

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde yeni tedavi seçenekleri: enzalutamid, abirateron asetat

New treatment options in castration resistant prostate cancer: enzalutamide and abiraterone acetate

Dr. Bülent Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Prostat kanseri, testosteron düzeyini düşüren tedavilere ilk başta yanıt verirken sonraları rezistans gelişir. Kastre düzeylerdeki testostereona rağmen progresyon gelişmesi "hormon refrakter" veya "androjen bağımsız" olarak isimlendirilirdi. Halbuki prelinik çalışmalar gösterdi ki, androjenden yoksun ortamlarda bile prostat kanseri hücreleri yaşamlarını sürdürmek için androjen reseptör mutasyonları veya tümör hücresi içinde steroidogenez gibi bir çok mekanizma geliştirmektedir. Bu adaptiv mekanizmalar prostat kanser hücresinin kastrasyona dirençli ama hala hormon duyarlı kalmalarını sağlamaktadır.

Kastrasyon dirençli prostat kanserinde son iki yılda, iki hormonal tedavi ilacının sağkalımı uzattığı gösterilmiş ve FDA tarafından onay almıştır. Bu derlemede, enzalutamid ve abirateron asetat anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, abirateron, enzalutamid

İletişim (✉): bintakdogan@yahoo.com

Metastatik prostat kanserinde ilk tedavi seçeneği, androjen yoksunluğu tedavisidir. Tedaviyle birlikte hastaların %80-90'ında PSA yanıtı ve klinik yanıt alınır. Fakat zamanla hastaların neredeyse tamamında progresyon gelişecektir. Kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) demek için testosteron (T) düzeyi <50 ng/dL iken tümör progresyonu olmalıdır. Bu düzeyin sağlanması progresyonu engellemez. Sonraki tedavi kemoterapidir. Halbuki elimizdeki ilaçlarla kemoterapi, sağkalımı iyileştirememiştik ta ki taksanların keşfine kadar.

Prostat kanseri tedavisinde son yıllardaki gelişmelere hızlıca bakacak olursak: 2004 yılında bildirilen iki faz 3 çalışma ile dosetaksel kemoterapisi alan hastaların, mitoksantron alanlara karşı sağkalım avantajı elde ettiğinin gösterilmesiyle, KDPK'da dosetaksel ilk tedavi seçeneği olmuş ve FDA onayı almıştır. Bu molekül daha da geliştirilmiş ve kabazitaksel ismiyle yine mitoksantrona karşı, dosetaksel almış hastalarda, sağkalım üstünlüğü sağlayarak 2011 yılında ikinci basamak tedavi için FDA onayı almıştır. Her iki ilaç da hücre bölünmesini engelleyen gerçek sitotoksik ajanlardır. KDPK'da, özellikle de semptomatik hasta grubunda, kemoterapinin gecikmeden başlanması Avrupa üroloji kılavuzlarında önerilmiştir (1).

Asıl şaşırtıcı gelişme, 1940'lardan beri hormon bağımlı olduğunu bildiğimiz ama hormonal tedavi ile sağkalımı uzatamadığımız prostat

ABSTRACT

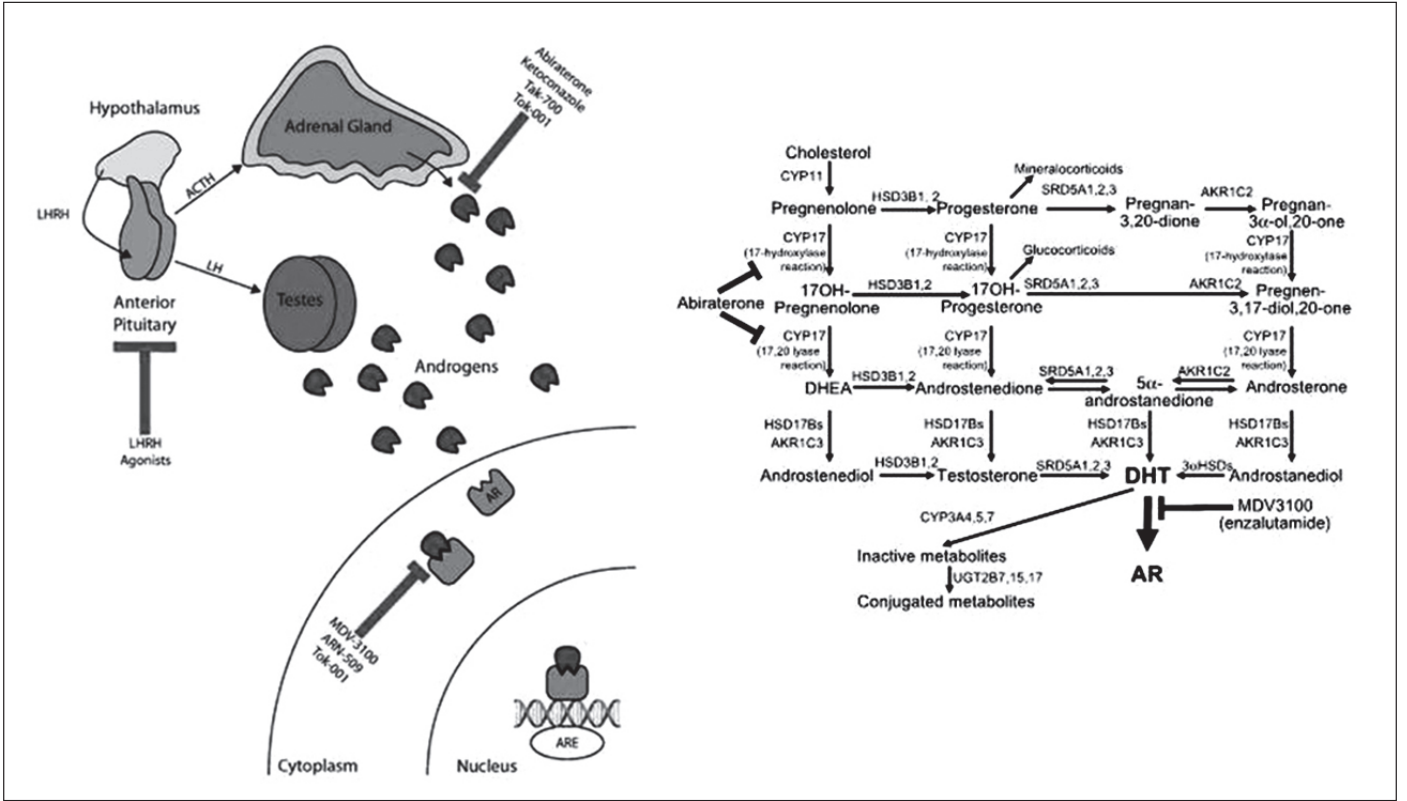
Prostate cancer initially responds to therapies that reduce testosterone level but resistance develops thereafter. Progression of disease despite castrate levels of testosterone was termed as "hormone refractory" or "androgen-independent" initially. However preclinical studies showed that prostate cancer cell develops many mechanisms to survive in androgen-poor environment such as; androgen receptor mutations and intratumoral steroidogenesis. Those adaptive mechanisms retain the prostate cancer cell castration resistant but still hormone sensitive.

In castration resistant prostate cancer, two new hormonal treatment molecules were shown to improve survival and approved by FDA in last two years. Enzalutamide and abiraterone acetate will be reviewed in this chapter.

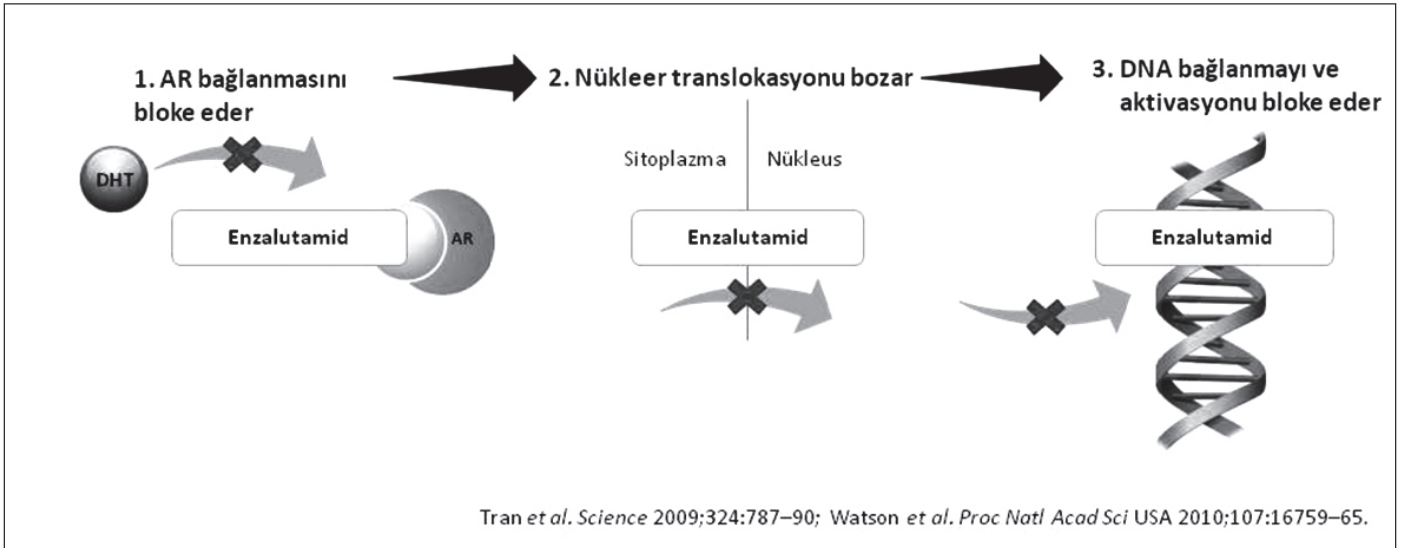
Key words: Prostate cancer, abiraterone, enzalutamide

"Enzalutamid, son çalışmalara kadar MDV3100 olarak isimlendirilen nonsteroidal antiandrojenidir, androjen reseptör sinyal inhibitörüdür."

kanserinde, yeni anti-androjen ilaçların bulunmasıdır. KDPK'da dosetaksel sonrası sağkalımı uzattığı gösterilen ve bu sebeple de onay alan iki ilaç, enzalutamid ve abirateron asetatıdır. Bu iki ilaç, prostat kanseri hücrelerinin, önceki hormonal tedavilere rağmen nasıl yaşamaya devam edebildiklerini daha iyi anlamamızı sağlamışlardır. Testosteronun prostat kanserinin son evrelerinde bile hayati role sahip olduğu ve kontrol edilmesinin sağkalıma faydası olduğu net bir şekilde ortaya konulmuştur. Abirateron, testosteronun testiste, adrenalde ve tümör hücresi içinde sentez aşamalarını engellerken, enzalutamid testosteronun reseptörle birleşmesinden DNA'ya ulaşmasına kadarki aşamaları bloke etmektedir (Şekil 1). Yani hormonal tedavi ajanı olan bu iki ilaç birbirinin alternatifi olmaktan öte, aynı amaca ulaşmada birbirini destekleyen bir rolü paylaşıyor gibi görünmektedir. Bu konuda daha net kanıtlara elbette karşılaştırmalı ve



Şekil 1. Androjen deprivasyon tedavisinde yeni ajanlar



Tran et al. Science 2009;324:787-90; Watson et al. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:16759-65.

Şekil 2. Enzalutamid, etki mekanizması

kombinasyon çalışmaları yapıldıktan sonra varılabilir. Elimizdeki faz 3 çalışmaları eşliğinde bu iki yeni hormon ilacını tanıyalım.

Enzalutamid (Xtandi)

Enzalutamid, son çalışmalara kadar MDV3100 olarak isimlendirilen nonsteroidal antiandrojenidir, androjen reseptör sinyal inhibitörüdür. Daha önceleri kullandığımız "eski jenerasyon" antiandrojenlerden farklıdır. Çünkü, reseptör afinitesi yüksektir, eski jenerasyon ilaçlar sadece büyümeyi geciktirirken, enzalutamidin hayvan modellerinde tümör büzüşmesine

sebebi olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizması 3 basamakta gerçekleşir (2): 1. Androjen reseptörünün hücre çekirdeğine transportunu engeller, 2. Bu kompleksin DNA bağlanmasını bloke eder, 3. Koaktivator bağlanmasını engeller (Şekil 2).

Faz 3 öncesi çalışmalarda ilacın antitümör etkinliği ve uygun dozu araştırılmıştır. FDA onayı almasına sebep olan ve AFFIRM adıyla bilinen faz 3 çalışmada enzalutamidin kastrasyon dirençli, kemoterapi sonrası progresif hastalıkta, sağkalımı uzatıp uzatmadığı placebo kontrollü bir çalışma ile araştırıldı (3).

"Abirateron asetat, ekstragonadal ve testiküler androjen sentezinde kritik enzim olan sitokrom P-450c17 (CYP17) enziminin inhibitörüdür. Dual fonksiyon ile hem 17 α -hidroksilazı hem de C17-20-liyazı inhibe eder."

“Prostat kanser hücreleri kastrasyon duyarsız olduklarında bile hormon duyarlı olmaya devam etmektedirler.”

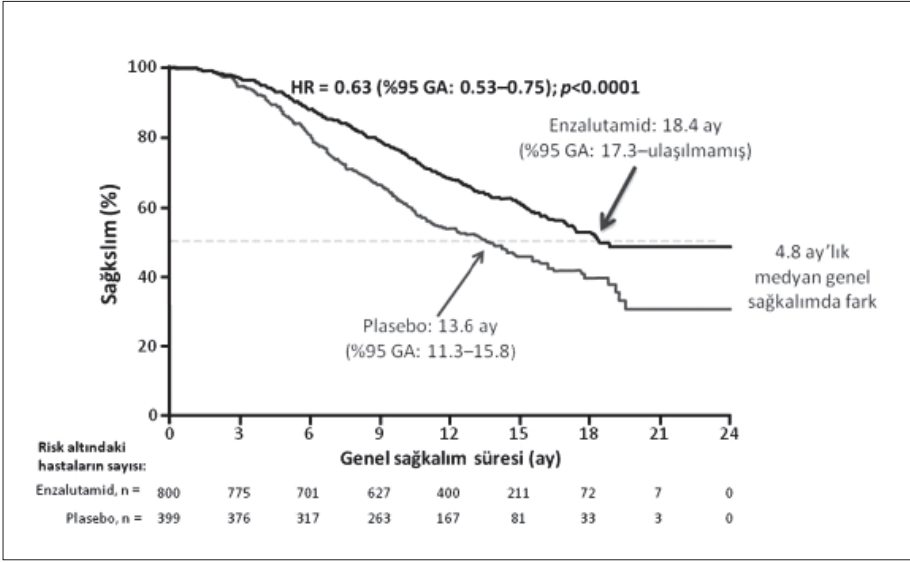
hastalarda T seviyelerinin kastre düzeyde olduğu düşünülürse, bu yan etkiler, daha ileri androjen sinyal inhibisyonunun non-kanseröz dokulardaki etkileriyle açıklanabilir. Enzalutamid kolunda %0.6 oranında nöbet rapor edildi.

Enzalutamid, 31 Ağustos 2012’de FDA tarafından onaylanmıştır. 40 mg’lık tabletleri vardır. Aç veya tok karına 1 x 4 tb şeklinde ağızdan alınır. Maksimum konsantrasyona 0.5-4 saatte ulaşır, yarı ömrü yaklaşık 7 gündür, 28 gün tedaviden sonra plazma kararlı konsantrasyona ulaşır. Kemoterapi öncesi plasebo ile kıyaslandığı PREVAİL ve bicalutamid ile kıyaslandığı TERRAIN, devam eden faz 3 çalışmalarıdır.

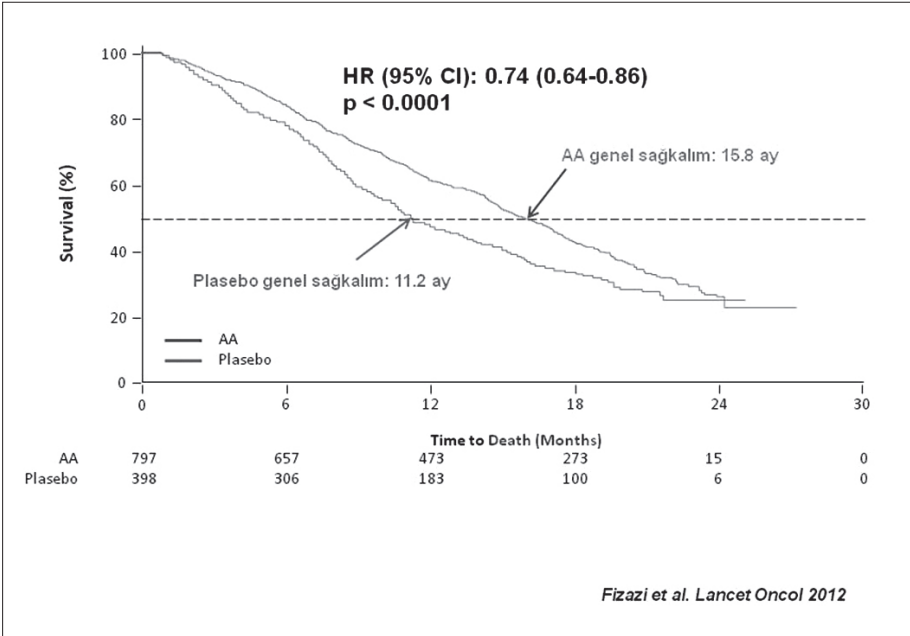
Abirateron asetat (Zytiga)

Abirateron asetat, ekstragonadal ve testiküler androjen sentezinde kritik enzim olan sitokrom P-450c17 (CYP17) enziminin inhibitörüdür. Dual fonksiyon ile hem 17 α -hidroksilazı hem de C17-20-liyazı inhibe eder (Şekil 1). Böylece T üretimi sadece testis veya adrenalde değil, prostat kanser hücrelerinde de engellenmiş olur. Kolesterolde seks steroidlerine, kortikosteroidlere giden üretim zinciri, mineralokortikoidlere doğru kayar. Zaten ilacın yan etkileri artan mineralokortikoid düzeyleriyle ilişkilidir. Bu yan etkiler; hipokalemi, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesidir. ACTH bağımlı pozitif geri-beslemeyi (feedback) azaltmak için tedaviye düşük doz glukokortikoid eklense bu yan etkiler azalacaktır.

Bu potent ilacın sağkalıma etkisi COU-AA-301 isimli faz 3 çalışma ile araştırılmıştır (4). Çalışmaya daha önce dosetaksel ile tedavi edilmiş mDKPK hastaları 2:1 oranında 1000 mg abirateron asetat + 2x5 mg prednizon (797 hasta) veya plasebo (398 hasta) almak üzere randomize edildiler. Ara analizde, çalışma sonunda beklenenlerden daha fazlasına ulaşılmışta köremeye son verildi. Erken sonuçlar abirateronun plaseboya göre genel sağkalım üstünlüğünü ortaya koydu; sırasıyla 14.8 vs 10.9 ay (HR:0.65, P<0.001). Benzer şekilde PSA



Şekil 3. AFFIRM çalışmasında genel sağkalım



Şekil 4. COU-AA-301 çalışmasında güncellenmiş sağkalım

Bu çalışmada hastalar, Eylül 2009-Kasım 2010 arasında çift kör olarak 2:1 oranında günde 160 mg enzalutamid (800 hasta) veya plasebo (399) kollarına randomize edildi ve önceden planlanmış ara analiz sonrası

çalışma sonlandırıldı. Ortanca sağkalım enzalutamid ve plasebo kolları için 18.4 ay ve 13.6 ay (enzalutamid grubunda ölüm için hazard oranı: 0.63, p<0.001) olarak bulundu (Şekil 3). Diğer söyleyişle enzalutamide, plaseboya göre ölüm riskinde %37 risk azalmasına sebep oluyordu.

Enzalutamidin üstünlüğü tüm ikincil hedeflerde de ortaya çıktı. Bunlar; >%50 PSA düşme yanıtı olan hasta oranı (%54 vs %2), yumuşak doku yanıt oranı (%29 vs %4), hayat kalitesi yanıt oranı (%43 vs %18), PSA progresyon zamanı (8.3 vs 3 ay), radyografik progresyonsuz sağkalım oranı (8.3 vs 2.9 ay) ve ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen zaman (16.7 vs 13.3 ay) idi. Buna rağmen yorgunluk, ishal ve sıcak basmaları enzalutamid kolunda daha sık görüldü. Tüm

“Etki mekanizması

3 basamakta gerçekleşir:

- 1. Androjen reseptörünün hücre çekirdeğine transportunu engeller,*
- 2. Bu kompleksin DNA bağlanmasını bloke eder,*
- 3. Koaktivator bağlanmasını engeller.”*

progresyonuna kadar geçen zaman (10.2 vs 6.6 ay), progresyonsuz sağkalım (5.6 vs 3.6 ay) ve PSA yanıt oranı (%29 vs %6) gibi ikincil hedeflerde de abirateron anlamlı ölçüde plasebodan iyiydi. Mineralokortikoid ilişkili yan etkiler abirateron kolunda daha sık rapor edildi. Bu çalışmanın güncellenmiş analizi sağkalım farkının 3.9 aydan 4.6 aya uzadığını gösterdi (Şekil 4) (5).

Yıllardır LHRH analogları metastatik prostat kanserinde standart tedavi olmuştur. LHRH analogları ile hastaların çoğunda kastre düzey olarak kabul edilen <50 ng/dl T (daha önce uzun isim yazılmamış, dikkatlice ve özenle bakılırsa görülecektir) seviyelerine ulaşılır. Bilateral orşiyektomi ile bu düzey 20 ng/dl'nin altına iner. "Mass spektroskopisi" gibi yüksek derece duyarlı yeni ölçüm teknolojisi, AA ile T düzeylerinin 1-2 ng/dl seviyelerine kadar düştüğünü göstermiştir. Bu bulgular önceden kabul ettiğimiz kastre düzeyin ne kadar sorgulanabilir olduğunu da net olarak göstermektedir. Çünkü, daha önce hiçbir ikincil hormonal manipülasyonun sağkalımı arttırdığı gösterilememişken, AA ile bu kanıtlanmıştır. COU-AA-301 (tam isim yazılması) çalışmasından sonra AA, mKDPK'da kemoterapi sonrası FDA onayı almıştır.

Takiben yapılan COU-AA-302 çalışması kemoterapi öncesi mKDPK hastalarında AA'nın plaseboya kıyasla radyografik progresyonsuz sağkalımı arttırdığını göstermiştir, sırasıyla 16.5 ay vs 8.3 ay (p<0.001) (6). Genel sağkalım plasebo kolunda 27.2 ay iken AA kolunda ortanca değere ulaşamamıştır. AA ölüm riskinde %25 azalmaya sebep olmuştur (HR:0.75, P:0.01). Bu değer önceden tanımlanan değere ulaşmadığı için anlamlı olarak kabul edilmemiş, genel sağkalımda

AA lehine bir eğilim olarak yorumlanmıştır. AA, 302 çalışmasından sonra FDA tarafından kemoterapi öncesi mKDPK hastaları için onay almıştır.

AA, her gün saat 22'ye kadar yemekten 2 saat sonra 1 x 1000 mg (4 adet 250 mg tablet) olarak alınır ve sonrasında 1 saat yemek yenmez. Tok iken ilaç alındığında emilim artacaktır. 2 x 5 mg prednizonla birlikte alınır. Kan basıncı, serum potasyum düzeyi, sıvı tutulumu ve karaciğer fonksiyon testleri ilk üç ay haftada bir kez, sonrasında 4 haftada bir monitorize edilir.

Gelecek tedaviler

Radyum-223, kanser hücrelerinde DNA çift zincir hasarına sebep olurken kemik iliğine toksisitesi oldukça düşük bir alfa-yayıcı radyofarmösitik ajandır. Faz 3 çalışmada mKDPK progresif hastalığı olan kemoterapi almış veya almamış semptomatik hastalarda radyum plasebo karşısında sağkalım yanında (14.9 vs 11.3 ay) ilk iskelet ilişkili olay ve hayat kalitesinde de istatistiksel anlamlı iyileşmeye sebep olmuştur. Orteronel, CYP17A inhibitörüdür ama spesifik olarak 17,20-liyazı inhibe eder. Plasebo karşısında faz 3 çalışması devam etmektedir. Tasquinomod, oral kinolon-3-karboksamiddir. Antianjiyojenik ve anti-tümör özellikleri vardır. Başka bir çok ilaç günlük pratiğe girmek için çalışmaların sonlanmasını beklemektedir.

Sonuç

Son yıllarda mKDPK tedavisinde bir çok yeni ilaç klinik kullanıma girebilmiştir. Neticede

bu ilaçların sağkalıma katkıları aylarla ifade edecek kadar azdır ve bu aylar çok büyük paralarla satın alınabilmektedir. Belki de bu işin en iyi tarafı, bu moleküllerin faz 3 çalışmalarıyla prostat kanserinin daha iyi anlaşılabilir hale gelmesidir. Prostat kanser hücreleri kastrasyon duyarlı olduklarında bile hormon duyarlı olmaya devam etmektedirler. Hormonal tedavide etkinliğin tam olarak gerçekleşmesi intratümöral kastrasyonun başarılmasıyla ve androjen reseptörlerinin işlevsiz hale getirilmesiyle mümkündür. Bu yeni bilgilerle aslında prostat kanseri tedavisinde hormon tedavisinde henüz sona gelmediğimizi anlıyoruz. Hormonal aksın her aşamasında etkin olan bu ilaçların yanında, immün mekanizmaları kullanan aşılarla ve son olarak sitotoksik ajanlara kadar aslında geniş spektrumda ve tamamen ayrı mekanizmalarla çalışan moleküller ufkumuzu daha da açmaktadır.

Fakat bu durum birazcık kafa karışıklığına da sebep olmuştur. Hangi ilaç ne zaman, hangi sırayla, tek başına mı kombine mi gibi soruların doğru yanıtı halen bilinmemektedir. Bu sebeple de daha erken ve daha erken evrelerde çalışmalar yapılmaktadır. Böylece bir yandan sağkalımı daha da uzatmak hedeflenirken öte yandan ateş pahası olan bu ilaçların daha geniş bir hasta popülasyonuna ve uzun süreli reçete edilmesi söz konusu olmaktadır.

Birbirini takip eden basamaklarda çalışan moleküllerin birlikte kullanılması sinerjistik bir etkiye sebep olabilir. Bunu ileride yapılacak çalışmalar ortaya koyacaktır. Her hasta ve her ilacın özgün olduğu unutulmamalıdır. mKDPK evresinde multidisipliner yaklaşımın son derece kritik olduğunu son söz olarak vurgulamak istiyorum.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Urology guidelines on prostate cancer 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf
2. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787-90.
3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
5. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983-92.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.