



KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Feyza FIRAT ATAY ¹

GİRİŞ

Prostat kanseri erkekler arasında en sık görülen ikinci kanser nedenidir. Yaşlanan nüfusla birlikte yeni prostat kanseri teşhis ve ölüm oranlarının artması beklenmektedir. Tedavilerdeki önemli gelişmelere rağmen kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) hala önemli bir hastalık yüküne sebep olmaktadır. Yüksek mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinin başında heterojen bir hastalık olması gelmektedir.

Hormon duyarlı dönemde androjen deprivasyon tedavisi alan hastaların büyük bir kısmı kısa süre içinde kastrasyona dirençli hale gelir. Bu durum tanımsal olarak, testosteron düzeyinin 50 ng/dl (1.7 nmol/l) altında olmasına rağmen kanserin radyolojik ya da biyokimyasal progrese olması durumunu temsil eder. Metastatik hale gelen hastaların %10-20 kadarı 5 yıl içinde kastrasyona dirençli fenotipe dönüşmüş olur. Tedavi altındaki hastaların önemli bir kısmının ölümü ile sonuçlanır.

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) androjen reseptör (AR) ilişkili ve ilişkisiz olmak üzere birden fazla karmaşık mekanizma sonucu meydana gelmektedir. Primer ve sekonder direnç gelişimi gözlenebilmektedir. Kastrasyon direncinin nasıl olduğu kesin olarak aydınlatılamamış olsa da AR overekspresyonu, AR mutasyonları, AR amplifikasyonu, AR DNA hipermetilasyonu gibi birtakım mekanizmalar suçlanmaktadır. AR nin 20'den fazla splice varyantı tespit edilmiştir ve bunlardan tümör dokusunda V7 varyantının varlığı kastrasyona direnci gelişmesinde önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. AR-7 ve 9 varyantları liganddan bağımsız olarak transkripsiyon faktörü olarak çalıştığı ve androjen için bağlanma bölgesinden yoksun olduklarından dolayı ilaç direnci ile ilişkili-

¹ Uzm.Dr., Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ORCID iD : 0000-0002-2841-2985
DOI: 10.37609/akya.3789.c892

RPC ve belirli DDR gen değişiklikleri olan hastalar için önemli bir hedefli tedavi seçeneğidir.

Lütesyum PSMA 617

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), prostat kanseri hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda ifade edilen bir hücre zarı proteinidir. Transmembran glutamat karboksipeptidazdır. Lütesyum-177- PSMA-617, sözkonusu proteini ifade eden hücrelere beta parçacık radyasyonu ileten bir radyoligand tedavisidir. En az 1 seri androjen reseptör yolağı inhibitörü ve taksan bazlı kemoterapi ardından metastatik KDPK tedavisi için kullanımı VISION çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada lütesyum tedavisi standart bakıma eklendiğinde genel sağkalımı ve radyografik PSK'yi uzatmıştır.

Yüksek PSMA ekspresyonu, prostat kanserinde kötü prognozun bağımsız bir biyobelirtecidir. Metastatik lezyonların çoğunda PSMA pozitif ve azalmış sağ kalımla ilişkilendirilmiştir.

Kemik Metastazlarına Yaklaşım

Denosumab, nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı bir monoklonal antikordur. Bifosfanatlar, merkezi oksijeni karbonla değiştiren pirofosfat analoglarıdır. Osteoklast aktivitesini inhibe eder. Mineralizasyonu artırır. Osteoklastlar üzerine doğrudan apoptotik etkiye sahiptirler. Bifosfanatlar ve denosumab gibi kemik yapısını modifiye eden ajanlar kastrasyona dirençli prostat kanserinde kemik metastazlarında semptom olmasa bile kullanılmalıdır. İv bifosfanatlar ile radyoterapinin ağrı palyasyonu açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada etkinlikleri benzer olarak izlenmiştir. Kemik metastazlarından kaynaklanan lokalize kemik ağrısı olan hastalarda radyoterapi hala standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Lokalize olmayan, daha yaygın hastalıkta bifosfanatlar ve denosumab tercih edilecek ajanlardır. Bu ajanları kullanırken özellikle kırılğan hastalarda renal yan etkilere ve elektrolit bozukluklarına dikkat edilmelidir. Çene osteonekrozu da nadir görülen ancak oldukça önemli bir yan etkidir.

KAYNAKLAR

- Kulasegaran T, Oliveira N. (2024) Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Advances in Treatment and Symptom Management. *Curr Treat Options Oncol.* 25(7):914-931..
- Devlies W, Eckstein M, Cimdamore A, Devos G, Moris L, Van den Broeck T, et al. (2020) Clinical Actionability Of The Genomic Landscape Of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Cells.*9(11) 10.3390/cells9112494.
- Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, Dorff TB. (2016) Patient Experience In The Treatment Of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: State Of The Science. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 19(2):111-21.
- <https://www.uroturk.org.tr/urolojiData/Books/520/kastrasyona-direncli-prostat-kanserinde-tedavi.pdf>

- Zhang Y, Ming A, Wang J, Chen W, Fang Z. (2024) Protacs Targeting Androgen Receptor Signaling: Potential Therapeutic Agents For Castration-Resistant Prostate Cancer. *Pharmacol Res.* 205:107234.
- Hadaschik BA, Eiber M, Weber M, et al. (2023) Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography (PSMA-PET) Disease Extent And Overall Survival (OS) In Patients (Pts) With High-Risk Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Nmcrpc): An International Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol.* 41S:ASCO #5010.
- Sharifi N, et al. (2010) Mechanisms and Limitations to the Activation of the Androgen Receptor in Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Investig Med.* 58:938-944.
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. (2018) Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 378(26):2465-2474.
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre MA, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2020) Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 10;383(11):1040-1049.
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Small EJ. (2021) Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 79(1):150-158.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. (2010) Prednisone Plus Cabazitaxel Or Mitoxantrone For Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel Treatment: A Randomised Open-Label Trial. *Lancet.* 2;376(9747):1147-54.
- Hashemi M, Zandieh MA, Talebi Y, Rahmiani P, Shafiee SS, Nejad MM, Babaei R, Sadi FH, Rajabi R, Abkenar ZO, Rezaei S, Ren J, Nabavi N, Khorrami R, Rashidi M, Hushmandi K, Entezari M, Taheriazam A. (2023) Paclitaxel And Docetaxel Resistance In Prostate Cancer: Molecular Mechanisms And Possible Therapeutic Strategies. *Biomed Pharmacother.* 160:114392.
- Tannock IF, Wit R, Berry, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S. (2004) Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 351:1502-1512.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, Luukkaa M, Nyandoto P, Hemminki A, Nilsson S, McCaffrey J, Asola R, Turpeenniemi-Hujanen T, Laestadius F, Tasmuth T, Sandberg K, Keane M, Lehtinen I, Luukkaala T, Joensuu H. (2013) 2-Weekly Versus 3-Weekly Docetaxel To Treat Castration-Resistant Advanced Prostate Cancer: A Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 14(2):117-24.
- Patel SA, Hoffman-Censits J. (2017) Cabazitaxel In The Treatment Of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Patient Selection And Special Considerations. *Onco Targets Ther.* 17; 10:4089-4098.
- Attard G, Reid AH, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folkard E, Messiou C, Molife LR, Maier G, Thompson E, Olmos D, Sinha R, Lee G, Dowsett M, Kaye SB, Dearnaley D, Kheoh T, Molina A, de Bono JS. (2009) Selective Inhibition Of CYP17 With Abiraterone Acetate Is Highly Active In The Treatment Of Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10;27(23):3742-8.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27;377(4):352-360.
- Lu-Yao G, Nikita N, Keith SW, Nightingale G, Gandhi K, Hegarty SE, Rebbeck TR, Chapman A, Kantoff PW, Cullen J, Gomella L, Kelly WK. (2020) Mortality and Hospitalization Risk Following Oral Androgen Signaling Inhibitors Among Men with Advanced Prostate Cancer by

- Pre-existing Cardiovascular Comorbidities. *Eur Urol.* 77(2):158-166.
- Wang L, Dehm SM, Hillman DW, et al. (2018) A Prospective Genome-Wide Study Of Prostate Cancer Metastases Reveals Association Of Wnt Pathway Activation Ve Increased Cell Cycle Proliferation With Primary Resistance To Abiraterone Acetate-Prednisone. *Ann Oncol* 29:352-360.
- Kohli M, Ho Y, Hillman DW, et al. (2017) Androgen Receptor Variant AR-V9 İs Coexpressed With AR-V7 İn Prostate Cancer Metastases Ve Predicts Abiraterone Resistance. *Clin Cancer Res*;23(16):4704-4715.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubner B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. (2014) AR-V7 And Resistance To Enzalutamide And Abiraterone İn Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 11;371(11):1028-38.
- Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K et al. (2014) Updated İnterim Efficacy Analysis And Long-Term Safety Of Abiraterone Acetate İn Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 66(5):815-25..
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF et al. (2015) Abiraterone Acetate Plus Prednisone Versus Placebo Plus Prednisone İn Chemotherapy-Naive Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (COU-AA-302): Final Overall Survival Analysis Of A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 16(2):152-60.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K. Et al. (2011) Abiraterone And Increased Survival İn Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 364(21):1995-2005.
- Morris MJ, Heller G, Hillman DW, Bobek O, Ryan C et al. (2023) Randomized Phase III Study Of Enzalutamide Compared With Enzalutamide Plus Abiraterone For Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Alliance A031201 Trial). *J Clin Oncol.* 20;41(18):3352-3362.
- Moreira RB, Debiasi M, Francini E, Nuzzo PV, Velasco G, Maluf FC, Fay AP, Bellmunt J, Choueiri TK, Schutz FA. (2017) Differential Side Effects Profile İn Patients With Mccrcc Treated With Abiraterone Or Enzalutamide: A Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *Oncotarget*;8(48):84572-84578.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN et al. (2016) Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 71(2):151-154.
- Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. (2015) Effect Of Enzalutamide On Health-Related Quality Of Life, Pain, And Skeletal-Related Events İn Asymptomatic And Minimally Symptomatic, Chemotherapy-Naive Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PREVAIL): Results From A Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 16(5):509-21.
- Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR et al. (2016) Efficacy And Safety Of Enzalutamide Versus Bicalutamide For Patients With Metastatic Prostate Cancer (TERRAIN): A Randomised, Double-Blind, Phase 2 Study. *Lancet Oncol.* 17(2):153-163.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al. (2012) Increased Survival With Enzalutamide İn Prostate Cancer After Chemotherapy. *N Engl J Med.* 27;367(13):1187-97.
- Morris MJ, Heller G, Hillman DW, Bobek O, Ryan C, Antonarakis ES et al. (2023) Randomized Phase III Study Of Enzalutamide Compared With Enzalutamide Plus Abiraterone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Alliance A031201 Trial). *J Clin Oncol.* 20;41(18):3352-3362.
- Saad F, Efsthathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F et al. (2021) Apalutamide Plus Abiraterone Acetate And Prednisone Versus Placebo Plus Abiraterone And Prednisone İn Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (ACIS): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multinational, Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 22(11):1541-1559.
- Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, Beuzeboc P et al. (2017) Radium 223 Dichloride For Prostate

- Cancer Treatment. *Drug Des Devel Ther.* 6;11:2643-2651.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM et al. (2013) Alpha Emitter Radium-223 And Survival In Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 18;369(3):213-23.
- Sheikh NA, Petrylak D, Kantoff PW, Dela Rosa C et al. (2013) Sipuleucel-T Immune Parameters Correlate With Survival: An Analysis Of The Randomized Phase 3 Clinical Trials In Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 62(1):137-47.
- GuhaThakurta D, Sheikh NA, Fan LQ, Kandadi H et al. (2015) Humoral Immune Response against Nontargeted Tumor Antigens after Treatment with Sipuleucel-T and Its Association with Improved Clinical Outcome. *Clin Cancer Res.* 21(16):3619-30.
- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, et al. (2006) Hershberg RM. Placebo-Controlled Phase III Trial Of Immunologic Therapy With Sipuleucel-T (APC8015) In Patients With Metastatic, Asymptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 1;24(19):3089-94.
- Madan RA, Antonarakis ES, Drake CG, Fong L et al. (2020) Putting the Pieces Together: Completing the Mechanism of Action Jigsaw for Sipuleucel-T. *J Natl Cancer Inst.* 1;112(6):562-573.
- Small EJ, et al. (2015) A Randomized Phase II Trial of Sipuleucel-T with Concurrent versus Sequential Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research.* 21:3862-9.
- Petrylak DP et al. (2018) Overall Survival and Immune Responses with Sipuleucel-T and Enzalutamide: STRIDE Study. *J Clin Oncol* 36; 246-246.
- Maselli FM, Giuliani F, Laface C, Perrone M et al. (2023) Immunotherapy in Prostate Cancer: State of Art and New Therapeutic Perspectives. *Curr Oncol*;30(6):5769-5794.
- Lemery S, Keegan P, Pazdur R. (2017) First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med*;377(15):1409-1412.
- Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA et al. (2019) Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*;5(4):471-478.
- Maselli FM, Giuliani F, Laface C, Perrone M, Melaccio A. Et al. (2023) Immunotherapy in Prostate Cancer: State of Art and New Therapeutic Perspectives. *Curr Oncol.* 13;30(6):5769-5794.
- jasin M, Rothstein R. (2013) Repair Of Strand Breaks By Homologous Recombination. *Cold Spring Harb Perspect Biol* ;5(11):a012740.
- Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. (2014) PARP Inhibitors For BRCA1/2 Mutation-Associated And BRCA-Like Malignancies. *Ann Oncol*;25(1):32-40.
- Helleday T. (2011) The Underlying Mechanism For The PARP And BRCA Synthetic Lethality: Clearing Up The Misunderstandings. *Mol Oncol.* 5(4):387-93.
- Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML, Srinivasan P (2019). Tumour Lineage Shapes BRCA-Mediated Phenotypes. *Nature.* 571(7766):576-579.
- Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R. (2017) Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.*:PO.17.00029.
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. (2020) Olaparib For Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*; 382:2091.
- Abida W, Patnaik A, Campbell D (2020) Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol* ;38(32):3763-3772.
- Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P (2023) Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.*;388(8):719-732.
- Clarke NW, Armstrong AJ, Oya M, Shore N et al. (2025) Efficacy and Safety of Olaparib Plus Abiraterone Versus Placebo Plus Abiraterone in the First-line Treatment of Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic and Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer:

Analyses from the Phase 3 PROpel Trial. *Eur Urol Oncol.* (2):394-406.

Hussain MH, Kocherginsky M, Agarwal N, et al (2024) BRCAAway: A Randomized Phase 2 Trial Of Abiraterone, Olaparib, Or Abiraterone + Olaparib In Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Bearing Homologous Recombination-Repair Mutations (Hrrm) *J Clin Oncol.* 42:19.

Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E et al. (2023) Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 41(18):3339-3351.

Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K et al. (2021) Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 385(12):1091-1103.

Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. (2019) Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA For Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 213:275–85.

Gralow JR, Biermann JS, Farooki A et al (2009) NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw. Suppl* 3:S1-32; quiz S33-5.

Fleisch H. (1998) Bisphosphonates: Mechanisms Of Action. *19*(1):80-100.

Hoskin P, Sundar S, Reczko K et al. (2015) A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 107(10):djv197.