

سرطان پروستات مقاوم به Castration: مکانیسم‌ها، اهداف و درمان

چکیده

بیماران دارای سرطان پروستات مقاوم به (CRPC) castration، که پس از درمان Docetaxel پیشرفت می‌کنند، تاچندی پیش تنها راه‌های درمانی محدودی داشتند؛ ولی پیشرفت‌های اخیر در این زمینه چشم اندازهای جدیدی را در رابطه با درمان این بیماری ارائه داد. تحقیقات مولکولی، درک بهتری درباره مکانیسم‌های CRPC ایجاد نمود که منجر به یک رویکرد منطقی در معرفی داروهای جدید شده است.

برخی از درمان‌های جدید در دسترس عبارت‌اند از:

مهارکننده‌های بیوستنز اندروژن، داروهای جدید شیمی درمانی، درمان‌های Bone-targeted و ایمونوتراپی. هدف این مقاله بررسی مکانیسم‌های مقاومت کانسر پروستات، تارگت‌های درمانی ممکن، همچنین گزینه‌های جدید برای درمان CRPC است.

کلیدواژگان: کانسر پروستات، مقاوم به کاستراسیون.

پیشگفتار

کانسر پروستات شایع‌ترین بدخیمی مردان در کشورهای غربی است که دومین علت مرگ و میر به شمار می‌رود. پیشرفت‌ها در غربالگری و تشخیص بیماری، باعث کشف بیماری در مراحل اولیه شده است (در تقریباً ۸۵ درصد موارد) مرحله‌ای که در آن گزینه‌های درمانی باهدف Cure، شامل جراحی، رادیوتراپی و در بعضی موارد فقط Active surveillance است. با این حال برای بیماری منتشر شده و End stage، درمان‌های حاضر تنها به صورت پالیاتیو می‌باشند.

در سال ۱۹۴۱، مطالعات Hodges و Huggins رابطه تنگاتنگ اندروژن‌ها با رشد تومور پروستات را نشان داد. محرومیت اندروژن (castration) درمانی کلیدی بصورت مونوتراپی یا در ترکیب با دیگر روش‌ها شد. پاسخ‌های اولیه به درمان castration کاملاً مطلوب است که با یک رگرسیون بالینی قابل توجه و پاسخ‌های سریع بیوشیمیایی که با افت PSA در ۹۰-۸۰٪ بیماران متاستاتیک مشخص می‌شود، همراه است. (۱، ۳) علیرغم این پاسخ اولیه خوب، بهبودی بطور متوسط ۲-۳ سال به طول می‌انجامد. در این موارد کانسر پروستات به یک فاز مقاوم به Castration (CRPC) پیشرفت می‌کند که منجر به بقای متوسط ۱۸-۱۶ ماه پس از CRPC می‌گردد. اگرچه درمان‌های سیستمیک یک گزینه درمانی در این بیماران بوده است، با این حال شیمی درمانی توسط تمامی بیماران CRPC قابل تحمل نمی‌باشد که ناشی از کم‌موربیدیتی‌های هم‌زمان یا محدودیت ذخایر مغز استخوان است. در سال ۲۰۰۴، نتایج دو آزمایش اصلی بالینی فاز ۳، Docetaxel را بعنوان رژیم شیمی درمانی خط اول بیماران Advance stage قرار داد. درمان در بیماران CRPC، یک چالش بالینی قابل توجهی خواهد داشت. هدف این مقاله بررسی مکانیسم‌های

دکتر فاطمه زاهدی

متخصص رادیوتراپی - انکولوژی
مسئول فنی مرکز انکولوژی صدرا

COActivatorهای آن را در حضور سطوح پایین یا حتی در غیاب اندروژن افزایش دهند که رسپتورهای دیگری همانند فاکتورهای رشد اپیتلیال، فاکتور رشد انسولین و رسپتور تیروزین کیناز را در بر می‌گیرد.

۵- مسیرهای بای پس: ایجاد مسیرهای بای پس مستقل از AR_s می‌تواند بر آپوپتوز ناشی از درمان‌های سرکوبگر اندروژن غلبه کند که یک مثال آن افزایش تولید پروتئین‌های آنتی آپوپتوز مثل BCL2 است.

۶- سلول‌های بنیادین: سلول‌های بنیادین سرطان پروستات، سلول‌های کمیاب و تمایز نیافته‌ای هستند که AR_s را در سطح خود بیان نمی‌کنند و بقای مستقل از اندروژن‌ها دارند. در حال حاضر تصور بر این است که این سلول‌ها می‌توانند مسئول حفظ رشد و پیشرفت تومور باشند چرا که می‌توانند تحت شرایط درمانی فاقد اندروژن زنده بمانند.

شناسایی این سلول‌ها بر پایه‌ی بیان پروتئین سطح می‌باشد (Integrin, CD133, α1β1) که می‌تواند اجازه درمان باتارگت‌های جدید را به ما بدهد. (۲)

گزینه‌های درمانی

رشد کانسر پروستات اساساً وابسته به اندروژن است و تومورهای متاستاتیک عموماً تحت درمان Ablation اندروژن با یا بدون آنتی اندروژن قرار می‌گیرند. با این حال مقاومت به هورمون درمانی ظرف ۱۸-۱۲ ماه رخ می‌دهد (رمیسیون ۳-۲ سال طول می‌کشد) و CRPC ایجاد می‌شود. مقاومت به هورمون‌ها (در بیماران متاستاتیک) با اندازه‌گیری PSA احتمالاً کمتر از ۳-۲ سال است و طول عمر بیماران با CRPC در حال حاضر بیش از ۱۸-۱۶ ماه می‌باشد. تا همین اواخر، بیماران CRPC گزینه‌های درمانی محدودی پس از شیمی درمانی با Docetaxel داشتند. با این حال در سال ۲۰۱۰ گزینه‌های جدیدی بوجود آمدند.

سه درمان غیرهورمونی که باعث افزایش طول عمر می‌شوند عبارت‌اند از: Docetaxel بعنوان شیمی درمانی خط اول، Cabazitaxel شیمی درمانی سیتوتوکسیک در خط دوم درمان و یک واکسنی که Sipuleucel-T نام دارد. همچنین اخیراً دیده شده دستکاری هورمون‌ها با Abiraterone acetate افزایش بقا در CRPC را به همراه خواهد داشت. گزینه‌های درمانی پالیاتیو در حال حاضر برای بیماران با CRPC می‌تواند به گروه‌های مختلفی همچون درمان‌های خط دوم هورمونی، عوامل کموتراپی، ایمونوتراپی بر مبنای واکسن، بیس فسفونات‌ها، رادیوتراپی و استفاده از تارگت‌های جدید تقسیم شود.

مقاومت در زمینه CRPC، تارگت‌های درمانی جدید و معرفی درمان‌های حال حاضر و آینده می‌باشد.

مکانیسم و اهداف در CRPC

نکته کلیدی در پیشرفت داروهای جدید و بهینه سازی سرکوب اندروژنیک در مراحل پیشرفته CRPC شناسایی و توصیف تارگت‌های مولکولی و مکانیسم‌هایی است که منجر به رشد تومور می‌شوند. شواهد تجربی نقش مهمی را به فعالسازی مجدد رسپتورهای اندروژنیک (AR_s) و حتی سایر مسیرهای جایگزین در رشد تومور اختصاص می‌دهد. (۱) بطور کلی مکانیسم‌های مقاومت می‌تواند به ۶ گروه تقسیم شود:

۱- افزایش بیان آنزیم‌های درگیر در استروئیدوژنز: مطالعات نشان داده است که در بیماران CRPC، حتی سطوح سرمی اندروژن Castrate شده هنوز برای فعالسازی AR_s کافیست و می‌تواند بقای سلول‌های سرطانی را حفظ کند. در حقیقت سطوح داخل توموری تستسترون در بیماران CRPC با بیماران غیر Castrate برابر است. تصور بر این است که این اندروژن‌ها سنتز مستقیمی در سلول‌های سرطانی پروستات دارند که این ناشی از upregulation آنزیم‌ها و فعالسازی مسیرهای لازم برای سنتز اندروژن‌هایی چون تستسترون و دی هیدروتستسترون (DHT) می‌باشد. همچنین متاستازهای استخوان حاوی مسیرهای آنزیمی دست نخورده برای تبدیل اندروژن‌های آدرنال به تستسترون و DHT می‌باشد. (۲)

۲- افزایش بیان AR_s (رسپتورهای اندروژنی): تکثیر DNA مسئول بیان بیش از حد AR_s و فعالسازی آن در حضور سطوح پایین (اندروژن‌ها) می‌باشد.

۳- موتاسیون‌های ژنی AR_s و تغییر اختصاصیت لیگاند: در حالی که اندروژن‌ها فاکتورهای اصلی رشد تومور و سیگنالینگ AR_s هستند، حضور موتاسیون‌های AR_s منجر به فعالسازی آن توسط مولکول‌های استروئید غیر اندروژنیک و آنتی اندروژن‌ها می‌شود که این ناشی از بررسی این موضوع بود که دیده شد ۳۰-۱۰٪ بیماران که در حال دریافت آنتی اندروژن هستند، علیرغم سطوح Castrate درمانی، افزایش پارادوکس PSA داشته‌اند. (۴)

۴- جریان رسپتور سیگنالینگ برای اندروژن‌ها: یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های CRPC فعالسازی مسیرهای مختلف انتقال سیگنال در سلول‌های CRPC می‌باشد. آنها می‌توانند فعالیت AR_s یا

هورمون تراپی

داروهایی که سطوح اندروژن در حال گردش را کاهش می‌دهند یا بطور رقابتی فعالیت اندروژن‌ها را مهار می‌کنند، در محوریت درمان کانسر پروستات باقی می‌مانند. کاستراسیون جراحی یا دارویی به ترتیب با Orchiectomy یا GnRH اگونیست‌ها تولید تستسترون بیضه را سرکوب می‌کنند. با این حال، طول مدت پاسخ به Castration کوتاه است (ماه ۳۳-۱۲) و تقریباً در تمام بیماران مقاومت ایجاد می‌شود.

درمان ترکیبی با آنتی‌اندروژن‌ها برای دستیابی به MAB (Maximum androgen blockade) افزایش بقا را اثبات نکرده و ۳۰ درصد از بیماران پس از قطع آنتی‌اندروژن‌ها، کاهش در PSA را نشان دادند. تجویز گلوکوکورتیکوئید خوراکی در دوزهای پایین (۱۰ mg/day) احتمالاً بدلیل سرکوب اندروژن آدرنال منجر به پاسخ‌های موقت PSA در ۲۵٪ بیماران می‌شود. برای بیمارانی که پس از یک MAB بیماری‌شان پیشروی کرده، تجویز آنتی‌اندروژن را می‌توان متوقف کرد یا آن را به یک آنتی‌اندروژن جایگزین تغییر داد. (۲)

بیکالوتامید دوز بالا (۱۵۰ mg/day) بعنوان درمان هورمونال خط دوم منجر به کاهش بیش از ۵۰ درصد سطح سرمی PSA در ۴۵-۲۰ درصد از بیماران می‌شود.

Diethylstilbestrol (DES) یک استروژن صناعی همچون سایر استروژن‌هاست که محور هیپوتالاموس هیپوفیز گونادال را متوقف می‌کند و PSA توتال را در ۶۶-۲۶٪ بیماران دارای CRPC کاهش می‌دهد. با این حال سمیت ترومبوامولیکی آن باعث محدودیت مصرف می‌شود.

کتوکونازول یک عامل چند قارچی است که می‌تواند به بیماران CRPC پس از Withdrawal آنتی‌اندروژنی داده شود که با مکانیسم مهار سیتوکروم P-450 از تولید استروئید در بیضه‌ها و غدد آدرنال جلوگیری می‌کند و وقتی با دوز بالا (۱۲۰۰ mg/day) یا پایین (۶۰۰ M=mg/day) تجویز شود به ترتیب در ۶۰-۲۷ درصد و ۴۶-۲۷ درصد از بیماران، باعث کاهش سطح PSA به میزان بیشتر از ۵۰ درصد می‌شود.

Abiraterone acetate یک مهارکننده قوی و بسیار انتخابی بیوسنتز اندروژن است که با توقف سیتوکروم P450C17 (CYP17) که یک آنزیم حیاتی در سنتز تستسترون است، باعث توقف سنتز اندروژن توسط غدد آدرنال و بیضه‌ها تومور پروستات می‌شود. در مطالعه‌ای روی ۱۱۹۵ بیماری که قبلاً Docetaxel دریافت کرده بودند دیده شد، اضافه کردن

Abiraterone (1000 mg/d) به پرونیزولون خوراکی باعث بهبود قابل توجه بقا کل، PFS، مدت زمان تا افزایش PSA و میزان پاسخ دهی PSA بوده است.

Enzalutamide یک انتاگونیست رسپتورهای اندروژنی است که فعالیت آنتی‌توموری آن در مردان با CRPC پس از شکست درمان هورمونال قبلی، در مطالعات فاز I و II نشان داده شده است. تریال فاز سوم AFFIRM مشخص کرد که بهبود سورویوال از ۱۳/۶ ماه به ۱۸/۴ ماه و کاهش ۳۷ درصدی در ریسک مرگ و میر با مصرف MDV3100 بدست خواهد آمد.

درمان‌های با هدف استخوان: بیس فسفونات‌ها و دنوسوماب

در مردان دارای سرطان پروستات پیشرفته، نشان داده شده است که بیس فسفونات‌ها و زولدرونیک‌ها عوارض استخوانی و همچنین درد استخوان را در مردان با متاستاز به استخوان کاهش داده یا به تاخیر می‌اندازند. با تجویز زولدرونیک اسید در فالوآپ متوسط ۲۴ ماهه، یک کاهش قابل توجه در رویدادهای مرتبط با اسکلت استخوانی (۴۹ درصد در مقابل ۳۹) رخ داد و زمان متوسط برای پیشرفت این ضایعات بطور قابل توجهی با زولدرونیک اسید طولانی‌تر بود. (۳۲۱ روز در برابر ۴۸۸) بیس فسفونات‌ها ممکن است در جلوگیری از استئوپنی که اغلب همراه با استفاده از درمان محرومیت اندروژن است، نقش داشته باشند.

آخرین اطلاعات نشان داده که دنوسوماب نیز یک درمان موثر برای بیماران CRPC و متاستاز به استخوان است. در یک بررسی فاز III دنوسوماب، یک مونوکلونال آنتی‌بادی انسانی ضد RANKL، با زولدرونیک اسید برای جلوگیری از رویدادهای اسکلتی مرتبط مورد مقایسه قرار گرفتند که نتایج حاکی از برتری دنوسوماب بود و این دارو درمان انتخابی دیگری برای بیماران CRPC خواهد بود.

راديوتراپی و راديوایزوتوپ‌ها

راديوتراپی موضعی (RT) یک درمان تسکینی است که برای مردان با CRPC و درد استخوانی که به یک یا چندسایت محدود است، مورد توجه است. Hemi body RT در بیماران انتخابی که علائم محدود به یک سمت دیافراگم دارند به منظور کاهش سریع درد در زمان وجود چندین متاستاز استخوانی قابل تجویز است. با این وجود، این تکنیک براحتی توسط راديوایزوتوپ‌ها قابل جایگزین شدن است که علیرغم

Epothilonها که با ixabepilone و patupilone شناخته شده هستند اثربخشی قابل توجهی در مردان با CRPC داشته‌اند و در خط دوم درمان پس از تجویز Docetaxel موثر بوده‌اند. (۵)

Eribulin mesylate (E1389) مدولاتور میکروتوبولی جدید که با مکانیسمی متفاوت از تاکسان‌ها عمل می‌کند و تاثیر آن در کاهش PSA خصوصاً در آن دسته که قبلاً Docetaxel دریافت نکرده‌اند دیده شده است. عوارض جانبی آن عمدتاً سمیت هماتولوژیکی (لوکوپنی درجه ۳ و ۴ و نوتروپنی)، خستگی، و نوروپاتی محیطی قابل کنترل بودند.

Satraplatin یک پلاتینوم خوراکی نسل سوم است که در تریال SPARC در ترکیب با Prednisone در درمان خط دوم پس از Docetaxel مورد ارزیابی قرار گرفت که نسبت به پردنیزون تنها باعث بهبود PFS بدون اثر روی OS بود.

Cabazitaxel، یک تاکسان جدید متصل شونده به توبولین، اولین داروی شیمی درمانی است که سورویوال را در بیماران متاستاتیک مقاوم به Docetaxel بهبود بخشیده است. بطوریکه در تریال فاز سوم TROPIC دیده شد این دارو در مقایسه با mitoxantrone باعث بهبود PFS و OS شده، درحالیکه ریسک مورتالیتی کمتر می‌شود.

توکسیسیتی کمتر، در متاستازهای متعدد موثرتر نیز می‌باشد. فقط لازم است در اسکن استخوان این بیماران، Uptake در سایت‌هایی که بیمار درد دارد، وجود داشته باشد. این رادیوایزوتوپ‌ها در مردان با کانسر پروستات پیشرفته همراه با متاستاز استخوانی استئوبلاستیک استفاده میشود. این بیماران اغلب توسط نسبت بالای متاستاز استخوان به بافت نرم مشخص می‌شوند. رادیوایزوتوپ‌های گوناگون استفاده شده‌اند، اما اطلاعات در مورد استرانسیوم ۸۹، رادیوم ۲۲۳ و ساماریوم ۱۵۳ بیشتر است.

کموترابی

Docetaxel تنها شیمی درمانی تایید شده‌ای است که باعث افزایش بقا در میان مردان با CRPC متاستاتیک شده است. آزمایش TAX327، کموترابی با Docetaxel+prednisone را با prednisone +mitoxantrone مقایسه کرد که همراه با یک کاهش ۲۴٪ در میزان متاستازها و نیز کاهش درد و یک افزایش سورویوال در مصرف Docetaxel بود. در مطالعه SWOA 9916 برتری آن بر میتوگزانترون بر روی سورویوال متوسط اثبات شد و نیز رژیم‌های ترکیبی نیز در تریال‌های فاز ۳ بر رژیم Docetaxel تنها برتری نداشته‌اند. (۵)

table 1	Reference, study phase, and patient number	Efficacy results PFS*, OS+	Comparator	PSA levels / PSA RR #
Docetaxel	Tannock et al. [13] Phase III; 1006 pts	Prolongation of median survival, decrease in serum PSA level, predefined reductions in pain and improvements of quality of life	Mitoxantrone	Reduced
Cabazitaxel	Bono et al. [65] Phase III; 755 pts	Improved OS (95% CI: 0.59-0.83,) and median PFS (HR: 0.74, 0.64-0.86,)	Mitoxantrone	Reduced
Abiraterone acetate	De Bono et al. [26] Phase III; 1195 pts	Prolongation of OS, time to PSA progression (10.2 versus 6.6 months;), progression-free survival (5.6 months versus 3.6 months;), and PSA response rate (29% versus 6%),	Placebo	Reduced (>29%)
Bicalutamide	Kucuk et al. [22] Phase II; 52 pts	Decreases pain and improves symptom status	Baseline after 1st line	Reduced ($\geq 50\%$ in 20% pts)
	Lodde et al. [23] Prospective trial; 38 pts	PSA response rate	Baseline after antiandrogen manipulation	Reduced (44.7% pts)
DES	Smith et al. [25] Phase II; 21 pts	PSA response rate	Baseline after 1st line hormonal therapy	Reduced (43% RR)

	Reference, study phase, and patient number	Efficacy results PFS*, OS+	Comparator	PSA levels / PSA RR #
Sipuleucel-T	Kantoff et al. [15] Phase III, 512 pts	Relative reduction of 22% in the risk of death as compared with the placebo group (hazard ratio, 0.78; 95% confidence interval (CI), 0.61 to 0.98;)	Placebo	Reduced ($\geq 50\%$ in 2.6%)
Patupilone	Beardsley et al. [63] Phase II, 83 pts	Prolongation of PFS, PSA declines, and pain response (decline)	Docetaxel	Reduced ($\geq 50\%$ in 46%)
Eribulin	Bono et al. [65] Phase II, 108 pts	PSA response rate	Baseline (stratified by prior taxane exposure)	Reduced
PROSTVAC-VF	Kantoff et al. [72] Phase II; 125 pts	44% reduction in the death rate and an 8.5-month improvement in median OS	Control empty vectors plus saline injections	NA

مقاوم به Gastratetion نشان می‌دهند.

ایمونوتراپی با واکسن

در این بیماران رویکردهای دیگری مورد نیاز است. اکنون ما می‌دانیم که بسیاری از این تومورهای CRPC وابسته به اندروژن یا وابسته به تحریک AR باقی می‌مانند. بنابراین ممکن است که این بیماران از هورمون تراپی پی در پی همانند سایر عوامل شیمی درمانی یا رویکردهای بیولوژیکی (برای مثال: Abiraterone acetate) بهره ببرند. تارگت تراپی فردی هم اکنون موجود نمی‌باشد، اما بعنوان یک هدف مورد توجه است. دانش فعلی راجع به مکانیسم‌های مقاومت در کانسر پروستات مقاوم به کاستراسیون، منجر به تجربه‌های جدیدی شده است و تارگت‌های درمانی جدید ممکن را شناسایی کرده است. نتایج امیدبخشی در طیف وسیعی از گزینه‌ها ارائه شده، با این حال مزیت بقای این داروها در CRPC هنوز نسبتاً کم است و برخی گزینه‌های درمانی پیشین هنوز هم در خارج از تریال‌های بالینی ایمن نیست.

جهت این درمان ۳ نوع واکسن معرفی شده که عبارت‌اند از:

SIPULEUCEL-T -

GVAX (CGI940/CG8711) -

PROSTVAC-VF -

نتیجه‌گیری

درمان محرومیت اندروژن عموماً درمان اولیه برای مردان با کانسر پروستات پیشرفته می‌باشد که به روش‌های مختلف قابل انجام است: orchiectomy، تجویز LHRH اگونیست، یا ترکیبی از LHRH agonist + آنتی آندروژن (blockade کامل آندروژن) را شامل می‌شود. اگرچه بیماران پاسخ بالایی به هورمون تراپی اولیه می‌دهند، تقریباً تمام آنها در نهایت بیماری metastatic progressive

References:

1. R. B. Marques, N. F. Dits, S. Erkens-Schulze, W. M. Weerden, and G. Jenster, "Bypass mechanisms of the androgen receptor pathway in therapy-resistant prostate cancer cell models," *PLoS ONE*, vol. 5, no. 10, Article ID e13500, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
2. G. Attard, D. Sarker, A. Reid, R. Molife, C. Parker, and J. S. De Bono, "Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development," *British Journal of Cancer*, vol. 95, no. 7, pp. 767-774, 2006. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
3. W. P. Harris, E. A. Mostaghel, P. S. Nelson, and B. Montgomery, "Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion," *Nature Clinical Practice Urology*, vol. 6, no. 2, pp. 76-85, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
4. S. Sun, C. C. T. Sprenger, R. L. Vessella et al., "Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 120, no. 8, pp. 2715-2730, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
5. P. Vishnu and W. W. Tan, "Update on options for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer," *OncoTargets and Therapy*, vol. 3, pp. 39-51, 2010. View at Google Scholar · View at Scopus