kontrollü faz III bir çalışma (CALGB 90401) düzenlenmiştir. Bu çalışmada dosetaksel/prednizon ile bevasizumab (15mg/kg) kombinasyonunun sağkalımı artırıp artırmadığı araştırılmıştır. Çalışma tamamlanmış ve sonuçları beklenmektedir (9). Bevasizumab ile talidomid kombinasyonu ile sağlanan iki yönlü antianjiogenez etki de prostat kanserinde araştırılmış-

tır. Talidomid/lenalidomid, immünmodülatör ve antitümöral etkiye sahip oral ajanlardır. Antitümöral etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, PDGF reseptör yolağını etkileyerek anjiogenezi inhibe ettiği düşünülmektedir. Ayrıca prelinik çalışmalarda dolaşımdaki endotel hücrelerinde apoptozu indüklediği de gösterilmiştir (10,11,12). NCI (National Cancer Institute), standart tedavi dosetaksel bevasizumab ve talidomidin eklendiği bir protokol oluşturmuştur. Bu çalışmada daha önce kemo-terapi almamış 60 HRPC'li hastaya bevasizumab 15mg/kg, docetaksel 75mg/m<sup>2</sup>, talidomid 200mg/gün/sürekli, prednol 10mg/gün/sürekli 3 haftada bir venöz tromboemboli profilaksisi ile beraber uygulanmıştır. Hastaların %90'unda >%50'den fazla PSA azalması, ölçülebilir hastalığı olan 32 hastanın 2'sinde tam remisyon, 18'inde parsiyel remisyon elde edilmiştir. Objektif yanıt oranı %62,5, median progresyonsuz sağkalım 18,3 ay ve median sağkalım 28,2 ay bulunmuştur (13). Talidomid ile yapılan diğer faz II çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (14,15,16).

Aflibercept, VEGFR-1'in 2 numaralı parçası ve VEGFR-2'nin 3 numaralı parçası ile IgG1'in Fc parçasına karşı geliştirilmiş olan bir füzyon proteinidir. Günümüzde metastatik HRPC'de dosetaksel prednisone tedavisine aflibercept eklenmesinin yararını araştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma devam etmektedir (17).

Sunitinib, hücre içi non selektif VEGFR inhibitörü ve ayrıca PDGFR ve c-kit'i hedef alan oral etkili bir multitarget TKI'dir. Bu reseptörler aracılığıyla ilerleyen hücre içi sinyal iletimini engelleyerek antitümöral etki gösterirler. Yapılan prelinik çalışmalarda, HRPC'de tek başına veya dose-taksel ile kombine olarak etkili olduğu görülmüştür. Faz II çalışmalarda HRPC'nin birinci ve ikinci basamak tedavisinde sunitinib monoterapisinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda PSA yanıt oranları düşük olmasına rağmen, radyolojik cevap elde edilmiştir (18,19). Otuz altı hastanın dahil edildiği çalışmada HRPC'nin ikinci basamak tedavisinde monoterapi olarak sunitinib ile >%50'den fazla PSA azalması hastaların %12,1'inde, >%30'dan fazla azalma %21,2'sinde görülmüştür. Hastaların %11,1'inde parsiyel yanıt elde edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım 19,4 hafta bulunmuştur (19). Sunitinibin, dosetaksel ve prednizon ile kombine edildiği faz II çalışmanın sonuçları ASCO 2009'da bildirilmiştir. Bu çalışmada HRPC'li hastalar birinci basamak tedavide 14 gün süreyle 37,5 mg sunitinib, 75mg/m<sup>2</sup> dosetaksel ve

10mg/gün prednizon almışlardır. 55 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 36 hasta tedaviyi bırakmıştır (16 hasta progresyon, 13 hasta ilaç yan etkisi nedeniyle). En sık görülen grade 3-4 yan etkiler nötropeni (%75), febril nötropeni (%15) ve halsizliktir (%15). Hastaların %39'unda parsiyel yanıt ve %56'sında PSA azalması elde edilmiştir. Progresyona kadar geçen süre median 42 haftadır (20).

Sorafenib, (hücre içi non selektif VEGFR inhibitörüdür) RTK sinyalini (VEGFR, PDGFR, c-kit, b-RAF) bloke eder ve MAPK aracılı yolağı inhibe ederek anti-anjiogenik, anti-proliferatif ve pro apoptotik etkiler ile tümör büyümesini önler. Sorafenib ile yapılan bir faz II çalışmada 21'i dosetaksel sonrası hastalığı ilerleyen 24 hastada monoterapi olarak etkinlik araştırılmıştır. Bir hastada parsiyel yanıt ve 10 hastada stabil hastalık elde edilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım 3,7 ay ve median sağkalım 18 ay bulunmuştur (21). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda karşılaşılan önemli bir sonuç radyolojik olarak elde edilen yanıtın PSA yanıtı ile uyumsuz olmasıdır. PSA'da yanıt elde edilemese de radyolojik olarak yanıt sağlanan hastalar olmuştur. Hatta PSA progresyonu olan hastalar arasında ilaç kesildikten sonra PSA'da gerileme görülen hastalar olmuştur. Bu da Sorafenibin tümör büyümesinden bağımsız olarak PSA seviyelerinde artışa neden olabileceğini göstermiştir (22).

Cediranib, pazopanib, vandetanib gibi yeni geliştirilen TKI'leri ile yapılan çalışmalar devam etmektedir (12).

### PI3K/Akt/mTOR yolağı ve inhibitörleri

PI3K/Akt/mTOR yolağı prostat karsinogenezinde önemli hücrel olayları düzenlemektedir. Prostat kanserinde bu yolağın aktivasyonunun daha ileri evre, daha kötü prognoz ve daha yüksek gleason skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fosforilenmiş Akt'in immünboyama ile prostat kanser dokusunda fazla saptanması biokimyasal nüksü tahmin ettirebileceği de belirlenmiştir (5,23). Bu yolak VEGFR ve IGF-1 tarafından da aktive edilebilmektedir. Ayrıca AR ve bu yolak arasında da etkileşim vardır. PI3K ve Akt'i inhibe eden küçük molekül ağırlıklı ajanlar (wortmannin, LY24002) invitro çalışmalarda prostat kanser hücrelerinde antitümöral etkiye sahiptir. Bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. mTOR, hücre büyümesini regüle eden bir serin/treonin kinazdır. Tümörögenizden sorumludur. Günümüzde 3 adet mTOR inhibitörü geliştiril-

miştir. Bunlar Temsirolimus, Everolimus ve Deforolimus'dur. Bu ajanlar prostat kanserinde invitro ve invivo antitümöral etkiye sahiptirlerdir (5,24). HRPC'de temsirolimusun etkinliğini araştıran faz II çalışma yakın zamanda tamamlanmıştır ve sonuçları beklenmektedir.

### SFR (Src ailesi kinazları) ve inhibitörleri

SFK'lar tümör adhezyonu, motilitesi, invazyonu ve anjiogenezinden sorumlu olan reseptör olmayan protein tirozin kinaz grubudur. SFK üyeleri olan src ve lyn prostat kanseri örneklerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Src sinyali prostat kanseri hücrelerinde androjenin indüklediği proliferasyondan sorumludur. Ayrıca androjen-den bağımsız büyümeye geçişten de sorumlu oldukları düşünülmektedir (5). Dasatinib, src/abl inhibitörüdür ve aynı zamanda HRPC'li hastalarda kemik rezorbsiyon belirteçlerinde de azalmaya neden olmaktadır. HRPC'li hastaların birinci basamak tedavisinde dosetaksel ile kombine olarak dasatinibin etkisini araştıran faz II çalışmada, PSA yanıtı %41 (13/32) ve objektif tümör yanıtı ise % 57 (12/21) olarak bulunmuştur (25). Dosetaksel ve prednizon ile kombine olarak dasatinibin kullanıldığı plasebo kontrollü faz III çalışma ve HRPC'de ikinci basamak tedavi olarak dasatinibin araştırıldığı bir faz II çalışma günümüzde devam etmektedir (26,27).

### ERB reseptör ailesi ve inhibitörleri

ERB ailesi, EGFR (ErbB1), Her2 (ErbB2), Her3 (ErbB3) ve Her4 (ErbB4)'den oluşur. Hem EGFR hem de Her2, MAPK ve PI3K/Akt yolağını aktive ederek normal ve kanser hücrelerinde hücre büyümesi farklılaşması ve motilitesinde kritik öneme sahiptir. EGFR prostat kanserinde yüksek oranda eksprese edilir. Bu hastalarda metastaz daha sık görülür. Kötü prognozla ilişkilidir. Ayrıca androjen duyarlı hastalıktan, androjen dirençli hastalığa geçişte de rol oynar (5,28).

Trastuzumab, Her2'ye karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Prostat kanserinde Her2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonuna az rastlanır ve bunun klinik sonuçlara etkisi net değildir. HRPC'de trastuzumab ile yapılan faz II çalışmalarda (-) sonuçlar elde edilmiştir (29,30).

Her2/Her3 dimerizasyonunun ve aktivasyonunun, androjenin olmadığı mikroçevrede AR aracılı sinyal iletimini stimüle ettiği gösterilmiştir (31). Her2 dimerizasyon sinyalini hedef alan ilaçlar pertuzumab ve lapatinib'dir. Pertuzumab, Her2 dimerizasyonu ile birlikte Her1, Her3 ve

Her4'ü de inhibe eden monoklonal bir antikordur. Maalesef HRPC'de pertuzumab ile yapılan faz II çalışmalarda da olumlu sonuçlar elde edilememiştir (32). Lapatinib, EGFR/Her2'ı inhibe eden iki yönlü bir TKİ'dir. Erken evre, nüks ve metastatik prostat kanserli hastalarda lapatinib ile yapılan faz II çalışmada antitümöral etki saptanamamıştır (33).

Erlotinib, gefitinib, EGFR'ı inhibe eden TKİ'leridir. HRPC'li hastalarda yapılan faz II çalışmada doksetel monoterapisine erlotinib eklenmesi ek antitümöral etki göstermemiştir (34). Benzer şekilde gefitinib ile yapılan çalışmalarda da antitümöral etki açısından pozitif bir sonuç elde edilememiştir (35).

Cetuximab, panitumumab EGFR'a karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Reseptöre ligand bağlanması, reseptörün dimerizasyonu, hücre büyümesi ve transformasyonu, invazyon ve anjiogenezle

ilişkili EGFR aracılı sinyal iletimini inhibe ederler. HRPC'de tek ajan panitumumab ile yapılan faz II çalışmalarda PSA veya tümör yanıtı elde edilememiştir. Benzer şekilde, cetuximab ile yapılan çalışmalarda da sınırlı bir cevap görülmüştür. Daha önce tedavi almış HRPC'li hastalarda cetuximab ve doksorubisin kombinasyonu ile sadece 1 hastada parsiyel yanıt görülmüştür (5,30,36).

Metastatik prostat kanserli hastaların büyük çoğunluğunda kemik metastazı gelişir ve hastalığa bağlı semptomların büyük kısmı kemik metastazlarına bağlıdır. Bu nedenle prostat kanserinin tedavisinde kemik önemli bir hedefdir. Denosumab, kemik metastazlarının tedavisi için geliştirilmiş bir nükleer faktör  $\beta$  (RANKL) ligand inhibitörüdür. RANKL, kemik metabolizmasının regülasyonundan sorumludur ve prostat kanserinde kemik metastazları ile ilişkili

osteoblastlarda yüksek oranda bulunur. Denosumabın solid tümörlerde zoledronik asite benzer şekilde iskelet sistemine ait komplikasyonları geciktirdiği ve azalttığı gösterilmiştir (2,37). Günümüzde HRPC'li kemik metastazı olan hastalarda iskelet sistemine ait ilk komplikasyonun başlama zamanına dayanarak zoledronik asit ve denosumabı karşılaştıran faz III randomize bir çalışma devam etmektedir (2, 38). Özetle; HRPC'de günümüzdeki tedavi yaklaşımları yetersiz kalmaktadır ve daha iyi tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Prostat karsinogenezinde rol oynayan sinyal iletim yollarının daha iyi anlaşılmasıyla birçok hedefe yönelik ilaç araştırma aşamasındadır. Günümüze kadar hedefe yönelik ilaçların hiçbiri rutin kullanım için yeterli etkinlik gösterememiştir. Ümit veren bu ilaçlarla yapılan araştırmalar halen devam etmektedir ve her geçen gün yenileri eklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med.* 2004;351:1502-12.
2. Fizazi K, Sternberg CN, Fitzpatrick JM, Watson RW, Tabesh M. Role of targeted therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2010;105:748-67.
3. Doğan LA, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:34-42.
4. Macfarlane RJ, Chi KN. Nover targeted therapies for prostate cancer. *Urol Clin N Am.* 2010;37:105-19.
5. Ramsay AK, Leung HY. Signalling pathways in prostate carcinogenesis: potentials for molecular targeted therapy. *Clin Sci.* 2009;117:209-28.
6. George DJ, Halabi S, Shepard TF et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1932-6.
7. Picus J, Halabi S, Rini B et al. The use of bevasizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer (HRPC): Initial results of CALBG 9006. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:393(abstract 1578).
8. Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD et al. Combination of bevasizumab and docetaxel in docetaxel pretreated hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Eur Urol.* 2008;54:1089-94.
9. Phase III randomized study of docetaxel and prednisone with versus without bevasizumab in patients with hormone refractory metastatic adenocarcinoma of prostate. (cited 2009/9/2009). Available from: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/CALGB-90401>.
10. Ng SS, MacPherson GR, Gutschow M, et al. Antitumor effects of thalidomide analogs in human prostate cancer xenografts implanted in immunodeficient mice. *Clin Cancer Res.* 2004; 10:4192-7.
11. Li H, Raia V, Bertolini F, et al. Circulating endothelial cells as a therapeutic marker for thalidomide in combined therapy with chemotherapy drugs in a human prostate cancer model. *BJU Int.* 2008; 101:884-8.
12. Kluetz PG, Figg WD, Dahut WL. Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11:233-47.
13. Ning YM, Gulley JL, Arlen PM, Stein A. A phase II trial of thalidomide bevasizumab and docetaxel in patients with metastatic castration refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2070-6.
14. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2532-9.
15. Figg WD, Li H, Sissung T et al. Preclinical and clinical evaluation of estramustine, docetaxel and thalidomide combination in androgen independent prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99:1047-55.
16. Mathew P, Logothetis CJ, Dieringer PY, et al. Thalidomide/estramustine/paclitaxel in metastatic androgen independent prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2006;5:144-9.
17. National Institutes of Health. Aflibercept in combination with docetaxel in metastatic androgen independent prostate cancer (VENICE). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00519285>. Accessed December 2009.
18. Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK et al. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20:913-20.
19. Sonpavde G, Perman PO, Bernold D, et al. Sunitinib malate for castration resistant metastatic prostate cancer following docetaxel based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010; 21:319-24.
20. Zurita A, Liu G, Hutson T et al. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: abstract #5166.
21. Aragon-Ching JB, Jain L, Gulley JL et al. Final analysis of a phase II trial using sorafenib for metastatic hormone refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103:1636-40.
22. Calloca G, Checcaglini F, Venturino A. About sorafenib in castration resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:1812-3.
23. Ayala G, Thompson T, Yang G, Frolov A, Li R, Scardino P, Ohori M, Wheeler T and Harper W. High levels of phosphorylated form of Akt-1 in prostate cancer and non-neoplastic prostate tissues are strong predictors of biochemical recurrence. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6572-78.
24. Zhang W, Zhu J, Efferson JL et al. Inhibition of tumor growth progression by antiandrogens and mTOR inhibitor in PTEN deficient mice model of prostate cancer. *Cancer Res.* 2009;69:7466-72.
25. Araujo A, Armstrong AJ, Braud EL et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration resistant progressive prostate cancer: a phase I/II study (CA 180086). *J Clin Oncol.* 2009;27:249s [abstract 5061]
26. National Institutes of Health. A randomized double blind phase III trial comparing docetaxel combined with dasatinib to docetaxel combined with placebo in castration resistant prostate cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744497>. Accessed December 2009.
27. National Institutes of Health. BMS CA 180-097. A phase II trial of dasatinib (Sprycel) in subjects with hormone refractory prostate cancer, previously treated with chemotherapy. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00570700>. Accessed December 2009.

28. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP et al. Expression of epidermal growth factor reseptor correlates with disease relapse and progression to androgen independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3438-44.
29. Lara Jr PN, Chee KG, Longmate J et al. Trastuzumab plus docetaxel in Her2/neu pozitive prostate carcinoma: final results from the California Cancer Consortium Screening anf phase II trial. *Cancer.* 2004;100:2125-31.
30. Jakobovits A. Monoclonal antibody therapy for prostate cancer. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;181:237-56.
31. Mellinghoff IK, Vivanco I, Kwon A et al. Her2/neu kinase dependent modulation of androgen receptor function through effects on DNA binding and stability. *Cancer Cell.* 2004;6:517-27.
32. Agus DB, Sweeney CJ, Morris M et al. Efficacy and safety of single agent pertuzumab in hormone refractory prostate cancer after failure of taxane based therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23 (16S):4624.
33. Sridhar SS, Hotte SJ, Chin JL et al. A multicenter phase II clinical trial of lapatinib in hormonally untreated advanced prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2009;Dec 30 [epub ahead of print].
34. Gross M, Higano C, Pantuck A et al. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first line therapy for elderly patients with androgen independent prostate cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:142-47.
35. Small EJ, Fontana J, Tannir N et al. A phase II trial of gefitinib in patients with non metastatic hormone refractory prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100:765-69.
36. Slovin SF, Kelly WK, Wilton A et al. Anti epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab plus doxorubicin in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7:77-82.
37. Henry D, von Moos R, Vadhan-Raj S et al. A double blind randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastasis in patients with advanced cancer. *Eur J Cancer.* 2009;7(suppl):11 [abstract 20LBA].
38. National Cancer Institutes. A randomized double blind multicenter study of denosumab compared with zoledronic acid in the treatment of bone metastasis in men with hormone refractory prostate cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00321620>. Accesed December 2009.