

# Prostat kanseri kemik metastazları tedavisinde öne çıkan değişimler

## Outstanding variations in the treatment of prostate cancer bone metastases

Dr. İbrahim Cüreklibatır

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Kemik metastazı ileri evre prostat kanserinde sık görülen bir durumdur ve morbidite, mortalite, artmış tedavi maliyetinin en büyük sebebidir. Bu nedenle, bu hasta grubunda iskelet ile ilgili olayları (İİO) önlemek önemlidir. Bu amaç için denosumab, alfa ve beta ışınım yapan radyoizotoplar ve proteazom inhibitörleri güncel ajanlardır ve birçok tedavi seçeneği geliştirilmektedir. Alfaradin, bir radium-223  $\alpha$ -ışınım yayıcı olan kemik spesifik bir ajandır. Genel sağkalım faydasının dışında bir  $\alpha$ -radyoizotop yayıcı olan radium-223'ün ağırlı kemik metastazı olan hastalarda önemli palyatif etkisi gösterilmiştir. Denosumab, osteoklast formasyonu, fonksiyonu ve sağkalım ile ilgili anahtar bir medyatör olan RANKL (nükleer faktör  $\kappa$ B ligand reseptör aktivatörü) güdümlü bir monoklonal insan antikorudur. Androjen baskılayıcı tedavi (ABT) alan non-metastatik hastalığı olan hastalarda denosumabın tüm kalça, femur boynu ve lomber vertebrada kemik mineral dansitesini artırdığı ve vertebral kırıkların insidansını azalttığı gösterilmiştir. Proteazom inhibisyonu kemik üzerinde direkt anabolik etkilere sahiptir. Bortezomib'in mutipl myelomda osteoklast inhibisyonu ve osteoblast aktivitesini uyararak kemik remodelingi artırdığı in vivo ve in vitro gösterilmiştir. Strontium-89 ve samarium-153 adında iki radyoizotop ile uygulanan sistemik radyoterapi ağrı palyasyonunda oldukça etkilidir. Son on yılda metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinin (mKDPK) biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi seçeneklerinde hızlı bir gelişme olmuştur. Ağrı palyasyonu, yan etkilerin azaltılması ve sağkalımın uzatılması amacıyla, orteronel, tasquinomod, prostvac, custirsen ve kabozantinib üzerinde çalışılan ajanlardan bazılarıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kastrasyona dirençli prostat kanseri, kemik metastazı, denosumab, alfaradin, bortezomib, iskelet komplikasyonları tedavisi.

İletişim (✉): [lcurekli@yahoo.com](mailto:lcurekli@yahoo.com)

Prostat kanseri (PK) erkek popülasyonunun karşılaştığı en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Avrupa'da PK, 214/1000 insidans hızıyla erkeklerde akciğer ve kolorektal kanserden daha fazla olmak üzere en sık görülen solid neoplazmdir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık tanı konulan solid organ malignitesidir ve kanser ölümlerinin en sık ikinci nedenidir. ABD' de 2012 yılında yaklaşık 240.000 prostat kanseri tanısı konmuştur ve 28.000'in üzerinde ölüm gerçekleşmiştir (2).

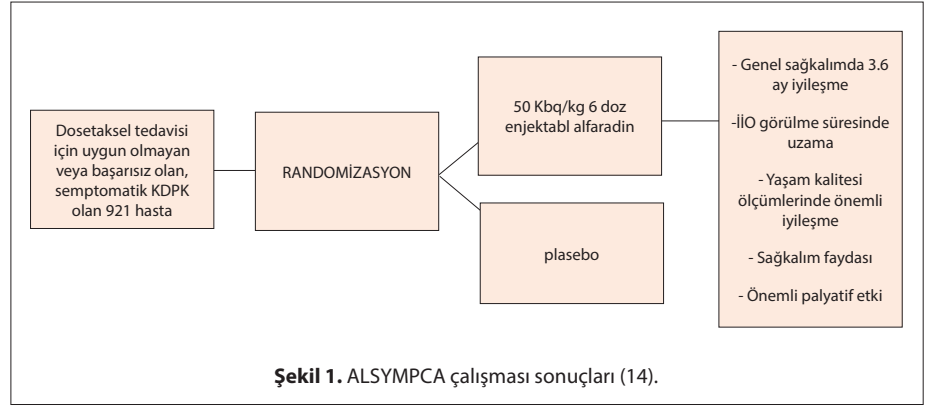
### ABSTRACT

Bone metastasis is a common condition in advanced prostate cancer and is the biggest cause of morbidity, mortality, and increased cost of treatment. Therefore, preventing skeletal-related events (SREs) in this patient group is important. For this purpose, denosumab, alpha and beta emitting radioisotopes and proteasome inhibitors are the current agents and many treatment options are being developed. Alpharadin is a radium-223  $\alpha$ -emitter, which is a bone specific agent. Beyond overall survival benefit, significant palliative effect of an  $\alpha$ -emitting radioisotope, radium-223 has been shown in patients with painful bone metastases. Denosumab, a monoclonal human antibody, is driven osteoclast formation, function, and survival-related key mediator RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand). Denosumab has been shown to reduce the incidence of vertebral fractures and increase total hip, femoral neck and lumbar spine bone mineral density in patients receiving androgen deprivation therapy (ADT) with non-metastatic disease. Proteasome inhibition has anabolic effects on bone directly. In multiple myeloma, bortezomib, the first-in-class proteasome inhibitor, has shown both in vitro and in vivo regulation of bone remodeling by inhibiting osteoclast function and promoting osteoblast activity. Systemic radiotherapy applied with two radioisotopes named strontium-89 and samarium-153 is highly effective in the palliation of pain. Over the last decade, rapid development of new treatment options has been seen with a better understanding of the metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) biology. Orteronel, tasquinomod, prostvac, custirsen and cabozantinib are some of the agents have been studied in order to increase pain palliation, reduce side effects and prolong survival.

**Keywords:** Castration-resistant prostate cancer, bone metastasis, denosumab, alfaradin, bortezomib, treatment of skeletal complications.

*“Yaşla birlikte kemik mineral dansitesi azalmaktadır ve rekürren hastalıkta uygulanan androjen baskılama tedavisi (ABT) kemik dansitesini azaltmakta ve fizyolojik kırık riskini artırmaktadır.”*

*“Genel sağkalım faydasının dışında bir  $\alpha$ -radyoizotop yayıcı olan radium-223’ün ağırlı kemik metastazı olan hastalarda önemli palyatif etkisi gösterilmiştir.”*



Şekil 1. ALSYMPCA çalışması sonuçları (14).

Prostat kanseri yaşlı erkekleri genç erkeklerden daha fazla etkiler. Bu nedenle yaşlı erkek oranı fazla olan gelişmiş ülkelerde daha ciddi bir sağlık sorunudur. PK, gelişmiş ülkelerde erkek kanserlerinin %15’i iken, gelişmekte olan ülkelerde %4’üdür (3). Yaşlılığın getirdiği fizyolojik sonuçlar PK morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. Yaşla birlikte kemik mineral dansitesi azalmaktadır ve rekürren hastalıkta uygulanan androjen baskılama tedavisi (ABT) kemik dansitesini azaltmakta ve fizyolojik kırık riskini artırmaktadır (4,5). PK nedeniyle ölen erkeklerin %85’inden fazlasında saptanan kemik metastazları bu sonuçların en önemlisidir (6). Kemik metastazlarının varlığı ve yayınlığı prognozu yansıtır. İleri prostat kanseri olan hastalarda kemik metastazı önemli bir prognostik faktördür ve tümör derecesi ve klinik sınıflamaya göre sağkalım süresini daha fazla etkilemektedir (7). Bu hastalar iskelet ile ilgili olaylar (İİO) olarak adlandırılan iskelet komplikasyonlarına eğilimlidir. İİO, ölüm, sakatlık, yaşam kalitesinde azalma ve tedavi maliyetinde artışın önemli bir sebebidir. İİO tedavisiyle ilgili harcamalar hakkında kısıtlı bilgi vardır. Bir çalışmada İİO olan hastaların ortalama sağlık harcaması olmayanlardan 29.696 USD daha fazla olduğu ve en ciddi farkın hospitalizasyon için olduğu gözlenmiştir. İİO maliyeti, İİO tipine, spinal kord kompresyonu ve eşzamanlı cerrahiye göre değişmektedir (8).

Bu nedenle bu hasta grubunda İİO önlenmesi oldukça önemlidir. Metastaz olmayan olgularda kırık veya metastaz gelişiminin önlenmesi, metastaz olan olgularda ise İİO sıklığının azaltılması ana hedef olmalıdır. Bu amaç için bifosfonatlar ve eksternal radyoterapi gibi uzun zamandır kullanılan ajanlar yanı sıra denozumab, alfa ve beta ışınım yapan radyoizotoplar ve geliştirilmekte olan ajanlar mevcuttur. Bu derlemede yeni tedavi seçenekleri ve üzerinde çalışılan ajanlar hakkında bilgi verilecektir.

Metastatik prostat kanserinin (PK) standart tedavisi lüteinizan hormon-salgılayıcı hormon (LHRH) agonistleridir. Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) tedavisi abirateron

asetat artı prednizon (AA/P) veya her 3 haftada bir 75 mg/m<sup>2</sup> dosetakseli içermektedir. Dosetakseli takiben, kabazitaksel, AA/P, enzalutamid, radium-223 ve sipuleucel-T alternatif tedavi seçenekleridir. KDPK ve kemik metastazı olan hastalarda iskelet ilişkili komplikasyonları önlemek için zoledronik asit ve denosumab kullanılabilir (9). Kastre androjen seviyelerine rağmen androjen reseptörü (AR) aktiftir ve prostat kanseri progresyonuna neden olur. Bu, kastrasyon duyarlı prostat kanserinin nasıl kastrasyon dirençli prostat kanserine dönüştüğünü açıklar ve androjen üretimini azaltan veya AR fonksiyonunu bloke eden yeni ajanların geliştirilmesine yol açmıştır (10,11). Metastatik kastrasyon-dirençli prostat kanserli (mKDPK) hastalarda artan FDA onaylı terapötik ajanların sayısındaki artışa bağlı klinisyenler için birçok tedavi seçeneği oluşmaktadır. mKDPK hastalar için ortalama sağkalım 2 yıldan kısadır. Yeni tedaviler ile sağkalımda iyileşme sağlanmasına rağmen, mKDPK’nin küratif tedavisinin olmadığı gerçeği devam etmektedir.

## Spesifik kemik hedefli tedaviler

### Alfaradin

Alfaradin, bir radium-223  $\alpha$ -ışın yayıcı olan kemik spesifik bir ajandır. Geniş faz 3 çalışmada (ALSYMPCA) dosetaksel tedavisi için uygun olmayan veya başarısız olan, semptomatik KDPK olan 921 hasta 50 kBq/kg 6 doz enjektabl alfaradine ve plaseboya randomize edildi (12,13). Alfaradin genel sağkalımı 3.6 ay gibi önemli oranda iyileştirmiştir. Plasebo ile 9.8 ay olan ilk İİO görülme süresi radium-223 ile 15.6 aya yükselmiştir. Radium-223 ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesi ölçümlerinde önemli iyileşme bildirilmiştir. Derece 3 veya 4 nötropeni ve trombositopeni oranları düşük; sırasıyla %2.2 ve %6.3 saptanmıştır. Semptomatik kemik metastazı olan KDPK olan, dosetaksel tedavisi için uygun olmayan veya tedavi

sonrası progresyon gösteren erkeklerde, 223Ra (alfaradin) sağkalım faydası göstermiştir. Genel sağkalım faydasının dışında bir  $\alpha$ -radyoizotop yayıcı olan radium-223’ün ağırlı kemik metastazı olan hastalarda önemli palyatif etkisi gösterilmiştir (14). (Şekil 1).

## RANK LIGAND inhibitörleri

Denosumab, osteoklast formasyonu, fonksiyonu ve sağkalım ile ilgili anahtar bir mediyatör olan RANKL (nükleer faktör  $\kappa$ B ligand reseptör aktivatörü) güdümlü bir monoklonal insan antikorudur. M0 KDPK hastalarda plaseboya göre denosumab daha yüksek oranda kemik metastazsız sağkalım göstermektedir (15). Metastatik KDPK hastalarında denosumab (n=950) ve zoledronik asitin (n=951) etkinliği ve güvenilirliği bir faz 3 çalışmada karşılaştırılmıştır. Denosumab, kemik bağımlı olayları geciktirmek ve önlemede zoledronik asite göre daha etkilidir. Denosumab, kemik metastazlı solid tümörü olan hastalarda FDA onayı almıştır ve EMA onayı beklenmektedir.

Bifosfonatlar, radyofarmasötikler ve abirateron asetat ve enzalutamid gibi sistematik aktif hormonal ajanların her birinin, spesifik klinik durumlarda iskelet morbiditesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Androjen baskılama tedavisi (ABT) alan ve fraktür riski artmış erkeklerde osteoporotik fraktürleri önlediği gösterilen tek ajan Denosumab’dır. Ayrıca, kemik metastazı olan kastrasyon dirençli prostat kanserli erkeklerde iskelet ilişkili olayları önlemede potent bifosfonat zoledronik asitten üstün olduğu gösterilmiştir. Toksikitesi ise tartışılmaktadır (16).

ABT alan non-metastatik hastalığı olan hastalarda denosumabın tüm kalça, femur boynu ve lomber vertebrada kemik mineral dansitesini artırdığı ve vertebral kırıkların insidansını azalttığı gösterilmiştir (17). mKDPK’li 1.900’ü aşkın hastadan oluşan randomize bir çalışmada subkutan

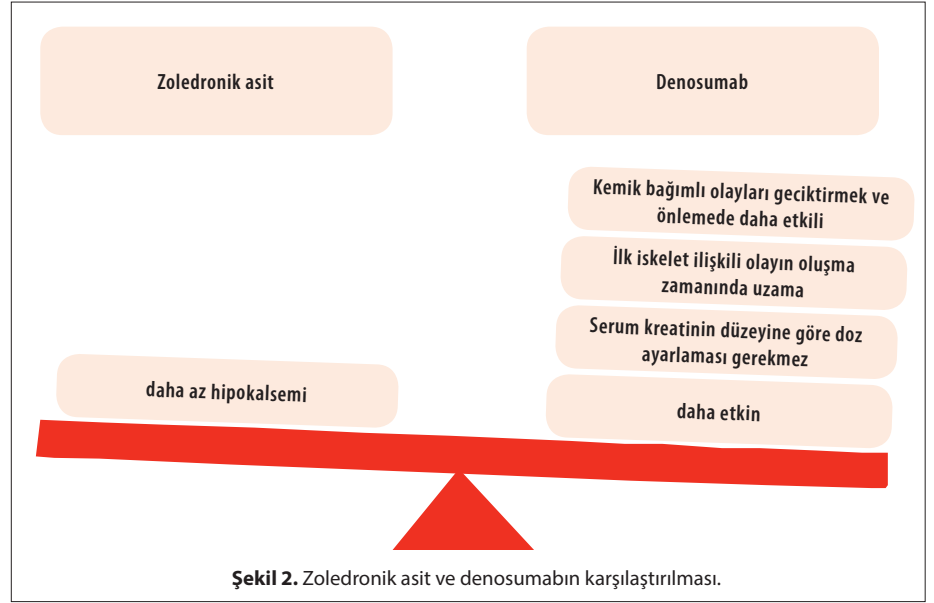
*“Samarium-153 veya strontium-89 ile sistemik radyoterapi uygulaması yaygın metastatik, semptomatik kemik tutulumu olan hastalarda fayda sağlar, ancak bu tedavi palyatif kemoterapiye yanıt vermeyen ve lokalize eksternal radyoterapiye (EBRT) uygun olmayan hastalar için saklanmaktadır”*

denosumabın dört hafta aralıklarla uygulanan intravenöz zoledronik asite göre ilk iskelet ilişkili olayın oluşma zamanını uzattığı gösterilmiştir (20,7 ay vs. 17,1 ay) (18). Denosumab ile daha ciddi hipokalsemi görülmüştür (hastaların %13’ü vs. %6). Bu nedenle, denosumab reçete edilirken kalsiyum desteği başlamak ve kalsiyum düzeyine bakmak önerilmektedir. Denosumabın serum kreatinin düzeyine göre doz ayarlaması gerekmezken, zoledronik asit alan hastaların %22’si renal fonksiyona göre ilk doz ayarlaması ihtiyacı duymuştur ve çalışma süresince hastaların %15’inde serum kreatinine bağlı doz modifikasyonu gerekmiştir. Çene osteonekrozu her iki kolda da nadirdir (%2 denosumab, %1 zoledronik asit). Bu veriler ışığında denosumab ve zoledronik asitin her ikisinin de uygun opsiyonlar olduğu ancak, ikili karşılaştırmalarda denosumabın daha etkin olması nedeniyle ilk seçenek olması daha uygun gözükmektedir (Şekil 2).

### Proteazom İnhibitörleri

Proteazom inhibisyonu kemik üzerinde direkt anabolik etkilere sahiptir. Proteazom inhibitörleri son dekada multipl myelom ve mantle hücreli lenfoma hastalarının tedavisi için kullanılmıştır. Bortezomib’in multipl myelomda osteoklast inhibisyonu ve osteoblast aktivitesini uyararak kemik remodelingi artırdığı in vivo ve in vitro gösterilmiştir (19).

Yeni bilgiler epitelyal plastisitenin, yayılma ve tedavi direncinin letal biyolojisinin altında yatabileceğini ileri sürmektedir. Prostat kanserinin prelinik modellerinden ve metastatik prostat kanser biyomarkır çalışmalarından bu hücrel plastisitenin moleküler temellerinin anlaşılması metastatik hastalığı



erteleyebilecek veya önleyecek yeni tedavi yaklaşımları için ipuçları sağlamıştır (20).

### Zoledronik asit

Bifosfonatlar grubu ilaçlar kemik rezorpsiyonunun potent inhibitörleridir ve bu grupta birçok ilacın daha önce meme kanseri ve multipl myelomda iskelet komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. mKDPK hastalarda faydalı etkisi gösterilmiş tek bifosfonat zoledronik asittir. Faz 3 randomize bir çalışmada üç haftada bir intravenöz verilen 4 mg zoledronik asitin: 1) İİO’ı %36 azalttığı, 2) uzun tedavinin (24 aya kadar) plaseboya göre bir kez İİO yaşamış hastalarda bile fayda sağladığı görülmüştür (21). Bu tedavinin çene osteonekrozunda ılımlı bir insidans artışı, hipokalsemi ve nefrotoksisite gibi yan etkileri vardır. Bu nedenle serum kreatinin ve kalsiyum düzeyleri bakılmalı ve gerektiğinde doz modifikasyonu yapılmalıdır.

### Ağrılı kemik metastazları

KDPK olan birçok hastanın ağrılı kemik metastazları vardır. Eksternal radyoterapi tek dozda bile (22) oldukça etkilidir (23). Strontium-89 ve samarium-153 adında iki radyoizotop hastaların %70 kadarında ağrıyı kısmen veya tamamen azaltabilir. Samarium-153 veya strontium-89 ile sistemik radyoterapi uygulaması yaygın metastatik, semptomatik kemik tutulumu olan hastalarda fayda sağlar, ancak bu tedavi palyatif kemoterapiye yanıt vermeyen ve lokalize eksternal radyoterapiye (EBRT) uygun olmayan hastalar için saklanmaktadır (24,25).

Radyonüklid tedavi öncesi sistemik kemoterapi verilmesini zora sokabilecek kemik iliği

baskılanması, radyonüklid tedaviye başlamadan önce hesaba katılmalıdır. KDPK hastalarında kemik ağrısına yönelik yapılan faz 3 randomize klinik çalışmalardan birisi Sartor tarafından yapılan radyoaktif samarium-153 (<sup>153</sup>Sm) ve nonradyoaktif <sup>153</sup>Sm-lexidronamı karşılaştıran çalışmadır (26). Bu çift kör, prospektif, randomize çalışmaya ağırlı kemik metastazı olan toplam 152 hasta dahil edildi. Otörler, hormon-refraktör prostat kanserinde 1 mCi/kg <sup>153</sup>Sm-lexidronamın ağırlı kemik metastazlarının palyasyonu için etkili ve güvenli olduğu sonucuna vardı.

Tek başına Samarium-153 ile net olmayan yan etkiler ve sonuçlar ortaya koyan multipl non-randomize çalışmalar yapılmıştır (27,28). Strontium-89, uzun yarı-ömrüne bağlı ılımlı-ciddi kemik iliği toksisitesine rağmen hastaların bir kısmında ağrıda kısa süreli bir iyileşme sağlamıştır (29,30,31). Samarium-153, iki randomize çalışmada ağırlı kemik metastazı olan hastalara uygulanmış ve muhtemelen daha kısa yarı-ömrüne bağlı daha az ve daha kısa süreli hematolojik toksisiteye neden olmuştur (32,33). Bu nedenle hastalara multipl dozları güvenle uygulamak mümkün olmuştur (34). Bu hasta grubunda, tek başına toksisite profili samarium-153’ü strontium-89’a tercih etmek için bir sebep oluşturmuştur. (Tablo 1).

KDPK’ne bağlı semptomatik kemik metastazları olan hastalarda kemoterapi düşünülüyorsa dosetaksel veya mitoksantron, prednizon veya hidrokortizon ile birlikte uygun opsiyonlardır. Ağrı sağaltımındaki önemli avantajı nedeniyle eğer kontrendikasyon yoksa dosetaksel tercih edilen ajandır. Son on yılda mKDPK tedavisinde dramatik değişiklikler olmuştur. Dosetaksel’in kabul edilmesinden beri FDA onayı alan dört ajan

**Tablo 1.** Ağrılı kemik metastazlarında tedavi seçenekleri.

Ağrılı kemik metastazlarında tedavi seçenekleri
Analjezikler
Opioidler
Eksternal Radyoterapi
Radyoizotoplar (strontium-89 ve samarium-153) ile sistemik radyoterapi
153Sm-lexidronamı

**Tablo 2.** mKDPK tedavisi için devam eden faz III çalışmalar

Ajan	Etki mekanizması
Orteronel	spesifik 17,20-liyaz inhibitörü
Tasquinomod	oral olarak aktifleşen bir quinolin-3-karboksamid
PROSTVAC	immün sistem aşısı
Custirsen	clusterin üretimi inhibisyonu
Kabozantinib	MET ve VEGFR2 oral TKI

sağkalımda iyileşme sağlamıştır. Bunlar, androjen aksa etki eden enzalutamid ve abirateron (35,36). immün sistemi stimüle eden sipuleucel-T, (37) ve kemoterapötik bir ajan olan kabazitakseldir (38). Bu ajanlar multipl klinik durumda test edilmiştir. Non-metastatik KDPK'de sistemik kemoterapi veya immünoterapi uygun değildir. Birçok ajanın metastatik KDPK'de sağkalımı uzattığı gösterilmişse de bu ajanların non-metastatik KDPK'de kullanımını destekleyen bir veri yoktur. Buna karşın yalnızca denosumab non-metastatik durumda sistematik olarak çalışılmıştır. Plasebo kontrollü randomize bir çalışmada aylık subkutan 120 mg denosumabın radyolojik olarak tespit edilen kemik metastazlarını bir miktar geciktirdiği gösterilmiş ancak yaşam kalitesini (QoL) ve genel sağkalımı (OS) etkilememiştir (15). Bu ajan kemik metastazlarını 3 ay geciktirmiş ancak bu endikasyonla FDA onayı alamamıştır. Çene nekrozunu içeren ciddi yan etkilere sahipti. Bu nedenle non-metastatik KDPK'de aylık denosumab uygun değildir. İyi performans durumu olan ve daha önce dosetaksel tedavisi almamış asemptomatik veya minimal semptomatik mKDPK hastalarına abirateron + prednison, dosetaksel veya sipuleucel-T tedavisi önerilmelidir. Bu ajanların her birisi için sağkalım avantajı randomize klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Yaygın semptomatik kemik metastazı olan hastaların tedavisi esas olarak yaşam kalitesinin (QoL) düzeltilmesine ve ağrının azaltılmasına yönelik olmalıdır. En yüksek etkinlikle efektif medikal tedavi ve yan etkilerin mümkün olduğunca az olması tedavinin ana hedefleridir.

### Devam eden Faz III çalışmalar

mKDPK hastalar için son 15 yılda ilaç sektöründe eşsiz bir bilimsel progresyon ve yatırım gerçekleşmiştir. Bu çalışmaların direk bir sonucu olarak ağrı palyasyonu, yan etkilerin azaltılması ve sağkalımı uzatmak için mKDPK'de kullanılan birçok sistemik tedavi FDA onayı almıştır. Yukarıda tartışılan ajanlara ek olarak birçok yeni ilaç üzerinde çalışılmaktadır (Tablo 2).

**Orteronel:** Orteronel, bir CYP17A inhibitörüdür ancak daha spesifik olarak bir 17,20-liyaz inhibitörüdür. Orteronel ve prednisonu plasebo ve prednison ile karşılaştıran bir faz III çalışmada test edilmektedir.

**Tasquinomod:** Tasquinomod, oral olarak aktifleşen bir quinolin-3-karboksamiddir. Anti-anjiyogenik ve anti-tümör özellikleri vardır ve kemik-metastatik hastalıkta sağkalım üzerine etkisi, devam eden bir faz III çalışmada test edilmektedir.

**İmmünoterapi:** PROSTVAC gibi, immün sistem ile ilgili yeni aşı stratejileri test edilmekte, mKDPK olan asemptomatik, kemoterapi denenmemiş hastaların dahil edildiği bir faz III çalışmada GM-CSF ile birlikte veya yalnız PROSTVAC ve plaseboya randomize edilmektedir. Diğer immün temelli stratejiler, T hücrelerinde CTLA-4 reseptörlerine bağlanan, CTLA4'ü bloke eden ve T-hücrelerinin anti-tümör aktivitesini aktive eden bir monoklonal anti-CTLA4 antikoru olan Ipilimumab kullanılarak immün kontrol noktalarının inhibisyonunu içermektedir. Ipilimumab ve plaseboyu karşılaştıran bir faz III çalışma devam etmektedir.

*“Yaygın semptomatik kemik metastazı olan hastaların tedavisi esas olarak yaşam kalitesinin (QoL) düzeltilmesine ve ağrının azaltılmasına yönelik olmalıdır.”*

**Custirsen:** Custirsen, prostat kanseri de dahil bir çok kanser türünde tedavi direnci ile ilişkili olan bir protein olan clusterin üretimini inhibe eder. Dosetaksel temelli bir tedavide yeni ve farklı mekanizmalarla etki eden ajanlar eklemek ilgi çekicidir. Dosetaksel+prednisonu custirsen ile kombine eden faz III çalışmanın sonuçları beklenmektedir, ve bir başka faz III çalışma da kabazitaksel+prednisonu, custirsen ile karşılaştırmaktadır.

**Kabozantinib:** Kabozantinib, bir MET ve VEGFR2 oral TKI'dir. Bir faz III çalışmada özellikle kemik metastazlı hastalarda umut verici anti-tümör aktivite göstermiştir (39).

Son on yıl boyunca mKDPK'nin biyolojisinin anlaşılmasında ciddi gelişmeler olmuş ve bu durum yeni tedavilerde önemli artışa neden olmuştur. Maalesef mKDPK hala fatal bir hastalık olmayı sürdürmektedir. Bu nedenle, daha etkin ajanlarla birlikte ABT'nin etkinliğini artırmaya çalışmak ve iyi dizayn edilmiş, destekli klinik çalışmalarda alternatif kombinasyon stratejilerini araştırmak önemlidir. İskelet komplikasyonlarını azaltmak için iskelet metastazı olan hastalara kemik koruyucu ajanlar (denosumab, zoledronik asitten üstündür) önerilebilir. Diğer yandan bu ajanların toksisitesine karşın faydaları dengelenmelidir ve özellikle çene nekrozundan kaçınılmalıdır. Denosumab veya bifosfonatlardan birisini kullanırken kalsiyum ve D vitamini desteği sistematik olarak dikkate alınmalıdır. Ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde radyonüklidler, eksternal radyoterapi gibi palyatif tedavilerin erken kullanımı ve analjeziklerin kullanımını önerilmektedir. Nörolojik semptomu olan hastalarda spinal cerrahi veya dekompresif radyoterapi acil yaklaşımlar olarak gerekebilmektedir. Yüksek doz kortikosteroidler her zaman ilk başlarda düşünülmelidir. Uzun dönem ABT sonucunda kemik mineral dansitesi kaybına maruz kalan prostat kanserli hastalara kalsiyum ve D vitamini desteği konusunda katı tavsiyelerde bulunmak mümkün değildir. Bunları öneren hekimlerin potansiyel risk ve faydalar konusunda dikkatli olması gereklidir.

## Kaynaklar

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
2. Siegel R, Naishadham D and Jemal A et al: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1): 10-29.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001Oct;37(Suppl 8):S4-66.
4. Smith MR, Lee WC, Brandman J et al: Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Fracture Risk; a Claims-Based Cohort Study of Men with Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7897-903.
5. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2):154-64.
6. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11(2): 205-20.
7. Zhonghua Nan Ke Xue. [Androgen deprivation therapy for prostate cancer: a follow-up study of the patients' survival time].2013;19(12):1103-6.
8. Jayasekera J, Onukwugha E, Bikov K et al. The Economic Burden of Skeletal-Related Events Among Elderly Men with Metastatic Prostate Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jan 17. [Epub ahead of print].
9. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;65(2):467-79.
10. 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.
11. Mohler JL, Titus MA, Bai S et al: Activation of the androgen receptor by intratumoral bioconversion of androstenediol to dihydrotestosterone in prostate cancer. *Cancer Res* 2011;71(4):1486-96..
12. Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013;19(1):71-8.
13. Bellmunt J. Tackling the bone with alpha emitters in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol* 2013;63(2):198-200.
14. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl ; abstr LBA4512).
15. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):39-46.
16. Saylor PJ. Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer. *Asian J Androl*. 2014 Jan 7. doi: 10.4103/1008-682X.122591. [Epub ahead of print].
17. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):745-55.
18. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813.
19. Terpos E, Christoulas D. Effects of proteasome inhibitors on bone cancer. *Bonekey Rep*. 2013;2:395. eCollection 2013.
20. Bitting RL, Schaeffer D, Somarelli JA et al. The role of epithelial plasticity in prostate cancer dissemination and treatment resistance. *CancerMetastasis Rev*. 2014 Jan 11. [Epub ahead of print]
21. Saad F, Gleason DM, Murray R et al: 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.
22. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798-804.
23. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008;26(23):3879-85.
24. Finlay IG, Mason MD and Shelley M: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6(6):392-400.
25. Pandit-Taskar N, Batraki M and Divgi CR: Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004; 45(8):1358-65.
26. Sartor O: Overview of samarium Sm 153 lexitronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6 Suppl 10:S3-S12.
27. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al: Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007; 15(3):339-42.
28. Dolezal J, Vizda J and Odrazka K: Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment for bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urol Int* 2007; 78(1):50-7.
29. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991; 64(765):816-22.
30. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM et al: A Prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27(8):954-8.
31. Lee CK, Aeppli DM, Unger J et al: Strontium-89 chloride (metastron) for palliative treatment of bony metastases: The University of Minnesota experience. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(2):102-7.
32. Serafini AN, Houston SJ, Resche I et al: Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1574-81.
33. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ et al: Samarium-153-lexitronam complex for the treatment of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer. *Urology* 2004; 63(5):940-5.
34. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL et al: Safety and efficacy of repeat administration of samarium sm-153 lexitronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007; 109(3):637-43.
35. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13):1187-97.
36. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21):1995-2005.
37. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5):411-22.
38. 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 randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747):1147-54.
39. Smith DC, Smith MR, Sweeney C et al: Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a Phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(4):412-9.