



# Prostat Kanseri Tedavisinde 'Nanoteknoloji Uygulamaları' 'Nanotechnology Applications' in the Treatment of Prostate Cancer

Dr. Ali Furkan Batur<sup>1</sup>, Dr. Kerem Gencer Kutman<sup>1</sup>, Dr. Mustafa Suat Bolat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sincan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Samsun, Türkiye

## Özet

Prostat kanseri erkek popülasyonunda kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Özellikle metastazlı veya metastazsız kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında kür tedavisi seçeneği bulunmamaktadır. Günümüzde kastrasyon dirençli prostat kanseri olgularında tedavide Dozetaksel, Paklitaksel ve Doksorubisin gibi kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkilerinden ve gelişen ilaç direncinden dolayı bazı kısıtlamalar yaşanmaktadır. Bu anlamda etkili tedavi seçeneklerine aşırı derecede ihtiyaç bulunmaktadır. Nanoteknoloji; fizik, kimya, biyoloji ve malzeme bilimleri gibi birçok bilim dalının multidisipliner yer aldığı, nano boyutta ve çeşitli görevler üstlenebilen yeni malzemeler üretmeyi amaçlayan teknoloji alanı olarak tanımlanmaktadır. Basitçe nanoteknolojiyi, büyük işleri küçük şeylerle yapmaya olanak sağlayan bilim dalı olarak tanımlayabiliriz. Çeşitli görevler için programlanabilen nanopartiküller ile halihazırda teori aşamasında olan akla hayale sığmayan yenilikler bir bir gerçeğe dönüşmektedirler. Bu avantajlarıyla nanoteknoloji tıp dünyasında da ve dolayısıyla üroloji alanında da kendine geniş çaplı yer bulmaya başlamıştır. Özellikle Dozetaksel ve Doksorubisinin nanopartikül formlarının kullanıldığı çok sayıda prelinik ve klinik çalışma yürütülmektedir. Bunun yanında, 'Nano ilaç koruma' kavramı ortaya atılmıştır ve bitkisel ürünlerin prostat kanseri üzerinde koruyucu etkinliğini araştırarak geniş çapta çalışmalar da yürütülmektedir. Bu derlemede, nanoteknoloji ve nano ilaç koruma kavramının yanında prostat kanseri tedavisinde umut vadeden nanoprototiplerin klinik gelişimleri güncel literatür bilgilerinin de ışığında tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, kastrasyon dirençli, nanoteknoloji, nanopartikül, kemoterapi

## Summary

Prostate cancer is the second leading cause of death from cancer in male population. There are no curative treatment options especially in castration resistant prostate cancer patients with or without metastasis. In the present day, chemotherapeutic agents such as Docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicin are in use in the treatment of castration resistant prostate cancer. However there are some limitations regarding to the side effects and drug resistance of these medications. In this sense, there is an excessive need of effective treatment options. Nanotechnology is defined as a new technology era which aims to produce multifunctional smart materials at the nano scale with the collaboration of multiple disciplines such as physics, chemistry, biology, and materials science. Basically, we can define nanotechnology as a science field that allows doing big works with tiny things. Unthinkable innovations that are theory already have been turning into facts one by one, with the usage of nanoparticles which can be programmed for different tasks. By these advantages, nanotechnology has been taken comprehensive place in medical era and thereby in urology era. There a lot of preclinical and clinical studies including the usage of Dozetaxel and Doxorubicin as nanoparticle forms. Besides, 'Nanochemoprevention' term has put forward, and comprehensive studies has been in progress to investigate the preventive effects of natural products on prostate cancer. In this review, nanotherapeutics and nanochemoprevention, as well as the clinical development of promising nanoprototypes for use in the prostate cancer treatment will be discussed in the light of recent literature.

**Key Words:** Prostate cancer, castration resistant, nanotechnology, nanoparticle, chemotherapy

## Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve erkeklerde kanserden ölümlerin en sık ikinci nedenini oluşturmaktadır. Kitleli bilinç düzeylerinin artması ve sağlık tarama hizmetlerinin yaygınlaşmasıyla beraber prostat kanseri daha erken evrede tanı konulur ve daha sorunsuzca tedavi edilmiş hale gelmiştir. Erken evrede yakalanan prostat kanseri için temel tedavi seçeneği eğer hastanın cerrahiye engel komorbiditeleri yoksa açık, laparoskopik veya robotik radikal prostatektomidir. Ancak, eğer engel komorbiditeleri varsa bu durumda tedavi seçenekleri olarak aktif izlem, radyoterapi, hormonal tedavi ve

yeni lokal ablatif tedavi yöntemleri (Kriyoablasyon, HIFU vs.) devreye girmektedir. Ancak prostat kanseri hastalarının bir kısmı bu denli şanslı olamamaktadırlar. Sürecin ilerlediği bir grup hasta kastrasyona dirençli hale gelmektedir ve burada tedavi anlamında sorunlar yaşamaktadır. Prostat kanseri tedavisinde asıl uğraştırıcı hasta grubu Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri (KDPK) grubudur. Bu hastalarda tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır ve mevcut tedavilerin etkinlikleri, yarar-zarar oranları ve sağ kalıma etkileri ürologları ve onkologları yeni tedavi seçeneklerini aramaya zorlamaktadır. KDPK hasta grubunda temel tedavi seçenekleri olarak antiandrojen manipasyonu, östrojen tedavisi, endokrin yolların farklı basamaklarına etki

ederek hormonal tedaviye yanıtı devam ettirmeyi amaçlayan abirateron ve enzelutamid gibi ajanlarının kullanımı, dosetaksel ve mitoksantron gibi kemoterapotiklerin kullanımı ve Spilusel gibi immünoterapotik ajanların kullanımı öne çıkmaktadır. KDPK hastaları için kullanılan bütün bu tedavi yönetimleri bir aşamada intrinsik/kazanılmış ilaç direnci ve/veya doz sınırlayıcı yan etkiler nedeniyle başarısız olmaktadır. Tedavi edici olmaktan ziyade sadece sağ kalım süresini biraz uzatabilmektedirler. Eğer hastada kemik metastazları gelişmişse tedaviye bifosfonatlar eklenmekte ve tedavi edici olmasa bile hastanın yaşam kalitesi artırılmaya çalışılmaktadır (1).

Anlatılan KDPK hasta grubunda tedaviler ile tatmin edici sonuçlara ulaşamadığı için bu alanda yeni ilaç çalışmaları ve mevcut ilaçların formları üzerinde araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir. Bu anlamda aktif olarak kullanılmaya başladığı 1990'lı yılların ortasından itibaren her alanda teknolojik gelişmenin içerisinde kendisine yer bulan nanoteknoloji ürolojik hastalıklar alanında da tanı ve tedavi teknolojisinde de yaygın olarak çalışılmaya başlanmıştır (2). Nanoteknolojinin üroloji dünyasında kendisine önemli yer bulduğu hastalıklar olarak başta ileri evre prostat kanserinde medikal tedavi, mesane kanserlerinde intravezikal tedavinin etkinliğinin artırılması, her türlü medikal tedaviye direnen interstisyel sistit/pelvik ağrı sendromu ve erektil disfonksiyon tedavisi göze çarpmaktadır (3).

Bu derlemede prostat kanserinin tedavisinde nanoteknoloji uygulamalarının neler olduğu ve neler olabileceği sorusuna yanıtlar literatür bilgilerinin ışığında irdelenmeye çalışılacaktır.

## Nanoteknoloji Nedir?

'Nanos' Yunanca kökenli bir kelimedir ve anlamı 'Cüce'dir. Bir nanometre metrik sistemde bir birim olarak  $10^{-9}$  metre olarak kabul edilmektedir. Nanoteknoloji de fizik, kimya, biyoloji ve malzeme bilimleri gibi bir çok bilim dalının multidisipliner yer aldığı, nano boyutta ve çeşitli görevler üstlenebilen yeni malzemeler üretmeyi amaçlayan teknoloji alanı olarak tanımlanmaktadır. Nanoteknolojinin gündeme gelişi aslında Nobel ödüllü fizikçi olan Richard Feynmann'ın 1959 tarihli Amerikan Fizikçileri Derneği'nin yıllık kongresinde "There is plenty room at the bottom (Aşağıda daha çok yer var)" isimli o ünlü konuşmasına kadar dayanmaktadır. Bazı bilim adamları nanoteknolojiyi kuantum fiziği gibi yeni bir paradigmal açılım olarak değerlendirmekle beraber hali hazırda çoğu teori aşamasında olan akla hayale sığmayan yenilikler nanoteknoloji ile bir bir gerçeğe dönüşmektedirler (2). Bu alandaki gelişmeler 1990'lı yıllardan itibaren ivme kazanmaya başlamıştır ve teknolojinin iç içe olduğu her alanda kendisine yer bulmuştur. Nanoteknoloji özette büyük işleri çok küçük maddelerle yapma sanatıdır.

## Nanopartiküller ve Nanopartiküllerin Hedef Dokuya Yönlendirilme Yolları

Tıpta kullanılan çeşitli nanopartiküller vardır ve bunların temel olarak görevi istenilen dokuya pasif ve/veya aktif yolla tanı veya tedavide kullanılacak (bazen her ikisini birlikte taşıyan) maddeleri taşımaktır. Bu görevi yaparken yapısında oluşturulan bir takım modifikasyonlarla bu yüklü nanopartiküller vücut tarafından yabancı ve tehlikeli bir dış etken olarak algılanmamakta ve belki de kemoterapotiklerle ilgili temel sorun olan normal

hücrelere girmeden sadece hastalıklı hücrelere ve dokulara yönlendirilmektedirler. Bu nanopartiküller temel olarak organik ve inorganik kökenli olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Organik kökenli olanlar arasında polimerler, lipozomlar, dendrimerler, altın tanecikleri, demir oksit tanecikleri ve karbon tüpler bulunmaktadır. İnorganik kökenli olanlar arasında kuantum noktaları, silikonlar bulunmaktadır. Bu taneciklerin her birinin kullanım alanları farklıdır. Prostat kanserinin tedavisinde bunlardan özellikle lipozomlar ve polimerlerle ilgili çalışmalar ağırlıktadır (4).

Geleneksel olarak ilaçlar vücutta nonspesifik olarak dağılmaktadırlar ve kanserli dokularda olduğu kadar normal dokularda da hasar yaratarak ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Kanser tedavisinde ilgili temel iki sorundan biri olan yan etkilerden dolayı doz kısıtlayıcı etki böylece ortaya çıkmaktadır. Hedef dokuda istenilen tedavi edici düzeye çıkarmamak da kanserin yeterince tedavi edilememesine neden olmaktadır. Günümüzde bu sorunun aşılabilmesi için moleküler olarak hedeflenmiş tedavi yolları aranmaktadır ve bu konuda yapılan çalışmalar umut vaat etmektedirler. Hedeflenmiş tedavi seçenekleri içerisinde son yıllarda nanoteknolojiyle işlenmiş kemoterapotikler girmeye başlamıştır (5,6). Bir ilacı etki gösterilmesi istenilen dokuya göndermek için pasif ve aktif olmak iki hedefleme şekli bulunmaktadır.

Pasif hedeflemede tümörün vücutta oluşturduğu histopatolojik ve biyokimyasal farklılıklardan faydalanılmaktadır. Bunlardan en bilinenleri; 1. Tümörün kendine ait oluşturduğu damarlarda permeabilite ve retansiyonun artmış olması, 2. Tümörün yüksek metabolik hızı nedeniyle artmış glikolizden kaynaklanan mikroçevresinde oluşan asidik pH, 3. Tümörün yüksek metabolik hızı nedeniyle demir gereksiniminin artması ve dolaşımdaki transferrinleri kendine çekmesi. Bu özelliklerden faydalanılarak nanopartiküllere yüklenmiş ilaç molekülleri normal dokularda ekstrasöz olamayacakları büyüklükte iken patolojik dokulara ekstrasöz olabilmekte, pH duyarlı nanopartiküllere yüklenmiş ilaçlar sadece asidik pH olan dokularda çözülmekte ve transferrin eklenmiş nanopartiküle yüklenmiş ilaçlar patolojik dokulara 'Truva atı' misali alınmaktadır. Burada ayrıca ilaç yüklü nanopartiküller biyoyumlu organik yapılarla kaplanarak vücut tarafından yabancı madde olarak algılanmamakta ve fagositozdan korunmaktadır (7,8).

Aktif hedeflemede temel strateji tümör hücrelerinin yüzey antijenlerini ve reseptörlerini hedef alan etkinliğe sahip nanocihazlar üretmek ve bunlara da gerekli ilaçları yüklemektir. Burada temel sorun hedeflenecek yüzey antijeni ve reseptörün sadece o tümöre özgün olması ve vücutta normal hücrelerde bulunmaması ve salgılanmamasıdır. Ayrıca bu hedeflerin hücre yüzeyinde asılı kalması ve kan dolaşımına serbest olarak dağılması da gereklidir (9,10).

Prostat kanserinde araştırılan hücrelerde bulunan yüzey antijenleri ve biyobelirteçler şu şekilde özetlenebilir (Tablo 1) (11). Prostat kanserinde aktif hedefleme denildiği zaman tanınal ve terapotik amaçlarla hedeflenebilecek önemli bir yapı olan Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) zaten bulunmuştur ve bu konudaki çalışmalar da bir tip 2 glikoprotein olan bu antijen üzerinde yoğunlaşmaktadır. PSMA sadece prostatik kanser hücreleri tarafından salgılanmaktadır ve buna afinitesi olan bir nanopartikülün ilaçla yüklenmesi ile oluşturulacak tedavinin çok olumlu sonuçlar vereceği aşıkardır (12,13).

**Tablo 1. Prostat kanserinde araştırılan tümör belirteçleri**

Doku biyobelirteçleri	Glutatyon-S-Transferaz P1 (Gstp1) Ras ilişki Aile Proteini Izoformu-A (Rassf1a) Genlerinin Hipermetilasyonları
Kan biyobelirteçleri	Prostat Spesifik Membrane Antijeni (PSMA) Human Kallikrein Gen Ailesi (hKLK1,2,4,11,14,15 ve Psa)
İdrar biyobelirteçleri	Endoglin PCA3
Hücrel biyobelirteçler	
Kan dolaşımında dolaşan tümör hücreleri	Prostat Kanserine Özgün Olarak Kanseri Hücrelerin Yüzeyinde EpCAM ve CD45 Antijenleri, Sitokeratinler
Otoimmün yanıtlar	Henüz araştırma aşamalarında!!

**Tablo 2. Prostat kanserinde prelinik liposomal çalışmalar (28)**

Antitümör ilaç	Doz ve Uygulama	Ortalama Lipozom boyutu	Aktif/Pasif Hedefleme
Doksorubisin	3,5 mg/kg.iv	96 nm	Pasif
Doksorubisin	7,5 mg/kg/hft.iv	Belirtilmemiş	Aktif
Doksorubisin	5 mg/kg/2xhft.iv	162 nm	Aktif
Gemsitabin	6-8 mg/kg/hft.iv	Belirtilmemiş	Pasif
Gemsitabin	8 mg/kg/hft.iv	36 nm	Pasif
Paklitaksel	5 mg/kg/8 günde 4 defa.iv	Belirtilmemiş	Pasif
Zoledronik asit	10-20 µg.iv	265 nm	Pasif

Bu esaslara göre ilaç yüklü nanopartiküller hem pasif hem de aktif hedeflemeyi kullanarak tümör hücreleri içerisinde yüksek konsantrasyonlara erişerek normal dokularda yan etki yapmadan yüksek etkinlik gösterebileceklerdir.

**Nanoteknoloji ve Prostat Kanseri:** Besin Takviyeleriyle Tedavi Yaşam süresinin ve yaşlı erkek nüfusunun artması ile birlikte yaygınlığı ve dolayısıyla önemi de artan prostat kanserinin tedavisi yanında yüksek riskli grupta olanları koruyabilmek ve ilaçlara destek olabilmek adına bazı bitkisel ürünler üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. İlaçla koruma kavramı adı altında bu doğal ürünlerin ekstraktları ilaç haline getirilip riskli gruba besin takviyesi olarak önerilmeye başlanmıştır. Riskli grup olarak değerlendirilen popülasyonda ailevi prostat kanser öyküsü olanlar, yükselmiş PSA değeri olanlar, yüksek PSA değerlerine karşılık biyopsi sonucu negatif çıkanlar ve biyopsi sonucu HG-PIN çıkanlar yer almaktadır (14). Prostat kanserine karşı koruyucu olduğu ve prostat kanseri olduğu zaman da tedaviye destek olduğu düşünülen ve bu konuda üzerinde birçok araştırma bulunan birkaç tane diyet içeriği bulunmaktadır. Bunlar arasında en çok araştırılanları ve ilaç olarak kullanılanları yeşil çay ve ekstratları, resveratrol ve kurkumindir. Bu besin takviyeleri ile ilgili her ne kadar çok çalışma olsa da ilaç endüstrisinde maddi getirisi düşük olacak bu tedavi metodlarına ilgi ve dolayısıyla destek tahmin edilebileceği üzere fazla değildir. Bu durum da bu tedavi seçeneklerinin yeterince hızlı gelişmesinin önünde esas engeldir. Yeşil çay, 'Camellia Sinensis Theaceae' isimli bitkiden elde edilen ve prostat kanseri de dahil olmak üzere bir çok kanser türüne karşı iyi geldiği çeşitli araştırmalarla saptanan önemli bir bitkisel özüdür (15,16). Yeşil çayda kateşin olarak da bilinen polifenoller olan epikateşin, epikateşin-3-gallat ve epigallokateşin-3-gallat

(EGKG) ayrıntılı olarak çalışılmıştır (17). Bunlardan da özellikle EGKG'nin prostat kanserinde hem koruyucu hem de tedavi edici etkinliği olduğuna dair çalışmalar yapılmaktadır. Ancak burada da temel problem bu etken maddeyi hedef dokuya yeterli miktarda götürmektir. EGKG'nin nanoteknoloji kullanılarak koruyucu ve tedavi edici olarak kullanıldığı çalışmalara baktığımızda çok çeşitli formlarda vücuda verildiğini görmekteyiz. Khan ve ark.'nın çalışmalarında EGKG'yi polilaktik asit polietilen glikol (PLA-PEG) ile enkapsüle ederek in vivo ve in vitro şartlarda prostat kanseri hücrelerine verdiklerinde enkapsüle olan formun olmayana kıyasla 10 kat daha fazla proapoptotik ve anjiogenez inhibitör etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir (18). Yine PSMA'nın prostat kanseri tedavisinde nanoteknoloji için iyi bir aktif hedef olduğu tespit edildikten sonra PLGA-PEG yüzeye sahip EGKG yüklü nanopartiküller düşük molekül ağırlıklı organik yapılarla PSMA'ya karşı afinite kazandırdıktan sonra vücuda verildiklerinde prostat kanseri hücrelerinde yüksek düzeylerde toplandığı tespit edilmiştir. Ancak bu konudaki çalışmalar henüz emekleme aşamasındadır ve koruyucu, tedavi edici EGKG dozları bilinmemektedir (19). Resveratrol (3,5,4'trihidroksistilben) üzüm, kırmızı şarap, çilek ve fıstıkta bulunan antioksidan bir fitoaleksindir. Bu maddenin özelliği kanser dahil bir çok hastalıkta önleyici ve tedavi edici niteliğe sahip olmasıdır. Çeşitli erken klinik faz 1 çalışmalarda bu maddenin farmakokinetik, farmakodinamik, güvenlik özellikleri ve nanoteknolojiye uygunluğu çalışılmaktadır (20,21). Kurkumin veya diğer adıyla diferulolmetan 'Curcuma Longa' isimli bitkiden elde edilen biyoaktif bir polifenoldür. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada Kurkumin'in prostat kanserinde anti proliferatif, antiinvasif, antiangiogenik ve apoptotik etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (22,23). Doz standardizasyonu bu tür bitkisel tedavilerde zor olsa da 180 mg'ye kadar günlük dozda 4 haftalık tedavinin herhangi bir toksisite yaratmadığı klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Ancak tedavi edici dozun ne olduğu bilinmemektedir (24). Narayanan ve ark. Resveratrol ve Kurkumin'i kombine ederek lipozomla enkapsüle ederek biyoyararlılığını arttırmayı amaçlamış ve çalışmalarında hücre büyümesinin inhibe edildiğini ve apoptozisin indüklendiğini ve farelerde prostatik adenokarsinomun belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir (25). Yine Thangapazham ve ark. PSMA'ya karşı antikolarlarla döşenmiş lipozomla enkapsüle ettikleri Kurkumin'i verdikleri çalışmalarında prostat kanseri tedavisinde önemli sonuçlar aldıklarını çalışmalarıyla göstermişlerdir (26). Kurkumin'in nanoteknolojiyle birleştirildiği diğer çalışmalarda nanopartikül olarak PLGA, manyetik nanopartiküller ve dendrimer bazlı nanoformülasyonlar da çalışılmıştır ve halen çalışılmaktadır (27).

**Nanoteknoloji ve Prostat Kanseri: Kemoterapotiklerle Tedavi**  
Nanokemoterapotik olarak adlandırılan ilaçlarla ilgili çok fazla sayıda preklinik ve az sayıda da klinik çalışma bulunmaktadır. KDPK'ye yönelik ilaçlarla olan çalışmalar tabii ki en fazla yeri tutmaktadır. Bu anlamda çalışılan ilaçlar arasında Doksorubisin, Dozetaksel, Paklitaksel, Gemsitabin ve Mitoksantron yer almakta ve bu ilaçların da kendi aralarında çeşitli kombinasyonları denenmektedir (28).

Bilindiği üzere KDPK'de tedavide ilk denenilen tedavilerden bir tanesi de Mitoksantron + prednizon kombinasyonudur. Daha sonra yapılan çalışmalarda Dozetaksel'in sağ kalıma 2 ay fazla etkisinin olduğunun bulunmasıyla beraber tedavi rejimi bu ilaca kaymıştır. Sonrasında yapılan birçok çalışmada sonucu çok değiştirebilecek, hastalığa kür olabilecek tedaviler bulunamamıştır. Belki de bu kemoterapotikler kanserli hücrelere makul yan etkilerle yeterli dozajda girebilse ve ilaç direncinden etkilenmese sonuçlar çok daha olumlu olabilecektir.

Nanokemoterapotiklerle tedavide çalışmalar Dozetaksel ve Doksorubisin üzerinde yoğunlaşmakla beraber diğer moleküller de denenmiştir. Dozetaksel, PEG ile enkapsüle edilmiş ve PSMA'ya karşı antikörlerle döşenmiş nanopartiküller içerisine konulmuş ve bu şekilde in vivo ve in vitro preklinik çalışmalarda denenmiştir. Bu çalışmalarda kanserli hücreler içerisine düşük yan etkilerle yüksek dozlarda ulaşabildiği izlenmiştir (29,30). Chandran ve ark. PEG ile poli kaprolaktonu kombine ederek oluşturdukları nanopartiküllere üre bazlı PSMA analoglarını yerleştirip içerisine Dozetaksel'i koyarak deneysel çalışmalarda bulunmuşlar ve umut vaat eden sonuçlar almışlardır (31). Kemoterapotiklerle yapılan çalışmalarda çoğunlukla başarıyla kullanılan lipozomlar şaşırtıcı bir şekilde Dozetaksel için kullanılmamış ve bununla ilgili çalışmaların yapılması hala beklenmektedir (28). Dozetaksel'in nanoteknolojiyle bulunduğu en önemli proje olarak BIND-014 adı altında Langer ve Farokhzad tarafından geliştirilmiştir. BIND-014 temel olarak Dozetaksel içeren PSMA hedeflenmiş organik nanopartikül olarak tanımlanmaktadır. Preklinik hayvan modellerinde BIND-014 ile nanopartikül içerisindeki Dozetaksel aynı doz serbest Dozetaksel'e göre hedef dokuda çok yüksek tolerabilite ile 10 kat fazla ulaşmış ve antitümör etkinlik göstermiştir (29). Aynı proje kapsamında alanında öncü bir nanopartikül olan AccurinTM piyasaya sürülmüştür. Bu nanopartikülün özelliği doku, hücre ve moleküler hedefleme mekanizmalarını aynı anda barındırabilmesi ve kullanılacağı kanser türüne göre uygun ilaçla yüklenilerek maksimum tedavi etkinliğine ulaşılabilmesi olarak belirtilmektedir. Ancak bu nanopartikülle ilgili prostat kanserine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (5,29).

Doksorubisin, KDPK'de kullanılabilen yüksek etkinliği ve ciddi kardiyotoksisteye sahip olan antrasiklin grubu bir kemoterapotiktir. Bu yan etkisinden dolayı kullanımı sınırlanmakta ve tedavi edici doza ulaşamamaktadır. Özellikle lipozomal nanopartiküllerle bu molekül üzerinde ciddi çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı hali hazırda Kaposi sarkomu, meme kanseri, over kanseri ve multipl myeloma tedavisinde onay almış ve DoxilTM, CaelyxTM ve MyocetTM adlarıyla çeşitli formlarda piyasaya sürülmüştür (30,31). Pasif hedeflemeli lipozomal Doksorubisin'in kullanıldığı in vivo modellemelerde prostat kanseri tedavisinde birbirine zıt sonuçlar çıkmıştır. İki çalışmada tümör büyümesinde belirgin bir inhibisyon gözlenmiş ancak bir tanesinde herhangi bir etki

görülmemiştir (32,33,34).

Özellikle lipozomal Doksorubisin'le ilgili umut vaat eden preklinik çalışmalar olduğu için bu konuda klinik çalışmalara da başlanmıştır. Bu konu üzerinde hali hazırda devam eden birçok klinik faz 1 ve faz 2 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda PEG'li olan ve olmayan lipozomal Doksorubisin kullanılmaktadır (35,36) (Tablo2). Hatta bir kısmında monoterapinin yanında Dozetaksel ile kombine formunun da etkinliği araştırılmaktadır (37). Bu çalışmaların ilk sonuçlarına göre 3 çalışmada serum PSA düzeyinde %50'den fazla azalma olmasının klinik yanıt olarak kabul edilmiştir. Buna göre McMenemin ve ark. metastatik KDPK olan 14 hastadan 4 tanesinde PEG'li lipozomal Doksorubisin ile klinik yanıt tespit etmişlerdir. Yine Flaherty ve ark. PEG'li olmayan lipozomal Doksorubisin'le yanıt izlemediklerini belirtmişlerdir. Bu iki çalışma sonuçları beraber olarak değerlendirildiğinde PEG'li lipozomal Doksorubisin grubunda 18/88 (%20) klinik yanıt gözlenirken PEG'li olmayan lipozomal Doksorubisin grubunda 10/77 (%13) klinik yanıt gözlendiği tespit edilmiştir. Doksorubisin'in Dozetaksel ile kombinasyonunun sinerjistik etki, yapacağı hipotezi ile yola çıkan klinik bir çalışmada prostat kanserli hastaların %50'sinde PSA azalması tespit edilmiştir (35,36). Yine diğer bir klinik çalışmada Dozetaksel'in tek başına kullanıldığı hasta grubunda %45-48 oranında PSA düşüşü izlenmesi Doksorubisin'le ilgili şüpheleri de beraberinde getirmiştir (38). Bu çalışmalarda klinik yanıtın yanında nanoteknolojinin getireceği varsayılan ve hedeflenen yan etki profilleri de değerlendirilmiştir. Burada serbest Doksorubisin ile enkapsüle lipozomal Doksorubisin karşılaştırılmış ve Doksorubisin'e ait doz kısıtlayıcı bütün yan etkilerde (kardiyotoksiste, miyelosüpresyon, cilt ve mukozal toksisite-el ayak sendromu da dahil-) lipozomal Doksorubisin lehine anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir (28). Bu durum ileride lipozomal Doksorubisin'le prostat kanseri tedavisinde çok sık karşılaşıcağımız öngörüsünü de doğrulamaktadır.

KDPK'de nanopartiküllerle tedavide Paklitaksel de denenilen kemoterapotiklerden bir tanesidir. Bir preklinik çalışmada Paklitaksel transferrin ile konjuge edilmiş bir nanopartikül içerisine konularak enkapsüle edilmiş ve bunun sonucunda sitotoksitesisi serbest forma göre 5 kat daha az olarak bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında Paklitaksel'in transferrin ile konjuge edildiği nanopartiküller ile tümör içerisine direk enjekte edilerek gösterdiği etki sadece nanopartikül içine konduğu şekle kıyasla çok daha fazla olarak bulunmuş ve çok yüksek sağ kalım göstermiştir (39). İlginç ve önemli bir çalışmada prostat kanseri hücrelerinin fazla miktarda HER-2 reseptörü salgılamasını esas alarak HER-2'yi hedef alan monoklonal bir antikör olan Herceptin ile kombine edilen Paklitaksel tedavisi ile tümör büyümesinin inhibisyonunda çok olumlu sonuçlar alınmıştır (40). Özellikle bu kanaldan ilerleyecek klinik çalışmaların ileri evre prostat kanseri tedavisinde çığır açacak sonuçlar doğurması muhtemeldir. Paklitaksel'in lipozomal nanopartiküllerde kullanıldığı diğer çalışmalarda sonuçlar yukarıda bahsedilenler gibi olumlu sonuçlar oluşturmamıştır ve hayal kırıklığına uğratmıştır. Fare ksenograft modellemelerinde ciddi kilo kaybı ve sistemik yan etkiler gözlenmiştir (41).

Bir nükleozid analogu olan Gemsitabin'in lipozomal nanopartiküllerle kullanıldığı formu birçok kanser türü için denenilen bir tedavi stratejisidir. Burada lipozomal Gemsitabin serbest olana göre 45 kat düşük bir dozajla (8 mg/kg/hafta-

360 mg/kg/hafta) potent antitümör dozuna ulaşmıştır ve bu sonuç umut vericidir. Ayrıca lipozomal Gemsitabin'le lenf nodu metastazlarında anlamlı oranda düşmeler saptanmıştır (42,43). Lipozomal yolla denenen diğer bir antikemoterapotik ajan olan Mitoksantron'la prostat kanseri büyümesinde inhibisyon izlenmekle beraber serbest Mitoksantron tedavisi ile kıyaslanmamış olması bu çalışmanın handikapı olarak değerlendirilmektedir (44).

Lipozomal Doksorubisin'in radyoterapi veya düşük frekanslı ultrason kombine edilerek etkinliği artırılmaya çalışılmıştır. Bunlarda kombinasyon tedavisi ile antitümör aktivitesinde artma izlenmiştir (45).

Kemoterapotiklere ek olarak ileri evre prostat kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan bifosfonatların da lipozomlarla konjuge edilerek etkinliklerinin artırılması amaçlanmıştır. Burada hipotez serbest olarak verilen bifosfonatların tümör çevresinden tümör ilişkili makrofajların salınımına neden olması ve bu makrofajların da tümör ilişkili inflamasyona sebep olarak VEGF, EGF ve MMP-9 gibi inflamatuvar faktörlerin salınımına neden olması ve sonuçta da bu inflamatuvar sürecin tümör progresyonuna neden olması gösterilmiştir. Lipozomal formatta verilen bifosfonatların bu süreci etkilememesi ve inflamasyona neden olmayarak tümörün ilerlemesine neden olmaması hedeflenmiştir. Bu çalışmalarda da preklinik düzeyde de olursa kısmen başarılı olunmuştur (20,46).

## Tartışma

### Gelecekte Bizi Neler Bekliyor ?

Dünya erkek nüfusunun giderek yaşlanmasına ve endüstriyelleşme düzeyinin artmasına ikincil olarak görülme sıklığı gün geçtikçe artan prostat kanseri çok muhtemeldir ki gelecekte de önemli bir toplum sağlığı problemi olmaya devam edecektir. Günümüzde erken evre prostat kanserlerinde tedavi seçeneği olarak radikal prostatektomi çok başarılı bir yöntemken ileri evre prostat kanseri olgularında böyle net ve etkin bir seçenek bulunmaması ciddi bir handikapıdır. Mevcut medikal ve radyasyon tedavilerinin etkinliğinin çok sınırlı olduğu bu grupta nanoteknoloji ile hedefe yönlendirilecek tedaviler ileride bu hastalığı da ürologlar ve onkologlar açısından korkutucu bir durum olmaktan çıkarabilmesi olasıdır. Birçok kanser hücrelerinin olduğu gibi prostat kanseri hücrelerinin de zaafı bulunacak, sadece bu hücrelerin salgıladığı ve sahip olduğu reseptörler, antijenler vs. tespit edilecek ve bunlara yöneltilmiş nanobotların taşıdığı ilaçlar özellikle tedavide yetersiz kalınan KDPK hasta grubunda arzu edilen sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaklardır. Prostat kanserinde sadece tedavi olarak değil, çok erken tanı ve koruyucu tedavi anlamında da birçok gelişmeler yaşanabilecektir. Yine üzerinde çalışmaların hala yoğun olarak sürdürüldüğü yeşil çay özü EGKG, resveratrol ve/veya kurkumin gibi doğal ürünlerde tedavi edici form ve doz belirlenecek ve prostat kanseri daha oluşmadan yok edilecek ve çok ütopik gibi görünse de eradike edilebilme ihtimali doğabilecektir. Şu an sahip olduğumuz ama yan etkileri ve ilaç direnci nedeniyle de yeterince iyi kullanmadığımız Dozetaksel, Doksorubisin ve/veya Paklitaksel gibi kemoterapotik ilaçların nanopartikül formlarıyla ilerlemiş olgularda KDPK olgularında kür sağlama şansına sahip olabileceğiz belki de. Bütün bunlar bugün için hayal ürünü gibi görünse de sadece cep telefonlarının 2000'li yılların başından itibaren geçirdiği evrim göz önüne alındığında bütün bu bahsedilenlerin hayal ürünü olmadığı ve gerçekçi birer öngörü olduğu muhakkaktır.

**Konsept:** Ali Furkan Batur

**Dizayn:** Ali Furkan Batur

**Veri Toplama veya İşleme:** Ali Furkan Batur, Kerem Gencer Kutman, Mustafa Suat Bolat

**Analiz veya Yorumlama:** Ali Furkan Batur, Kerem Gencer Kutman, Mustafa Suat Bolat

**Literatür Arama:** Ali Furkan Batur, Kerem Gencer Kutman, Mustafa Suat Bolat

**Yazan:** Ali Furkan Batur

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarların finansal desteği yoktur.

## Kaynaklar

1. Mottet N, Van den Bergh RCN, Bolla M. Prostate cancer. EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Madrid 2015.
2. Gommersall L, Shergill IS, Ahmed HU, et al. Nanotechnology and its relevance to the urologist. *Eur Urol* 2007;52:368-375.
3. Bilensoy E, Erdoğan N, Mungan AN. Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinin Tedavisinde Nanopartiküllerin Rolü. *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:61-66.
4. Rink JS, Plebanek MP, Tripathy S, et al. Update on current and potential nanoparticle cancer therapies. *Curr Opin Oncol* 2013;25:646-651.
5. Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med.* 2012;63:185-198.
6. Ranganathan R, Madanmohan S, Kesavan A, et al. Nanomedicine: towards development of patient-friendly drug-delivery systems for oncological applications. *Int J Nanomed* 2012; 7:1043-1060.
7. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm* 2008;5:505-515.
8. Doane TL, Burda C. The unique role of nanoparticles in nanomedicine: imaging, drug delivery and therapy. *Chem Soc Rev* 2012;41:2885-2911.
9. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano* 2009;3:16-20.
10. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:771-782.
11. Getzenberg RH, Partin AW, Chapter 14 Prostate cancer tumor Markers , in Campbell Walsh Urology 10th edition Uro-Oncology, New York:Elsevier Saunders, 2015.
12. Schulke N, Varlamova OA, Donovan GP, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12590-12595.
13. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:528-539.
14. Sanna V, Siddiqui IA, Sechi M, Mukhtar H. Nanoformulation of natural products for prevention and therapy of prostate cancer. *Cancer Lett* 2013;334:142-151.
15. Fujiki H, Suganuma M. Green tea: an effective synergist with anticancer drugs for tertiary cancer prevention. *Cancer Lett* 2012;324:119-125.
16. Connors SK, Chornokur G, Kumar NB. New insights into the mechanisms of green tea catechins in the chemoprevention of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2012;64:4-22.
17. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, et al. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999; 59:2115-2120.

18. Siddiqui IA, Adhami VM, Bharali DJ, et al. Introducing nanochemoprevention as a novel approach for cancer control: proof of principle with green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res* 2009; 69:1712-1716.
19. Maresca KP, Hillier SM, Femia FJ, et al. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer. *J Med Chem* 2009;52:347-357.
20. Johnson JJ, Nihal M, Siddiqui IA, et al. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:1169-1176.
21. Athar M, Back JH, Kopelovich L, et al. Multiple molecular targets of resveratrol: anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys* 2009;486:95-102.
22. Aggarwal BB. Prostate cancer and curcumin: add spice to your life. *Cancer Biol Ther* 2008;7:1436-1440.
23. Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, et al. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr* 2010;5:61-74.
24. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1894-1900.
25. Narayanan NK, Nargi D, Randolph C, et al. Liposome encapsulation of curcumin an resveratrol in combination reduces prostate cancer incidence in PTEN knockout mice. *Int J Cancer*. 2009;125:1-8.
26. Thangapazham RL, Puri A, Tele S, et al. Evaluation of a nanotechnology-based carrier for delivery of curcumin in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2008;32:1119-1123.
27. Yallapu MM, Dobberpuhl MR, Maher DM, et al. Design of curcumin loaded cellulose nanoparticles for prostate cancer. *Curr Drug Metab* 2012;13:120-128.
28. Kroon J, Metselaar JM, Storm G, et al. Liposomal nanomedicines in the treatment of prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40:578-584.
29. Shi J, Xiao Z, Kamaly N, et al. Self-assembled targeted nanoparticles: evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res* 2011;44:1123-1134.
30. Syed DN, Khan N, Afaq F, et al. Chemoprevention of prostate cancer through dietary agents: progress and promise. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2193-2203.
31. Johnson JJ, Bailey HH, Mukhtar H. Green tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: a translational perspective. *Phytomedicine* 2010;17:3-13.
32. Thomas F, Patel S, Holly JM, et al. Dihydrotestosterone sensitises LNCaP cells to death induced by epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) or an IGF-I receptor inhibitor. *Prostate* 2009;69:219-224.
33. Adhami VM, Malik A, Zaman N, et al. Combined inhibitory effects of green tea polyphenols and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on the growth of human prostate cancer cells both in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13:1611-1619.
34. Hastak K, Agarwal MK, Mukhtar H, Agarwal ML. Ablation of either p21 or bax prevents p53- dependent apoptosis induced by green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate. *FASEB J* 2005;19:789-791.
35. Flaherty KT, Malkowicz SB, Vaughn DJ. Phase I study of weekly liposomeencapsulated doxorubicin in patients with advanced, androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27:136-9.
36. Harris KA, Harney E, Small EJ. Liposomal doxorubicin for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:37-41.
37. Kouroussis C, Androulakis N, Vamvakas L, et al. Phase I study of weekly docetaxel and liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumors. *Oncology* 2005;69:202-207.
38. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
39. Sahoo SK, Ma W, Labhasetwar V. Efficacy of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles in a murine model of prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;112:335-340.
40. Goldstein D, Gofrit O, Nyska A, et al. Anti-HER2 cationic immunoemulsion as a potential targeted drug delivery system for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:269-275.
41. Bode C, Trojan L, Weiss C, et al. Paclitaxel encapsulated in cationic liposomes: a new option for neovascular targeting for the treatment of prostate cancer. *Oncol Rep* 2009;22:321-326.
42. Jantscheff P, Esser N, Graeser R, et al. Liposomal gemcitabine (GemLip)-efficient drug against hormone-refractory Du145 and PC-3 prostate cancer xenografts. *Prostate* 2009;69:1151-1163.
43. Jantscheff P, Ziroli V, Esser N, et al. Antimetastatic effects of liposomal gemcitabine in a human orthotopic LNCaP prostate cancer xenograft model. *Clin Exp Metastasis* 2009;26(8):981-992.
44. Pinto AC, Moreira JN, Simoes S. Liposomal imatinib-mitoxantrone combination: formulation development and therapeutic evaluation in an animal model of prostate cancer. *Prostate* 2011;71:81-90.
45. Hagtvet E, Roe K, Olsen DR. Liposomal doxorubicin improves radiotherapy response in hypoxic prostate cancer xenografts. *Radiat Oncol* 2011;6:135.
46. Shankar S, Siddiqui I, Srivastava RK. Molecular mechanisms of resveratrol (3,4,5-trihydroxytrans- stilbene) and its interaction with TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in androgen-insensitive prostate cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2007;304:273-285.