

# Kastrasyona dirençli prostat kanserinde yeni tedavi seçenekleri: denozumab, alpharadin

## New treatment options in castration resistant prostate cancer: denosumab, alpharadin

Dr. Hakan Gemalmaz

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın

### ÖZET

Kemik metastazı kastrasyona dirençli prostat kanserinde (KDPK) genel bir durumdur ve morbidite, mortalite, artmış tedavi maliyetlerinin en büyük sebebidir. Patolojik kırık, spinal kord basısı, kemiğe yönelik cerrahi veya eksternal radyoterapi gereksinimini içeren iskelet ile ilgili olaylar (İİO) ile birliktelik gösterirler. Üstelik prostat kanseri (PK) için androjen azaltıcı tedaviler (AAT) hızlanmış kemik kaybı ve kırılabilirliğe bağlı kırıklara neden olur. Bu anlamda, optimal tedavinin hastalığa özgü tedavilerin yanı sıra kemiğe yönelik tedavi seçeneklerini de dikkate alması gereklidir. RANK ligand (RANKL) kemik rezorpsiyonun önemli bir aracıdır. Denozumab tamamen insan kaynaklı monoklonal anikor olup, özgül ve yoğun olarak RANKL'a bağlanarak onu inaktive eder. Denozumab ile RANKL/RANK yolunun inhibisyonunun kemik metastaz ve İİO geciktirebileceği gösterilmiştir. Denozumab klinik kullanım için güncel olarak mevcuttur. Radyum-223 deneysel, alfa ışınım yayan, kalsiyum benzeri etki gösteren ve böylece doğal olarak kemik arayan bir ajandır. Faz III bir çalışmada (ALSYMPCA), Radyum-223 tedavisi genel sağkalımda artış ve İİO'da gecikmeyle sonuçlanmıştır. İstenmeyen olaylar minör gastrointestinal yan etkiler ve nadiren ciddi olan hafif kemik iliği baskılanmasıdır. Denosumab ve radyum-223 KDPK hastalar için benzersiz ve farklı tedavi seçeneklerini temsil edebilir; gelecek araştırmalar var olan ve yeni tedavi ajanları ile ardışık veya kombine kullanımlarına yönelmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Kastrasyona dirençli prostat kanseri, denosumab, radyum-223, kemik metastazı, iskelet komplikasyonları

### ABSTRACT

Bone metastasis are a common condition of castration resistant prostate cancer (CRPC) and a major cause of morbidity, mortality and increased treatment costs. They are associated skeletal-related events (SREs), including pathologic fracture, spinal cord compression, and the need for surgery or external radiotherapy to the bone. Also, androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer leads to accelerated bone loss and associated with fragility fractures. In this manner, optimal management requires consideration of bone-targeted therapy as well as disease-specific therapy. RANK ligand (RANKL) is an important mediator of bone resorption. Denosumab is a fully human monoclonal antibody that binds avidly and specifically to RANKL, inactivating it. It has been showed that inhibition of RANKL/RANK pathway with denosumab can delay bone metastasis and SREs. Denosumab is currently available for clinical use. Radium-223 is an experimental, alpha-emitting, calcium mimetic and thus a natural bone-seeking agent. In a phase III trial (ALSYMPCA), Radium-223 treatment resulted in improved overall survival and delayed SREs. Adverse events consist of minor gastrointestinal side effects and mild myelosuppression that were rarely severe. Denosumab and Radium-223 may represent unique and distinct options for patients with CRPC; future trials should address their use in combination or in sequence with existing and novel agents.

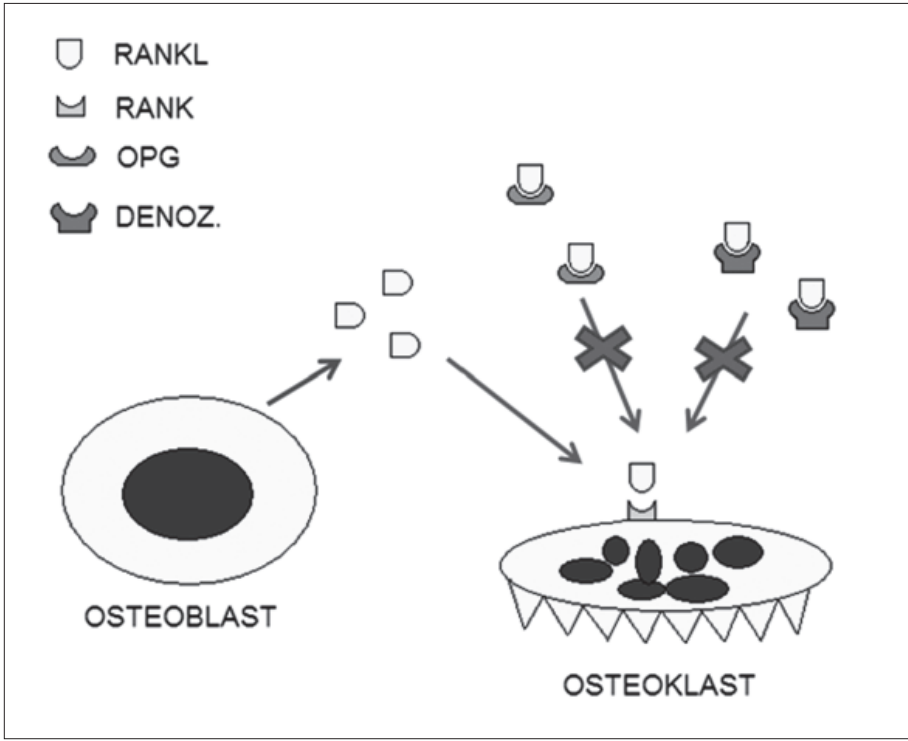
**Keywords:** Castration-resistant prostate cancer, denosumab, radium-223, bone metastasis, skeletal complications

İletişim (✉): hakangemalmaz@yahoo.com

**K**emik metastazları prostat kanserinden (PK) ölen erkekler %90'ından fazlasında saptanan bir durum olup, ölüm, sakatlık, yaşam kalitesinde azalma, tedavi maliyetlerinde artışın ana etkenidir (1,2). PK'ne bağlı kemik metastazları spinal kord basısı, patolojik kırık, hiperkalsemi, cerrahi girişim, veya eksternal radyoterapi uygulamaları gerektiren iskelet ile ilgili olaylara (İİO) neden olur (3). Kastrasyon dirençli prostat kanserli (KDPK) erkeklerin yaklaşık %22'si metastatik lezyon bölgesindeki kemik bütünlüğünün zayıflamasına bağlı patolojik kırık deneyimi yaşayacaklardır (4). Üstelik bu hasta grubu halen almakta oldukları androjen azaltıcı tedaviler (AAT) nedeniyle de kemik mineral yoğunluğunun azalması sonucu ortaya çıkan osteoporozise bağlı artmış kırık riski taşımaktadırlar (5). Önerilen dozlarda kalsiyum ve vitamin D3

replasman tedavilerine rağmen AAT başlanan olgular kemik mineral yoğunluklarının yılda yaklaşık olarak %2-4'nü kaybederler<sup>4</sup>. Çeşitli geniş retrospektif çalışmalarda AAT alan olgularda 5 yıl içerisinde nispi kırık riskinin almanlara kıyasla yaklaşık olarak %21-45 arttığı bulunmuştur (6-8).

Tüm bilgiler ışığında majör morbidite ve mortalite nedeni olan İİO önlenmesi bu hasta grubunda özellikle önem kazanmaktadır. Metastaz olmayan olgularda tedavi bağımlı osteoporotik kırık veya metastaz gelişiminin önlenmesi ya da metastatik hastalıkta İİO oluşum sıklığının azaltılması güncel tedavi stratejileridir. Bu amaçla kullanılacak başlıca tedavi ajan ve yöntemler bifosfonatlar, denozumab, alfa ve beta ışınım yapan radyoizotop tedavileri, eksternal radyoterapidir.



Şekil 1. RANKL/RANK/OPG yolu ve denozumab'ın etki mekanizması (10).

Bu derlemenin ana konuları denozumab ve alfa ışınım yapan radyum-223 (alphanadın) olup, metastaz biyolojisinin anlaşılması ve güncel onkolojik prensiplerden farklı bir yaklaşımla sağkalım avantajı sağlanabileceğinin gösterilmesi bakımından benzersiz ajanlardır.

## Denozumab

Denozumab tamamen insan kaynaklı anti RANKL (receptor activator of nuclear factor-κB ligand) monoklonal antikordur, özgül ve yoğun olarak RANKL'a bağlanarak onu inaktive eder ve osteoklastların oluşumunu, sağkalımını (apoptozis neden olarak), osteoklastik aktiviteyi önler. Temel olarak denozumabın etkinliği osteoprotegerinin (OPG) fizyolojik rolünün taklidi esasına dayanır<sup>9</sup>. Etki mekanizmasının anlaşılabilmesi açısından "Şekil: 1" verilmiş ve kemik oluşum döngüsü aşağıda ayrı bir başlık olarak açıklanmıştır:

**Normal kemik fizyolojisine kısa bir bakış:** Kemik dokusunun sağlığı; osteoklastik hücrelerin neden olduğu rezorpsiyon ve osteoblastik hücrelerin yönettiği yeni kemik dokusu oluşumu arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Osteoklastlar makrofaj ailesi kökenli iken osteoblastlar mezankimal kök hücrelerden kaynaklanır, osteoklastların oluşumu ve ortaya çıkan osteoklastik aktivitenin regülasyonu osteoblastların yakın etkisi ve denetimi

altındadır. Osteoblastlar kemik dokusunun organik matriksini sentezleyerek salgılar ve daha sonra bu matriks mineralize olarak yeni kemik oluşur. Osteoklastlar ise kemik dokusuna bağlanarak kemik rezorbe eden enzimlerin içine doldurulduğu asidifik rezorpsiyon vakuelleri oluşturarak etki ederler (10,11). Osteoklastik aktiviteye bağlı kemik matriksinin yıkılması osteoblastik aktivitenin stimülasyonuna yol açan transform edici büyüme faktör-β, insulin-benzeri büyüme faktörü I ve II, fibroblast büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü gibi çeşitli faktörlerin ortaya çıkmasına neden olur (12).

Osteoklast regülasyonu karışık olmakla birlikte baskın yol RANK (receptor activator of nuclear factor-κB) sinyal yoludur (10). RANK osteoklast hücre yüzeyi antijenidir. Kemik stromal hücreleri, osteoblastlar ve aktive olmuş T hücreleri RANK ligandı (RANKL) salgılayarak osteoklast öncülerinin farklılaşarak aktive osteoklastlara dönmesi ve sağkalımını yönetirler (13-15). Benzer şekilde

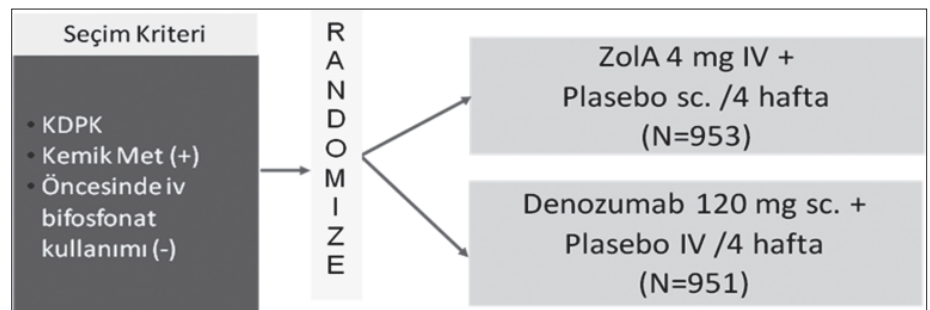
osteoklastik aktivitenin sonlandırılması ve osteoklastların apoptozise yönlendirilmesi de osteoblast/stromal hücrelerden salgılanan tümör nekroz faktörü reseptörleri (TNFR) süper ailesinin bir üyesi olan osteoprotegerin (OPG) vasıtasıyla olur. OPG, RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve onun RANK'a bağlanmasını engeller (15,16).

## Metastatik KDPK olgularda osteoklast inhibisyonu amacıyla denozumab kullanımı

PK olgular arasında İİO yaşanması açısından en riskli grup hastalar KDPK + kemik metastazı izlenen gruptur. Bu hasta grubunda İİO sıklığını azalttığı gösterilen ilk ajan zoledronik asittir (ZA). ZA 039 çalışmasına kemik metastazı bulunan 643 olgu alınmış ve olgular 3 haftada bir tedavi almak üzere plasebo, ZA 4mg ve 8mg olmak üzere 3 ayrı gruba randomize edilmiştir. Bu çalışma ile plaseboya kıyasla ZA 4mg uygulamasının kabul edilebilir bir yan etki profili ile İİO sıklığında azalma sağlayabildiği gösterilmiştir (4,17). ZA 4mg uygulamasının plaseboya kıyasla sırasıyla İİO sıklığını %33,2'e karşın %44,2 ([%95 Güvenlik aralığı (GA), -20,3 -1,8]; p=0,021) azalttığı, ancak genel sağkalımın değişmediği gösterilmiştir.

Denozumabın kırık önleme çalışmasında yüksek kemik kırık riski taşıyan AAT alan metastaz bulunmayan PKli olgularda plaseboya kıyasla (Denozumab, her 6 ayda bir 60mg cilt altı uygulama, 3 yıl süresince) kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış (p<0,001) ve vertebral kırık insidansında azalmaya (plaseboya kıyasla RR 0,38, p=0,006) yol açtığı gösterilmiştir (9). Bu çalışma ile PKli olgularda potansiyel olarak denozumabın kullanılabileceği gösterildikten sonra ZA ile denozumab metastatik KDPK olgularda eşdeğerlilik ve üstünlük açısından karşılaştırılmıştır (18). Çalışma protokolü aşağıdaki şekilde özetlenmeye çalışılmıştır (Şekil 2).

Denozumab ilk İİO görülene kadar geçen süreyi ZA'e kıyasla sırasıyla 20,7 aya karşın 17,1



Şekil 2. Kemik metastazlı KDPK tedavisinde denozumab ve ZA karşılaştırma çalışması (18).

*“Bu endikasyonda kullanılan ve İİO sıklığında azalma ve ortaya çıkış için geçen sürede istatistiksel anlamlı fark elde edilen tek ajan halihazırda denozumabdır.”*

ay (hazard ratio (HR): 0,82 [%95 GA, 0,71-0,95]; p=0,0002 noninferiority için, p=0,008 superiority için) olarak uzattığı, İİO sıklığını %18 azalttığı gösterilmiştir. Osteoklastik aktivite inhibitörlerinde görülen yan etkiler arasında oldukça önemli sayılan çene kemiği nekrozu denozumab grubundaki olgularda %2, ZA ile %1 oranında görülmüştür (p=0,09). Çene kemiği osteonekrozu nadir olmakla birlikte özellikle ağız hijyen bozukluğu olması risk faktörü olarak vurgulanmıştır ve görülme sıklığı tedavi süre uzunluğuna paralel olarak artmaktadır. Hipoklasemi denozumab ile daha yüksek oranda (%13'e karşı %6, p<0,001) izlenmiştir. Denozumab, ZA kıyasla kemik döngü belirteçlerini anlamlı ölçüde azaltmıştır (P< 0,0001). Her iki ajanda sağkalım üzerine etkili değildir.

### **KDPK'li olgularda kemik metastazlarının önlenmesinde denozumab**

Bu endikasyonda kullanılan ve İİO sıklığında azalma ve ortaya çıkış için geçen sürede istatistiksel anlamlı fark elde edilen tek ajan halihazırda denozumabdır. Bu endikasyonda ZA etkinliğinin araştırıldığı Zometa European Study (ZEUS) ve STAMPEDE çalışmaları halen sonuçlanmamıştır (19,20). Denosumab 147 çalışmasına kemik metastazı için en az bir risk faktörü taşıyan 1432 metastatik olmayan KDPKli olgu alınmış ve risk faktörleri PSA>8µg/L veya PSA ikileme zamanı <10 ay olarak belirlenmiştir (21).

*“Kemik arayan radyoizotoplar arasında radyum-223 yeni, sağkalım üzerine etkili olduğu ilk kez gösterilen ve bu etkinliği geniş randomize faz III çalışmayla kanıtlanmış, halen deneysel bir ajandır.”*

Bu çalışmada subkutan yolla denozumab 120mg veya plasebo 4 haftalık periodla verilmiştir. Denozumab verilen grupta kemik metastazı görülme süresi 4,2 ay daha uzun olarak saptanmıştır (29,5ay vs 25,2 ay, HR: 0,85 [%95 GA, 0,73-0,98]; p=0,028). Ek olarak denozumab ilk kemik metastazı görülme zamanını da plaseboya kıyasla sırasıyla ortalama 33,2 aya karşı (%95 GA 22,4-33,1) 29,5 ay (%95 GA 22,4-33,1) uzatmıştır. Genel sağkalım açısından her iki grup arasında bir fark saptanmamış olup denozumab ile ortalama sağkalım 43,9 iken plasebo ile 44,8 aydır (HR 1,01 [%95 GA 0,85-1,2]; p=0,91). Denozumab alan grupta hipokalsemi %2, çene kemiği osteonekrozu %5 oranında saptanmıştır. Plasebo alan grupta hipokalsemi oranı %1'den az olup, çene kemiği osteonekrozu izlenmemiştir. Denozumab 147 çalışmasının tartışma kısmında vurgulandığı gibi denozumab ile kemik metastaz izlenmeyen sağkalım sürelerindeki artış; kemik mikro ortamı ve RANKL sinyal yolunun PKli olgularda kemik metastazı gelişiminde önemli bir yol olduğunu kanıtı dayalı olarak ortaya koymaktadır. Bu derlemede kemik fizyolojisi bölümünde kısaca anlatılan kemik yıkım ve oluşum döngüsü sırasında ortaya çıkan sinyal molekülleri, büyüme faktörleri prostat kanser hücresi için ideal yaşam ortamı sunmaktadır.

### **Osteoklastik tedavide seçim**

Halen etkinliği gösterilen 2 ajandan hangisi seçilmelidir sorusu aklımıza geldiğinde denozumabın ZA'e belirgin 3 avantajı vardır: Kullanım kolaylığı (ZA intravenöz, Denozumab subkutan yolla), etkinlik ve böbrek yetmezliği olan olgularda bile güvenle kullanılabilirliği. Ancak bulunabilirlik ve maliyet konusu bu seçimde dikkate alınması gereken faktörlerdir. Denozumab, ZA'den yaklaşık 2 kat daha pahalıdır. Bu nedenle önerilen akılcı bir yaklaşımla kullanılacak ajanın seçilmesidir. Her ne kadar kemik döngü belirteçleri klinik uygulamalara yön veren kılavuzlarda önerilen bir yöntem olmasa da özellikle ZA kullanılan olguların yaklaşık %20'sinde osteoklastik aktivitenin göstergesi olarak bilinen uNTx (urinary N-telopeptide) hedef düzey olan 50nmol/l üzerindedir (22). Dolayısıyla bu olgularda belki denozumab kullanımı akılcı bir yaklaşım olarak görülebilir.

### **Radyum-223 (Alpharadin)**

Kemik arayan radyoizotoplar arasında radyum-223 yeni, sağkalım üzerine etkili

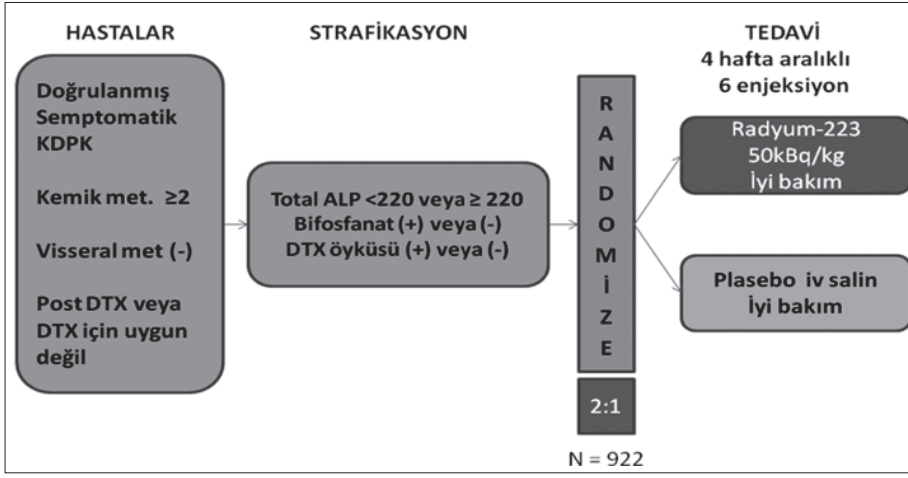
olduğu ilk kez gösterilen ve bu etkinliği geniş randomize faz III çalışmayla kanıtlanmış, halen deneysel bir ajandır (23).

### **Etki mekanizması**

Radyum-223 alfa partikül ışınımı yapan, kalsiyum benzeri etkileri taklit eden, doğal olarak kemik arayan bir ajandır ve kemik matriksinin %50'sini oluşturan kemik minerali hidroksiapatit onun doğal hedefidir (24-26). Kemik metastazlarının olduğu bölgeler yeni kemik dokusu oluşumunun yoğun olarak izlendiği bölgeler olduğu için hidroksiapatit açısından zengindir: radyum-223 hidroksiapatit molekülüyle birleşerek kemik matriksine entegre olur ve ışınım ömrü süresince (yarı ömrü 11,4 gün) bu bölgede terapötik etkisini gösterir (25,27). Alfa partiküllerinin beta partiküllerinden en önemli farkı terapötik ışın mesafesinin 100µmden kısa olması ve pratik olarak 2-10 hücre ötesinde ışın etkinliğinin olmamasıdır. Ancak bu kısa ışınım mesafesine rağmen yüksek doğrusal enerji transfer gücü nedeniyle beta ışınlarına kıyasla daha fazla çift zincir DNA hasarı oluşturur (28). Kısa ışınım mesafesi, terapötik öldürücü alfa radyasyonun kemik iliği hücrelerine ulaşma şansını azaltır ve ışınımın arzu edilen metastatik tümör hücreleri düzeyinde kalmasını sağlar (23).

### **Klinik kullanım**

Deneysel olarak insan meme kanseri iskelet metastazı modelinde radyum-223'ün antitümör etkiye sahip olduğu ortaya konduktan sonra ilk olarak faz II klinik bir çalışmada ağrılı kemik metastazı olan 64 KDPK olguya eksternal radyoterapi + 4 doz doz radyum-223 veya plasebo uygulamış, plaseboya kıyasla sırasıyla ortalama sağkalımın 65 haftaya karşı 46 hafta uzattığı (p=0,017) gösterilmiştir (25,26). Daha sonra çift kör, randomize doz aralığı belirlemeye yönelik çok merkezli ikinci bir faz II çalışma ile radyum-223'ün değişen dozları ağrılı kemik metastazına sahip 100 KDPK'li olguda kullanılmıştır (26). Ağrı azalması 2. haftada tüm doz aralıklarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (p=0,035). Ağrı azalması cevabı veren hasta yüzdesi 8. haftada 5, 25, 50 ve 100kBq/kg dozlarda sırasıyla %40, %63, %56 ve %71 olarak saptanmıştır. Median sağkalım arasında değişen dozlarda fark saptanmamış, sadece 100kBq/kg dozunda kemik alkalin fosfataz değişimi 4 ve 8. Haftada (sırasıyla p<0,0001 ve p=0,0067) saptanmıştır. Tüm gruplarda çok ciddi yan etki izlenmemiştir. Bu ve benzeri faz II çalışma ile uygun doz (verilen dozların



Şekil 3: ALSYMPCA Faz III çalışma protokolü (Met.: metastaz, DTX: dositaksel)

üzerine çıkılmasının mümkün olabileceği tespitiyle) ve kabul edilebilir yan etki profili ile radyum-223'ün klinik kullanılabilirliği gösterilmiştir.

İlk geniş klinik etkinlik çalışması ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients) Faz III, çift kör, randomize, çok merkezli bir çalışma olarak planlanmıştır (29). Bu çalışmada ağırlı kemik metastazı olan KDPK'li 922 olgu 4 hafta aralıklarla toplam 6 doz radyum-223 50kBq/kg veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma protokolü aşağıdaki şekilde kısaca özetlenmiştir (Şekil 3). Visseral metastaz olan olgular çalışma kapsamına alınmamış, hastalar alkalin fosfataz (ALP), daha önce dositaksel kemoterapisi, bifosfonat tedavisi alıp, almadığına göre gruplandırılmışlardır. Birincil sonlanım genel sağkalım, ikincil sonlanım olarak ise ilk İİO'a kadar geçen süre, ALP progresyonuna geçen süre, total ALP cevabı, total ALP normalizasyonu, PSA progresyonuna geçen süre, güvenlik, yaşam kalitesi değişimleri belirlenmiştir.

Çalışma ilk ara analiz sonrası radyum-223 alan hasta grubunda belirgin sağkalım avantajı (genel sağkalım radyum-223 14 ay, plasebo 11,2 ay,  $p=0.00185$ ,  $HR=0,695$ ) görüldüğü için sonlandırılmıştır. Ek olarak İİO'a kadar geçen süre radyum-223'de 13,6, plaseboda 8,4ay anlamlı olarak uzamıştır ( $HR=0.610$  [%95 GA, 0.461–0.807];  $p=0.00046$ ). Ayrıca ALP, PSA cevapları istatistiksel olarak

anlamlı olarak elde edilmiştir. Radyum-223 genel olarak iyi tolere edilmiş olup tüm yan etki profili göz önüne alındığında radyum-223 grubunda plasebo grubuna kıyasla yan etki sırasıyla %88'e %94 olarak daha düşük ortaya çıkmıştır. Derece 3-4 nötrope ni radyum-223 ile %2, plasebo kolunda %1 oranında saptanırken derece 3-4 trombositopeni sırasıyla %4'e karşın %2 olarak bulunmuştur. Radyum-223 kolunda diyare sıklığı %22, plasebo kolunda %13, kusma sırasıyla %17'ye karşın %13 olarak saptanmıştır. Yakın zamanda daha detaylı yayınlanan sonuçlarına göre spinal kord kompresyonu radyum-223 kolunda %3 iken plasebo kolunda %6 olarak saptanmıştır ( $HR=0.44$  [%95 GA, 0.22–0.88];  $P=0.016$ ) (30). Bu çalışma KDPKli olgularda spinal kord basısının anlamlı olarak azaltılabildiğinin gösterildiği ilk çalışmadır. Ayrıca alt grup analizi kemik alkalin fosfatı yüksek olan olgularda ve kemik rezorpsiyonu önlenmesi amacıyla zoledronik asit kullananlarda ek bir toksisite olmadan radyum-223'ün daha etkin olduğunu göstermektedir. Bu durum kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu nedeniyle teorik olarak radyum-223'ün osteoblastik aktivitenin devam ettiği kemik metastazı alanlarında tutulmasına ve daha uzun kalabilmesine bağlı olabilir (29).

ALSYMPCA Faz III çalışmasının yakın zamanda güncellenen verilerine göre radyum-223 kolunda ortalama genel sağkalım 14,9ay, plasebo kolunda ise 11,3 ay olup ilk sonuçların bildirildiği 2,8 aylık sağkalım artışı 3,6

aya çıkmıştır ( $HR=0.695$ ; [%95 GA, 0.581–0.832];  $p=0.00007$ ). İlk İİO görülmeye kadar geçen süre radyum-223 ile ortalama 15,6 ay, plasebo ile 9,8 ay olarak bulunmuştur ( $HR=0.658$  [%95 GA, 0.522–0.830];  $p=0.00037$ ). Güvenlik ve yan etki profili halen makul sınırdadır: derece 3-4 nötrope ni radyum-223'de %2,2, plaseboda %0,7, grade 3-4 trombositopeni sırasıyla %6,3 ve %2'dir (31). Ancak bu ana kadar yaşam kalitesi üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir bildirimde halen bulunulmamıştır.

## Sonuç

Kemik metastazları PK olgularda genel, morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerindeki artışın ana nedenlerinden biridir. İİO olayların önlenmesi, oluşumun geciktirilmesini içeren kemiğe yönelik tedaviler günümüzde hastalığa özgü tedaviler yanı sıra uygulanması gereken tedavi stratejileri olarak benimsenmiştir. Denozumab metastaz oluşumunu önleyebilme potansiyeline sahip olduğu gösterilen ilk ajan olup, kemik metastaz biyolojisinde RANKL/RANK yolunun potansiyel önemini daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Radyum-223 ise bu amaçla kullanılan ve genel sağkalıma etkili olduğu gösterilen tek ajandır. ALSYMPCA çalışmasının ayrıntılı analizine bakıldığında ZA kullanan olgularda daha etkin olduğu gösterilmiştir. Denozumab + radyum-223 kombinasyonu ile de benzer bir etkinliğin ortaya çıkabileceği düşünülebilir. KDPK'li olgularda sağkalım üzerine etkinliği gösterilen örneğin, dositaksel, abirateron, enzalutamid (MDV3100) gibi ajanlar ile osteoklast inhibisyonu yapan bu iki ajanla kombine tedavilerin planlanabileceği ve etkinliğinin pozitif yönde olacağı muhtemeldir. Halen devam eden dositaksel + radyum-223 kombinasyonunun faz I ve II çalışmaları buna örnektir (32). Özetle sağkalım beklentisi kısa olan KDPK'li olgularda mevcut terapötik ajanların optimal kullanımını belirleyen araştırmalara ihtiyaç vardır, denozumab ve radyum-223 bu amaçla ardışık veya kombine olarak kullanılabilir potansiyeline sahip ajanlardır.



## Kaynaklar

1. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1588-1594.
2. Lange PH, Vessella RL. Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metastasis Rev* 1998;17(4):331-336.
3. Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol* 2010;37 Suppl 2:S15-S29.
4. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-1468.
5. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345(13):948-955.
6. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2):154-164.
7. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7897-7903.
8. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):136-139.
9. Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-755.
10. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423(6937):337-342.
11. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655-1664.
12. Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrazi MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *J Biol Chem* 1986;261(27):12665-12674.
13. Kodama H, Nose M, Niida S, Yamasaki A. Essential role of macrophage colony-stimulating factor in the osteoclast differentiation supported by stromal cells. *J Exp Med* 1991;173(5):1291-1294.
14. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I et al. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397(6717):315-323.
15. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-176.
16. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142(12):5050-5055.
17. 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):879-882.
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 randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-822.
19. Parker CC, Sydes MR, Mason MD et al. Prostate radiotherapy for men with metastatic disease: a new comparison in the Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) trial. *BJU Int* 2013;111(5):697-699.
20. Coleman RE. Emerging strategies in bone health management for the adjuvant patient. *Semin Oncol* 2007;34(6 Suppl 4):S11-S16.
21. 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.
22. Cook RJ, Coleman R, Brown J et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(11 Pt 1):3361-3367.
23. Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J* 2013;19(1):71-78.
24. McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1341-1351.
25. Henriksen G, Breistol K, Bruland OS, Fodstad O, Larsen RH. Significant antitumor effect from bone-seeking, alpha-particle-emitting (223)Ra demonstrated in an experimental skeletal metastases model. *Cancer Res* 2002;62(11):3120-3125.
26. Nilsson S, Franzen L, Parker C et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):587-594.
27. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6250s-6257s.
28. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266(5603):653-655.
29. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical: results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. *J.Clin.Oncol.* 30[Suppl 5]. 2012. Ref Type: Abstract
30. Sartor AO, Heinrich D, Helle SI, et al. Radium-223 chloride impact on skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). *J.Clin.Oncol.* 30[Suppl 5]. 2012. Ref Type: Abstract
31. 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.
32. Algeta ASA. A Study of Alpharadin® With Docetaxel in Patients With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). In: *ClinicalTrials.gov* [website on the Internet]. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2013 [updated January 7, 2013]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106352>. NLM identifier: NCT01106352.