

Bölüm 3.4.2

YENİ NESİL ANTİ-ANDROJEN AJANLAR

Ahmet ÜNSAL¹

| GİRİŞ

Prostat kanseri; ortaya çıkması, büyümesi ve çoğalması androjen reseptörü (AR) sinyal yolunun aktivitesi ile yakından ilişkili olan, hormona bağımlı bir malignitedir. Metastatik veya rekürren prostat kanseri sıklıkla hormonal tedavi veya androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile tedavi edilir. Bu tedavi seçenekleri, %80'inden fazlası androjene bağımlı olan prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynayan testosteron üretimini hem testis dokusunda hem de prostat dokusunda inhibe ederken AR sinyalizasyonunu da bloke ederek çalışır (1). ADT, luteinize edici hormon salgılayıcı hormon (LHRH) agonist ve antagonistlerini ve bikalutamid gibi AR blokerlerini içerir. ADT uygulanan hastalar başlangıçta iyi yanıt oranlarına sahip olmalarına rağmen çoğu vaka birkaç yıl içinde nükseder ve kastrasyona dirençli prostat kanseri (KRPK) gelişir (2).

AR inhibisyonundaki ilk terapötik girişim, AR ligand aktivasyonunu bloke etmeye yönelik steroidal analoglar olan birinci nesil antiandrojenlerin geliştirilmesidir. Bu ajanlara karşı gelişen direnç mekanizmalarının; AR amplifikasyonundan, nokta mutasyonlarından, ligandan bağımsız AR ek varyantlarının ekspresyonundan, intratümöral androjen üretiminden veya aşağı akış sinyal mekanizmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (2). Farmakolojik özelliklerdeki bu değişiklikler, ikinci nesil antiandrojenlerin ortaya çıkması ihtiyacına yol açmıştır. Yeni nesil antiandrojenler, yalnızca AR'ye karşı antagonisttir ve androjen reseptörüne karşı diğer steroidal reseptörlere göre daha fazla özgül-

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ahmetnsal@gmail.com

Randomize, faz III ARASENS çalışması metastatik KDPK tedavisi için dozetaksel artı ADT tedavisine darolutamid eklenmesinin etkinliğini değerlendirmiştir. 1306 hastanın dahil edildiği çalışmada primer sonlanım noktası genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Plasebo kolu ile karşılaştırıldığında darolutamid ile ölüm riski %32.5 daha düşük saptanmıştır (26).

Darolutamid ile görülen en sık yan etkiler transaminaz artışı, nötropeni, konstipasyon, iştahsızlık, döküntü ve hipertansiyon olarak bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Denis LJ, Griffiths K. Endocrine treatment in prostate cancer. *Semin Surg Oncol* [Internet]. 2000 Jan; 18(1):52–74.
2. Knudsen KE, Kelly WK. Outsmarting androgen receptor: creative approaches for targeting aberrant androgen signaling in advanced prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 May; 6(3):483–93.
3. Rice MA, Malhotra S v., Stoyanova T. Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2019; 9(AUG).
4. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 27; 377(4):338–51.
5. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 May 1; 20(5):686–700.
6. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet* [Internet]. 2022 Apr 30; 399(10336):1695–707.
7. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Oct 1; 13(10):983–92.
8. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jan 10; 368(2):138–48.
9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve 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* [Internet]. 2015 Feb 1; 16(2):152–60.
10. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jul 11; 381(2):121–31.
11. Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jun 10;40(17_suppl):LBA5004–LBA5004.
12. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic

- Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019; 37(32):2974–86.
13. FDA approves Enzalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. [Internet]. 2019.
 14. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jun 28; 378(26):2465–74.
 15. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 4; 382(23):2197–206.
 16. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
 17. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 31; 371(5):424–33.
 18. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun 20; 34(18):2098–106.
 19. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, et al. ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res* [Internet]. 2012 Mar 15 [cited 2023; 72(6):1494–503.
 20. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Apr 12; 378(15):1408–18.
 21. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2021 Jan 1; 79(1):150–8.
 22. FDA approves apalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer [Internet]. 2018.
 23. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 1; 381(1):661.
 24. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Jul 10; 39(20):2294–303.
 25. Moilanen AM, Riikonen R, Oksala R, et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Jul 3; 5.
 26. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Sep 1; 387(9):860.
 27. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 10; 383(11):1040–9.