

Leczenie celowane u chorych na raka gruczołu krokowego

Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}, Dominika Hempel^{1,2}, Ewa Sierko^{1,2}

Rak gruczołu krokowego jest drugą co do częstości przyczyną zgonu z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn na świecie. U większości chorych, u których nowotwór rozpoznany jest w stadium miejscowego zaawansowania klinicznego, uzyskuje się trwałe wyleczenie, stosując chirurgię lub radioterapię w skojarzeniu z hormonoterapią lub bez niej. Problem stanowi zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację. Niezadawalające wyniki chemioterapii chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przyczyniły się do poszukiwań nowych metod leczenia, w tym ukierunkowanych na cele molekularne. Poniżej przedstawiono przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej terapii celowanej u chorych na raka gruczołu krokowego.

Targeted therapy in prostate cancer patients

Worldwide prostate cancer is the second leading cause of cancer related deaths in men. The majority of patients with locally advanced disease can be cured either by surgery or radiotherapy with or without hormone therapy. However, no curative treatments currently exist for castrate-resistant prostate cancer patients with locally advanced or metastatic disease. Unsatisfactory results of chemotherapy have led to a search for novel therapies. This article presents a review of current knowledge of targeted therapy for prostate cancer patients.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 3: 193–205

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, leczenie celowane

Key words: prostate cancer, targeted therapy

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest drugą co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn na świecie, zaś w Polsce — drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym (o ile zachorowania na nowotwory odbytnicy i okrężnicy kwalifikowane są oddzielnie). U większości chorych, u których nowotwór jest rozpoznawany w stadium miejscowego zaawansowania, uzyskuje się trwałe wyleczenie, stosując chirurgię lub radioterapię w skojarzeniu z hormonoterapią lub bez niej. Istotny problem kliniczny stanowi zaawansowany miejscowo lub przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację. Stosowanie mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem pozwala zmniejszyć dolegliwości bólowe, nie wpływa jednak na wydłużenie przeżyć odległych

[1]. Wprowadzenie schematów chemioterapii opartych na taksoidach (docetaksel) lub estramustyny w połączeniu z winblastyną lub etopozydem pozwala uzyskać czas przeżycia w granicach 7–13 miesięcy u około 60–70% chorych [2]. Niezadawalające wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przyczyniły się do poszukiwań nowych metod leczenia, w tym ukierunkowanych na cele molekularne. Największe zainteresowanie budzą leki hamujące szlaki przekazywania sygnałów zależne od receptorów VEGF (czynnik wzrostu śródbłonnki naczyń, *vascular endothelial growth factor*), EGF (czynnik wzrostu naskórki, *epidermal growth factor*) oraz HER2 (receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórki, *human epidermal growth factor receptor*) [3].

¹ Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

² Białostockie Centrum Onkologii

Tabela I. Badania kliniczne II i III fazy z zastosowaniem bewacyzumabu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Faza badania	Autor, rok publikacji (liczba chorych)	Program chemioterapii	Obniżenie PSA > 50% wartości wyjściowej (% chorych)	Odpowiedź* (% chorych, miesiące)
II	Reese, 2001 [21] (n = 15)	bewacyzumab: 10 mg/kg <i>i.v.</i> , d.1 — co 14 dni, 6 kursów lub do progresji	0	PR — 0%
	Picus, 2011 [23] CALGB 90006 (n = 79)	bewacyzumab: 15 mg/kg <i>i.v.</i> , d. 1 — co 14 dni CT: docetaksel 70 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1; estramustyna 280 mg <i>p.o.</i> , d. 1–5 — co 21 dni	75	PR — 59% PFS — 8 miesięcy OS — 24 miesiące
	Di Lorenzo, 2008 [24] (n = 20)	bewacyzumab: 10 mg/kg <i>i.v.</i> , d. 1; CT: docetaksel 60 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1 — co 21 dni	55	PR — 37,5%
	Ning, 2010 [25] (n = 60)	bewacyzumab: 15 mg/kg <i>i.v.</i> , d. 1; CT: docetaksel 75 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1 — co 21 dni + talidomid 200 mg/dobę <i>p.o.</i> + prednizon 5 mg 2 ×/dobę <i>p.o.</i>	90	PFS — 18,2 miesiąca OS — 28,2 miesiąca
III	Kelly, 2010 [26] CALGB 90401 (n = 1050)	bewacyzumab: 15 mg/kg <i>i.v.</i> , d. 1 — co 21 dni; CT: docetaksel 70 mg/m ² <i>i.v.</i> — d. 1, prednizon 280 mg <i>p.o.</i> , d. 1–5	69,5 vs 57,9	PR — 53,3% vs 42,1% PFS — 9,9 vs 7,5 miesiąca

*PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa, chorzy z radiologicznie mierzalnymi zmianami; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; d — dzień/dni; CT — chemioterapia

Leczenie antyangiogenne

Angiogeneza w raku gruczołu krokowego

Proces angiogenezy odgrywa ogromną rolę w rozwoju raka gruczołu krokowego. Ekspresja czynników regulujących rozwój naczyń oraz gęstość unaczynienia jest większa w nowotworach złośliwych gruczołu krokowego oraz wewnątrz nabłonkowym rozroście nowotworowym gruczołu krokowego (PIN, *prostatic intraepithelial neoplasia*) niż w tkance prawidłowej gruczołu [4]. Komórki raka gruczołu krokowego syntetyzują zarówno związki aktywujące proces tworzenia naczyń, tj. VEGF, FGF (czynnik wzrostu fibroblastów, *fibroblast growth factor*), TGF- β (*transforming growth factor*), angiogenną, cyklooksygenazę-2, metaloproteinazę, jak i substancje hamujące ten proces (m.in. angiostatynę, endostatynę, PSA — *prostate specific antigen*, trombospondynę-1, IL-10 — interleukinę 10) [5]. Ekspresja głównego czynnika proangiogenego — VEGF — jest bardziej wyrażona w komórkach raka gruczołu krokowego, niż w komórkach prawidłowych tego narządu [6–8]. VEGF występuje głównie w cytoplazmie, ale stwierdza się go również w obrębie błony komórkowej. Co ciekawe, ekspresja VEGF w komórkach nowotworowych zmniejsza się po zastosowaniu hormonoterapii antynadrogenowej [9]. Do czynników stymulujących ekspresję VEGF w komórkach raka gruczołu krokowego należy TNF- α (czynnik martwicy nowotworu- α , *tumor necrosis factor- α*) i IL-1 [6]. Nasilenie ekspresji VEGF w komórkach nowotworowych koreluje z gęstością naczyń w guzie, stopniem zróżnicowania komórek nowotworowych (wg wskaźnika Gleasona) oraz zaawansowaniem miejscowym nowotworu [8–10]. Nie wykazano natomiast korelacji między ekspresją VEGF w komórkach nowotworowych a stężeniem PSA we krwi chorych na raka gruczołu krokowego [9]. Nasilenie ekspresji VEGF w komórkach raka gruczołu krokowego i jego stężenie we krwi i w moczu uważane

są za czynniki prognostyczne progresji choroby i korelują one z wynikami leczenia chorych na ten nowotwór [10–14]. Angiogeneza w raku gruczołu krokowego regulowana jest również przez angiogenną (peptyd), której ekspresja jest znacznie większa w komórkach raka inwazyjnego (60%) niż w komórkach PIN (58%) czy gruczolaka gruczołu krokowego (17%) [15]. Ekspresja angiogenniny w komórkach nowotworowych nie koreluje ze stężeniem PSA czy wartością wskaźnika Gleasona. Stwierdzono, iż angiogennina pobudza nie tylko angiogenezę, ale też proliferację komórek raka gruczołu krokowego [16].

W badaniach *in vitro* obserwowano zmniejszenie masy guza pod wpływem leków antyangiogennych, co stało się podstawą przeprowadzenia badań klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów angiogenezy u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego [15, 17, 18].

Bewacyzumab

Jak dotąd, żaden lek antyangiogeny nie uzyskał akceptacji FDA w USA (Urząd ds. Żywności i Rejestracji Leków, *Food and Drug Administration*) do stosowania u chorych na raka gruczołu krokowego, niemniej jednak przeprowadzono badania kliniczne, których wyniki wykazują aktywność przeciwnowotworową [19].

Bewacyzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, hamuje wiązanie wszystkich izoform VEGF do jego receptora [20]. Tabela I przedstawia zestawienie wyników badań II i III fazy z zastosowaniem bewacyzumabu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. W monoterapii (n = 15) stosowano 6 podań tego leku w dawce 10 mg/kg dożylnie, co dwa tygodnie [21]. W przypadku odpowiedzi lub stabilizacji choroby kontynuowano leczenie. Zmniejszenie stężenia PSA poniżej 50% początkowej wartości (tab. I) uzyskano tylko u 4 spośród 15 chorych. Istnieje

donesienie o chorym, u którego uzyskano zmniejszenie stężenia PSA z 14 do 4 ng/ml oraz zmniejszenie limfadenopatii przy podawaniu bewacyzumabu w dawce 7,5 mg/kg co dwa tygodnie przez ponad 6 miesięcy [22]. Trwa badanie z bewacyzumabem stosowanym w monoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego, u których doszło do wznowy biochemicznej (www.clinicaltrials.gov).

W badaniu II fazy CALGB 90006 (n = 79) oceniono skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z docetaksem i estramustyną u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii [23]. Docetaksel podawano w dawce 70 mg/m² co trzy tygodnie dożylnie z estramustyną w dawce 280 mg (dzień 1–5, 3 razy na dobę, doustnie). Bewacyzumab stosowano w drugim dniu cyklu, w dawce 15 mg/kg. U 77% badanych chorych uzyskano zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości początkowych, a u 42% chorych z mierzalnymi zmianami w badaniach obrazowych — częściową odpowiedź (PR, *partial response*) w ocenie radiologicznej. W innym badaniu (n = 20) testowano bewacyzumab z docetaksem u chorych leczonych wcześniej mitoksantromem [24]. Docetaksel (60 mg/m² dożylnie) i bewacyzumab (10 mg/kg dożylnie) podawano co trzy tygodnie. Zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości początkowych obserwowano u 55% chorych, a odpowiedź radiologiczną u 4 z 8 chorych wykazujących mierzalne zmiany w badaniach obrazowych. Zachęcające wyniki uzyskano przy skojarzeniu bewacyzumabu i docetakselu, podawanych dożylnie z doustnie stosowanym talidomidem i prednizonem (tab. I) [25]. Zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowych stwierdzono wówczas aż u 90% chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 28,2 miesiąca. U wszystkich chorych wystąpiła jednak neutropenia stopnia 3/4, która wymagała leczenia czynnikami wzrostu granulocytów.

U chorych na raka gruczołu krokowego wyniki badań II fazy wykazują skuteczność bewacyzumabu w skojarzeniu z klasycznymi lekami cytotoksycznymi, przy dość dobrej tolerancji leczenia, co stało się podstawą do przeprowadzenia badań klinicznych III fazy. W badaniu CALGB 90401 podawano docetaksel (75 mg/m² dożylnie) z prednizonem (5 mg/dobę doustnie) z lub bez bewacyzumabu (15 mg/kg dożylnie, dzień 1.) w rytmie co 21 dni [26]. Do badania włączono 1050 chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, którzy nie otrzymywali uprzednio żadnej chemioterapii. U chorych w ramieniu z bewacyzumabem stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi definiowanych zmniejszeniem stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej (69,5 vs 57,9%; p = 0,0002), zmniejszeniem radiologicznie mierzalnych zmian (53,3% vs 42,1%) oraz poprawą w zakresie przeżyć wolnych od choroby, PFS (*progression free survival*) (9,9 vs 7,5 miesiąca;

p < 0,0001). Przeżycia całkowite nie różniły się statystycznie między dwiema grupami chorych. Niestety, mimo lepszych odpowiedzi w grupie chorych przyjmujących bewacyzumab, włączenie leczenia antyangiogenne wiązało się z nasileniem działań niepożądanych, w tym stopnia 3 (74,8 vs 55,3%) oraz 4-krotnie większą liczbą zgonów (4,4% vs 1,1%; p = 0,0014). Aktualnie trwa badanie III fazy CALGB 90006, w którym chorzy otrzymują bewacyzumab w skojarzeniu z docetaksem i estramustyną [www.clinicaltrials.gov].

Inhibitory kinazy tyrozynowej

Receptor VEGF (VEGFR) należy do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej, dlatego też zahamowanie aktywności kinazy VEGFR również prowadzi do efektu antyangiogenne.

Sorafenib blokuje wiele typów kinazy tyrozynowej, m.in. kinazy RAF, receptora PDGF oraz receptorów VEGF-2 i VEGF-3, stąd też jego działanie jest wielokierunkowe — hamuje angiogenezę, a także zmniejsza proliferację komórek nowotworowych [19]. W badaniach II fazy grupy kanadyjskiej (22 chorych) i NCI (Narodowy Instytut Raka, *National Cancer Institute*) (28 chorych) podawano sorafenib w dawce 400 mg/m², dwa razy na dobę chorym na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację [27, 28]. Chorzy ci w większości poddawani byli uprzednio chemioterapii. W obu badaniach nie odnotowano ani częściowych, ani całkowitych odpowiedzi na powyższe leczenie eksperymentalne.

Ponadto tylko u jednego chorego obserwowano zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej (tab. II) [28]. Z kolei w europejskim badaniu II fazy, sorafenib podawano w schemacie jak wyżej, jednakże w pierwszym rzucie leczenia systemowego u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację [29]. U pacjentów z radiologicznie mierzalnymi zmianami nie obserwowano odpowiedzi klinicznej wg kryteriów RECIST, a zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowych stwierdzono tylko u dwóch spośród 50 zakwalifikowanych chorych. Autorzy najnowszego badania II fazy (n = 64), którego wyniki zostały opublikowane w 2010 r., przedstawili bardziej zachęcające wyniki leczenia sorafenibem u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego [30]. Sorafenib stosowano w identycznej dawce jak w powyższych badaniach, tj. 400 mg/m² 2 × dziennie. Częściową odpowiedź radiologiczną uzyskano u 20% chorych z mierzalnymi zmianami i u takiego samego odsetka obserwowano zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowych. Do działań niepożądanych stwierdzanych u chorych otrzymujących sorafenib należą: zmęczenie, wysypka skórna, biegunka, zespół ręka-stopa, podwyższenie parametrów wątrobowych, powikłania neurologiczne, nadciśnienie i inne [29, 31]. Obecnie trwają badania kliniczne testujące efektywność sorafenibu w skojarzeniu z innymi lekami [www.clinicaltrials.gov].

Sunitynib jest również inhibitorem kinazy tyrozynowej wielu receptorów, w tym VEGF i PDGF [19]. W badaniu

Tabela II. Badania kliniczne II fazy oceniające skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Autor, rok publikacji (liczba chorych)	Lek i dawka	Obniżenie PSA > 50% wartości wyjściowej (% chorych)	Odpowiedź radiologiczna* (% chorych)
Dahut, 2008 [27] (n = 22)	sorafenib: 400 mg/m ² , 2 × dziennie <i>p.o.</i>	0	0
Chi, 2008 [28] (n = 28)	sorafenib: 400 mg/m ² , 2 × dziennie <i>p.o.</i>	3,6	0
Steinbild, 2007 [29] (n = 55)	sorafenib: 400 mg/m ² , 2 × dziennie <i>p.o.</i>	3,6	0
Dror, 2009 [32] (n = 34)	sunitynib: 50 mg/dobę <i>p.o.</i> przez 4 tygodnie co 6 tygodni	5,9	2,9
Sonpavde, 2010 [33] (n = 36)	sunitynib: 50 mg/dobę <i>p.o.</i> przez 4 tygodnie co 6 tygodni	12,1	11,1

*PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; chorzy z mierzalnymi radiologicznie zmianami

Tabela III. Badania kliniczne II fazy oceniające skuteczność talidomidu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Autor, rok publikacji, (liczba chorych)	Talidomid — schemat podania	Obniżenie PSA > 50% wartości wyjściowej (% chorych)	Odpowiedź* (% chorych, miesiące)
Figg, 2001 [37] (n = 63)	200–1200 mg/dobę <i>p.o.</i> , codziennie do progresji	18	PR — 0
Figg, 2001 [39] (n = 59)	200 mg/dobę <i>p.o.</i> codziennie + docetaksel 30 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1, 8, 15 — co 28 dni	53 vs 35	–
Figg, 2007 [35] (n = 20)	200 mg/dobę <i>p.o.</i> codziennie + docetaksel 30 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1, 8, 15 — co 28 dni + estramustyna <i>p.o.</i> 3 × /dobę, d. 1, 2, 3, 8, 9, 10, 15, 16, 17	90	PR — 20
Dahut, 2004 [40] (n = 75)	200 mg/dobę <i>p.o.</i> codziennie + docetaksel 30 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1, 8, 15 — co 28 dni vs docetaksel w monoterapii	53 vs 37	PFS — 5,9 vs 3,7 miesiąca OS — 28,9 vs 14,7 miesiąca

*PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa, chorzy z radiologicznie mierzalnymi zmianami; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji; d — dzień/dni

II fazy (n = 34) podawano ten lek w dawce 50 mg/dobę chorym na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. U połowy chorych stosowano wcześniej docetaksel, a u 33/34 — stwierdzono przerzuty odległe [32]. Tylko u 2 chorych obserwowano zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej, a odpowiedź radiologiczną jedynie u jednego pacjenta (tab. II). Nieco lepsze wyniki uzyskano w najnowszym badaniu II fazy u chorych na raka gruczołu krokowego, w fazie uogólnienia choroby nowotworowej, leczonych wcześniej docetaksem [33]. Odpowiedź radiologiczną wg kryteriów RECIST uzyskano u 11,1% chorych, a jakiegokolwiek zmniejszenie objętości guza u kolejnych 44,4% pacjentów. Natomiast zmniejszenie stężenia PSA > 50% wartości wyjściowej stwierdzono u 12,1% pacjentów (tab. II).

W badaniach *in vitro* talidomid wykazywał działanie antyangiogenne oraz powodował zmniejszenie objętości guza [34, 35]. U chorych na raka gruczołu krokowego podawanie tego leku przed operacją skutkowało zmniejszeniem gęstości naczyń i ekspresji VEGF w gruczole krokowym ocenianym po prostatektomii [36]. U 18% chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z obecnością

lub bez przerzutów odległych, talidomid w monoterapii (200 mg/dobę doustnie, codziennie do progresji) skutkowało zmniejszeniem stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej, a u kolejnych 27% pacjentów spadek ten wynosił co najmniej 40%. (tab. III) [37].

Przeprowadzono także badania kliniczne sprawdzające skuteczność dołączenia talidomidu do innych leków (doksorubicyny, paklitakselu, docetakselu, estramustyny i bewacyzumabu) (tab. II i III) [25, 35, 38–40]. W badaniach II fazy (n = 75, n = 60) podawanie talidomidu z docetaksem skutkowało zwiększeniem odsetka chorych, u których stężenie PSA we krwi spadało > 50% wartości wyjściowej (53% vs 35–37%) oraz dłuższym czasem wolnym od progresji choroby — PFS (5,9 vs 3,7 miesiąca) i medianą przeżyć odległych (28,9 vs 14,7 miesiąca) w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie docetaksel [39, 40]. W grupie chorych poddanych terapii talidomidem obserwowano zmęczenie, hiperglikemię, pneumotoksyczność oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe (12/43 chorych). Częstość koagulopatii zmniejszyła się po włączeniu profilaktyki heparynami drobnocząsteczkowymi [39, 40]. Dołączenie talidomidu do estramustyny i docetakselu (n = 20) zwiększało znacznie

skuteczność leczenia; aż u 90% chorych stężenie PSA we krwi zmniejszało się > 50% wartości wyjściowej (tab. III) [35].

W badaniu III fazy przeprowadzonym u chorych na raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, u których stwierdzono wznowę biochemiczną, podawano analogi GnRH (hormon uwalniający gonadotropinę, *gonadotropin-releasing hormone*) przez 6 miesięcy, a następnie talidomid (200 mg/dobę *p.o.*, codziennie do progresji) lub placebo [41]. Wykazano, iż talidomid wydłuża czas do progresji biochemicznej (15 vs 9,6 miesiąca).

Istnieją obecnie próby stosowania pochodnej talidomidu — lenalidomidu u chorych na raka gruczołu krokowego, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej [42, 43]. Trwają badania II i III fazy, na których wyniki trzeba jeszcze poczekać [www.clinicaltrials.gov].

Leki interferujące z receptorem PDGFR

Czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (*platelet derived growth factor*) również wykazuje aktywność proangiogenną. Ekspresja PDGF w komórkach pierwotnego raka gruczołu krokowego waha się od 5 do 88%, natomiast w przypadku przerzutów zlokalizowanych w kościach wynosi 80–86% [44–46]. W badaniach *in vitro* stosowanie inhibitorów PDGF skutkowało zmniejszeniem objętości guza pierwotnego, a także zmniejszeniem osteolizy spowodowanej przez przerzuty raka gruczołu krokowego [47]. Do inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora PDGF, których skuteczność oceniono w badaniach klinicznych II fazy, należą m.in. imatynib oraz leflunomid.

W kilku badaniach *imatynib* stosowano w sposób ciągły, aż do progresji choroby, w dawce 400 mg doustnie 2 razy/dobę u chorych na raka gruczołu krokowego, u których doszło do wznowy biochemicznej. Skuteczność leku była bardzo niska przy dość dużej toksyczności leczenia [48–50]. W badaniu Lina i wsp. [48] tylko u jednego spośród 20 chorych uzyskano spadek stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej, natomiast aż 11 pacjentów wycofało się z badania z powodu nieakceptowalnych przez nich działań niepożądanych. Badanie zostało przerwane z powodu zbyt dużego odsetka powikłań stopnia 3/4, w postaci neutropenii, toksyczności skórnej, biegunki, obrzęków i duszności. Z kolei w innym badaniu (n = 21) nie tylko nie uzyskano spadku stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej, ale wręcz obserwowano szybki wzrost jego stężenia u 5 chorych, co stało się przyczyną przedwczesnego zakończenia badania. Ponadto sześciu chorych wycofało się z tego badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, głównie neutropenii, biegunki i powikłań skórnych [49]. Wzrost stężenia PSA we krwi u blisko 75% chorych (spośród 27 pacjentów) obserwowano także w badaniu Bajaja i wsp. [50]. Pewną nadzieję daje leczenie mitoksantronem w skojarzeniu z liposomalnym imatynibem, ponieważ w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano,

że taki sposób postępowania poprawia skuteczność tego ostatniego [51].

Leflunomid stosowano również u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami odległymi (n = 44) [44]. Lek podawano dożylnie przez pierwsze 4 dni, a następnie kontynuowano stosowanie dożylnie SU101 raz w tygodniu w dawce 400 mg/m²/dobę. Zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej stwierdzono tylko u 3 chorych, w tym u jednego chorego (z 293 do 0,3 ng/ml), u którego obserwowano również odpowiedź miejscową.

Inhibitory receptora endoteliny

Endoteliny (-1, -2 i -3) regulują proliferację komórek nowotworowych, a także wpływają na proces angiogenezy. Wiążą się one z dwoma specyficznymi receptorami: ET-A i ET-B. U chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami odległymi stwierdza się szczególnie wysoką ekspresję endoteliny 1 [52].

Atrasentan, inhibitor receptora endoteliny A, podawano w dawce 10 mg/dobę u chorych na raka gruczołu krokowego, u których stwierdzono obecność przerzutów odległych (n = 809, badanie III fazy) [53]. U chorych otrzymujących badany lek, stężenie fosfatazy zasadowej oraz PSA zmniejszało się w większym stopniu w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, natomiast czas do progresji choroby w obu grupach się nie różnił. U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez obecności przerzutów odległych (n = 941), otrzymujących *atrasentan*, obserwowano dłuższy czas do podwojenia stężenia PSA oraz fosfatazy zasadowej w porównaniu z grupą placebo [54]. Trwają badania kliniczne z *atrasentanem* w skojarzeniu z klasycznymi lekami cytotoksycznymi oraz innymi związkami, interferującymi z receptorem dla endoteliny, m.in. *zibotentanem*, ZD4054 [52].

Inne leki hamujące angiogenezę

Aflibercept (*VEGF-trap*) zbudowany jest z łańcucha Fc IgG1 oraz domen wiążących ligand receptorów VEGFR-1 lub -2 [55]. W badaniach *in vitro* stosowanie tego leku prowadziło do zmniejszenia unaczynienia guza i zahamowania powstawania nowych naczyń krwionośnych [55]. Obecnie trwa badanie III fazy (*VENICE*, n = 1200), oceniające skuteczność docetakselu w połączeniu z *afliberceptem* u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację [19].

Wiele innych związków interferujących z procesem angiogenezy jest aktualnie ocenianych w badaniach klinicznych [www.clinicaltrials.gov], m.in. *cediranib* (inhibitor kinazy tyrozynowej VEGFR-1, -2, -3, PDGFR i c-kit), *pazopanib* (inhibitor VEGFR i PDGFR) i *tasquinimod*, będący inhibitorem HIF- α (*hypoxia-inducible factor*, czynnika transkrypcyjnego regulującego ekspresję genów indukowanych podczas niedotlenienia) [19].

Tabela IV. Badania kliniczne II fazy z zastosowaniem inhibitorów receptora HER-2 u chorych na raka gruczołu krokowego leczonych paliatywnie

Autor, rok badania (liczba chorych)	Lek i dawka	Obniżenie PSA > 50% wartości wyjściowej (% chorych)	Odpowiedź* (% chorych, miesiące)
Ziada, 2004 [65] (n = 18)	trastuzumab: 4 mg/kg <i>i.v.</i> 1 ×, następnie 2 mg/kg <i>i.v.</i> co tydzień do progresji	0	PR — 0%
Sridhar, 2010 [67] (n = 23)	lapatynib 1500 mg/dobę <i>p.o.</i> codziennie do progresji	0	PR — 0% TTP — 4,6 miesiąca

*PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa, chorzy z radiologicznie mierzalnymi zmianami; TTP (*time to progression*) — czas do progresji

Leczenie interferujące z rodziną receptorów czynnika wzrostu naskórka

Do receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, mających znaczenie w biologii raka gruczołu krokowego, należą receptory rodziny EGFR — HER1 (EGFR1 – erbB1) oraz HER-2 (c-erb-2) [56]. Nasilenie ekspresji EGFR i HER-2 w komórkach raka gruczołu krokowego wzrasta wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego choroby i jej progresją. U chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego stwierdza się ekspresję EGFR w komórkach raka w mniej niż połowie przypadków, podczas gdy u chorych na ten nowotwór, u których doszło do pojawienia się przerzutów odległych, ekspresja EGFR w komórkach nowotworowych występuje w 100% badanych tkanek nowotworowych [56]. Co więcej, nasilenie ekspresji EGFR koreluje z wartością wskaźnika Gleasona oraz stężeniem PSA we krwi chorych na raka gruczołu krokowego oraz może być czynnikiem prognostycznym przeżyć wolnych od choroby (DFS, *disease free survival*) [56]. Z kolei ekspresję HER-2 w komórkach nowotworowych u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego stwierdza się u 36–67% chorych i wzrasta ona do 80% w przypadku obecności przerzutów odległych [57, 58]. Ponadto podwyższone stężenie receptorów HER-2 oraz EGFR w osoczu krwi chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, oznaczane przed radykalną prostatektomią, koreluje z większym ryzykiem późniejszej wznowy biochemicznej [59]. Uważa się także, iż powyższe receptory mogą prowadzić do aktywacji receptora androgenowego nawet w przypadku braku jego liganda (mechanizm *cross-talk*), prowadząc do powstania hormonooporności u chorych pierwotnie wrażliwych na hormonoterapię antyandrogenową [60–62]. W badaniach *in vitro*, w warunkach braku androgenów w środowisku komórek raka gruczołu krokowego lub zablokowania funkcji receptora androgenowego (AR), dochodzi do nasilenia ekspresji HER-2, który aktywuje szlaki zależne od AR, prowadząc do proliferacji komórek raka, hamowania apoptozy, a także zwiększonego wydzielania PSA przez komórki nowotworowe [61, 62].

Leki interferujące z funkcją HER-2

Trastuzumab, inhibitor receptora HER-2, w badaniach na modelach zwierzęcych raka gruczołu krokowego hamował

wzrost guza tylko w przypadku komórek hormonowrażliwych. W skojarzeniu z paklitaksellem prowadził natomiast do zmniejszenia objętości zarówno guzów wrażliwych na androgeny, jak i niezależnych od ich działania [63]. W modelach zwierzęcych trastuzumab zwiększał także skuteczność przeciwnowotworową docetakselu. Podkreślić należy, że docetaksel nasila ekspresję białka HER-2 w komórkach raka gruczołu krokowego [64], a w skojarzeniu z trastuzumabem zmniejsza ekspresję AR w komórkach nowotworowych przy prawidłowej transkrypcji genu odpowiedzialnego za jego syntezę, co wskazuje prawdopodobnie na potranslacyjną degradację tego białka receptorowego. Niestety, w badaniach klinicznych II fazy nie potwierdzono skuteczności trasuzumabu u chorych na raka gruczołu krokowego w monoterapii ani w leczeniu skojarzonym z docetaksellem (tab. IV) [65, 66].

Leki interferujące z funkcją EGFR

Cetuksymab, przeciwciało monoklonalne klasy IgG skierowane przeciwko domenie zewnątrzkomórkowej receptora EGFR, aktywował apoptozę w hodowlach komórkowych raka gruczołu krokowego opornego na kastrację Du145 [68, 69]. Wyniki badań II fazy nad skutecznością zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu z lekami cytostaticznymi u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przedstawia tabela V. W badaniu Slovina i wsp. [70] (n = 36) podawano cetuksymab w rosnącej dawce 20–300 mg/m² dożylnie w skojarzeniu z dokсорubicyną w dawce 15–20 mg/m² dożylnie, co tydzień przez 6 kolejnych tygodni. Tylko u 3 chorych uzyskano zmniejszenie stężenia PSA we krwi chorych > 50% wartości wyjściowej, a u żadnego chorego nie stwierdzono odpowiedzi miejscowej. Skojarzenie cetuksymabu (pierwsza dawka — 400 mg/m² dożylnie, kolejne — 250 mg/m² dożylnie, dzień 1., 8. i 15.) z mitoksantronem (12 mg/m² dożylnie, dzień 1.) u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po uprzedniej chemioterapii docetaksellem (n = 115) nie prowadziło do zmniejszenia radiologicznie mierzalnych zmian, jak też do poprawy przeżyć odległych [71]. W podobnej grupie chorych nieco lepsze wyniki uzyskano, podając cetuksymab w skojarzeniu z docetaksellem (n = 35) [72]. Wyniki obu cytowanych badań zostały przedstawione jedynie w formie doniesień zjazdowych. W drugim badaniu zmniejszenie stę-

Tabela V. Badania kliniczne II fazy z zastosowaniem inhibitorów EGFR u chorych na raka gruczołu krokowego

Autor, rok publikacji (liczba chorych)	Lek i dawka	Obniżenie PSA > 50% wartości wyjściowej (% chorych)	Odpowiedź* (% chorych, miesiące)
Slovin, 2009 [70] (n = 36)	cetuksymab: 20–300 mg/m ² <i>i.v.</i> + doksorubicyna 15–20 mg/m ² <i>i.v.</i> 1 ×/tydz. przez 6 tygodni	8,3	PR — 0%
Fleming, 2010 [71] (n = 115)	cetuksymab: 400 mg/m ² <i>i.v.</i> 1 ×, kolejne — 250 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1, 8 i 15 + mitoksantron 12 mg/m ² <i>i.v.</i> , d. 1 vs mitoksantron w monoterapii	9 vs 18	PR — 1% vs 3%
Cathomas, 2010 [72] (n = 35)	cetuksymab: 400 mg/m ² <i>i.v.</i> 1 ×, kolejne — 250 mg/m ² <i>i.v.</i> + docetaksel <i>i.v.</i>	20	PR — 4% OS — 12 miesięcy
Nabhan, 2009 [77] (n = 22)	erlotynib: 150 mg/dobę <i>p.o.</i>	9	PR — 9%
Gravis, 2008 [79] (n = 30)	erlotynib: 150–200 mg/dobę <i>p.o.</i>	0	Nie oceniano
Gross, 2007 [78] (n = 22)	erlotynib: 150 mg/dobę <i>p.o.</i> dzień 1–21+ docetaksel 60 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1	23	PR — 0%
Pezaro, 2009 [84] (n = 51)	gefitynib: 500 mg/dobę <i>p.o.</i>	2	TTP — 28 miesięcy
Canil, 2005 [85] (n = 40)	gefitynib: 250 i 500 mg/dobę <i>p.o.</i>	0	0%
Horti, 2009 [87] (n = 86)	wandetanib: 100 mg/dobę <i>p.o.</i> vs placebo + docetaksel 75 mg/m ² <i>i.v.</i> co 3 tygodnie + prednizon 5 mg/2 × dziennie <i>p.o.</i>	40 vs 67	Nie oceniano

*PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa, u chorych z radiologicznie mierzalnymi zmianami; OS (*overall survival*) — przeżycie odległe; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; d — dzień/dni

żenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej stwierdzono u 20% chorych, a u 4% chorych z mierzalnymi radiologicznie zmianami wykazano odpowiedź częściową. Mediana przeżyć całkowitych wyniosła 12 miesięcy [72].

Panitumumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2 skierowane przeciwko EGFR. W badaniu I fazy nie stwierdzono skuteczności tego leku u chorych na raka gruczołu krokowego [73].

Pertuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne będące inhibitorem dimeryzacji HER-2 i EGFR, stosowano u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii. W badaniu I fazy pertuzumab kojarzono z docetaksem w różnych dawkach. U ponad połowy chorych stwierdzono stabilizację choroby, ustalając rekomendowaną do kolejnych badań dawkę pertuzumabu na 840 mg dożylnie (dawka nasycająca) i 420 mg dożylnie (kontynuacja leczenia) oraz docetakselu na 75 mg/m² dożylnie co 21 dni [74]. W badaniu II fazy, przeprowadzonym przez Agusa i wsp. [75], przeciwciało to podawano w dawkach jak powyżej. U żadnego chorego (n = 42) nie obserwowano całkowitej lub częściowej odpowiedzi. Nie stwierdzono również zmniejszenia stężenia PSA we krwi powyżej 50% wartości wyjściowej. Z działań niepożądanych najczęściej występowała biegunka (61% chorych). Obserwacja retrospektywna wykazała jednak wydłużenie mediany przeżycia u chorych otrzymujących pertuzumab. W kolejnym badaniu II fazy

pertuzumab podawano w dwóch dawkach, 420 mg (n = 35) i 1050 mg (n = 33). W obu grupach chorych nie osiągnięto zmniejszenia stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej; tolerancja leku była dość dobra [76].

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. U 29 chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, nieotrzymujących uprzednio chemioterapii, erlotynib w monoterapii podawano codziennie w dawce 150 mg/dobę doustnie do progresji choroby. Z 22 chorych poddanych ocenie tylko 2 spełniało kryteria częściowej odpowiedzi wg RECIST, a 5 — stabilizacji choroby [77]. Zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej stwierdzono jednakże u 2 chorych. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 2 miesiące, a przeżyć całkowitych — 16,3 miesiąca. Głównymi działaniami niepożądanymi była biegunka, zmęczenie i wysypka. W kolejnym badaniu II fazy podawano docetaksel (60 mg/m² dożylnie, dzień 1.) w skojarzeniu z erlotynibem (150 mg/dobę doustnie, dzień 1.–21.) w terapii pierwszego rzutu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (n = 22) [78]. U żadnego chorego z radiologicznie mierzalnymi zmianami nie uzyskano obiektywnych odpowiedzi, a zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% wartości wyjściowej stwierdzono tylko u 5 (23%) chorych. Neutropenia wystąpiła u 9 chorych, z innych działań niepożądanych stwierdzono zmęczenie, anoreksję i biegunkę. Skuteczność wymienionego postępowania skojarzonego porównywalna jest z podawaniem

docetakselu w monoterapii, jednakże może się przyczyniać do większego odsetka działań niepożądanych. Skuteczność erlotynibu w monoterapii (150–200 mg/dobę doustnie) oceniano także w badaniu II fazy przeprowadzonym przez Gravisę i wsp. [79]. Grupa badana (n = 30) składała się z chorych z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym rakiem gruczołu krokowego. U większości chorych (n = 29) stwierdzono hormonooporność, a 23 otrzymało wcześniej chemioterapię. Skuteczność leku była niska, gdyż nie uzyskano zmniejszenia stężenia PSA we krwi, a wydłużenie czasu podwojenia stężenia PSA obserwowano tylko u 9 chorych [79].

Gefitynib. W hodowlach komórkowych raka gruczołu krokowego (PCa, PC-3) zastosowanie gefitynibu prowadziło do zahamowania proliferacji, do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 i indukcji apoptozy [80, 81]. Aktywność przeciwnowotworową gefitynibu stwierdzono również w badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych [82].

Skuteczność gefitynibu w dawce 250 mg/dobę doustnie oceniano u chorych (n = 42) w zaawansowaniu klinicznym choroby T2-3N0M0, na tydzień przed rozpoczęciem i w trakcie radioterapii radykalnej 3D do dawki 72,4 Gy [83]. W trakcie 38 miesięcy obserwacji (mediana czasu obserwacji) nie stwierdzono zgonów zależnych od rozwoju raka gruczołu krokowego. Czteroletnie przeżycie wolne od wznowy biochemicznej (*PSA relapse — free survival*) wyniosło 97%, a odsetek przeżyć całkowitych — 87%. Uzyskane wyniki są jednakże porównywalne z wynikami leczenia chorych na raka gruczołu krokowego wyłącznie radioterapią w wysokich dawkach.

W kolejnym badaniu w monoterapii gefitynibem (500 mg/dobę doustnie) u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (n = 51) [84], lek ten okazał się nieskuteczny (zmniejszenie stężenia PSA stwierdzono tylko u jednego chorego, natomiast aż 9 chorych zrezygnowało z uczestnictwa w badaniu z powodu działań niepożądanych). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 28 dni. Brak obiektywnych odpowiedzi stwierdzono także w badaniu Canila i wsp. (n = 40) [85]. Skojarzenie docetakselu z gefitynibem, jak też docetakselu i estramustyny z gefitynibem, u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego nie poprawiło wyników leczenia w porównaniu ze stosowaniem docetakselu w monoterapii lub docetakselu w skojarzeniu z estramustyną [86].

Lapatynib jest inhibitorem receptora EGFR i HER-2, których ekspresja może współwystępować w komórkach raka gruczołu krokowego. W badaniach klinicznych II fazy chorym na raka gruczołu krokowego bez uprzedniej monoterapii, u których doszło do powstania przerzutów odległych lub nawrotu po pierwotnym leczeniu radykalnym (n = 23) lek ten podawano doustnie w dawce 1500 mg/dobę, aż do wystąpienia progresji choroby. Nie stwierdzono jednakże obiektywnych odpowiedzi na zastosowane leczenie, a me-

diana czasu do progresji choroby wyniosła 4,6 miesięcy (tab. IV) [67]. Z działań niepożądanych najczęściej występowała limfopenia, zmęczenie, wysypka skórna i biegunka.

Wandetanib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych, hamującym aktywność VEGFR2, VEGFR3 oraz EGFR. W badaniu II fazy podawano ten lek w dawce 100 mg/dobę doustnie lub placebo w skojarzeniu z docetakselem (75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie) i prednizonem (5 mg/2 × dobę) u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (n = 86) [87]. W grupie otrzymującej wandetanib zmniejszenie PSA > 50% wartości wyjściowej stwierdzono u 40% chorych, podczas gdy w grupie przyjmującej placebo — u 67% pacjentów. Więcej było także chorych, u których doszło do progresji choroby lub zgonu z różnych przyczyn. Liczba działań niepożądanych była podobna w obu grupach, ale w grupie chorych leczonych wandetanibem u większości (28% vs 12%) przerwano leczenie z powodu nasilenia działań niepożądanych. W grupie z badaniem lekiem częściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze i wysypkę skórą.

Podsumowując wyniki badań klinicznych z inhibitorami receptora EGFR i HER2 wydaje się, iż ich skuteczność u chorych na raka gruczołu krokowego jest niewielka i mniejsza niż w innych nowotworach, takich jak rak piersi, płuca czy jajnika. Wpływ receptorów z tej rodziny na rozwój raka gruczołu krokowego może nie być tak istotny, jak pozwalały sądzić wyniki badań przeprowadzonych *in vitro* lub szlaki przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego inicjowane przez te i inne receptory są bardziej skomplikowane niż uprzednio sądzono. Ponadto ekspresji białka HER2 w raku piersi towarzyszy również jego amplifikacja, czego nie obserwuje się w raku gruczołu krokowego, a co może decydować o skuteczności leków interferujących z aktywnością tego receptora. Nie bez znaczenia jest fakt, iż hamowanie szlaków związanych z receptorem HER2 może aktywować szlaki AR, wskazując na zasadność kojarzenia inhibitorów HER2 z lekami antyandrogenowymi. Podobnie komórki nowotworowe, które nie wykazują ekspresji fosfatazy PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), wykazują wzmożoną aktywację szlaku kinazy PI3/AKT i oporność na hamowanie funkcji EGFR. A zatem łączne stosowanie inhibitorów EGFR i szlaku kinazy PI3/AKT mogłoby zwiększyć skuteczność leczenia przeciwciałami u chorych nie wykazujących ekspresji PTEN w komórkach raka [88].

Leki interferujące ze szlakiem PI3K/AKT/mTOR

Badania ostatnich lat dowodzą, iż w rozwoju raka gruczołu krokowego istotną rolę może odgrywać zwiększona aktywacja szlaku przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego PI3K/AKT/mTOR, który reguluje tak ważne dla homeostazy komórki procesy, jak proliferacja czy apoptoza [89, 90]. Nadmierną aktywność tego szlaku stwierdza się u 30–50% chorych na raka gruczołu krokowego. Co więcej, istnieją dowody na istnienie mechanizmu *cross-talk* między szlakiem

PI3K/Akt/mTOR a AR, co może odgrywać rolę w rozwoju hormonooporności u tych chorych [91, 92]. Dlatego też inhibitory szlaku mTOR stanowią obiecującą opcję terapeutyczną dla chorych cierpiących z powodu raka gruczołu krokowego [90, 93].

Inhibitory kinazy trójfosforanu inozytoli, PI3K

Obecnie trwają liczne badania *in vitro* z wykorzystaniem komórek raka gruczołu krokowego i modeli zwierzęcych tego nowotworu, oceniające skuteczność inhibitorów kinazy PI3 [90]. Najwięcej badań poświęcono związkowi pod kryptonimem: LY294002 oraz substancji produkowanej przez grzyby — wortmanninowi (*wortmannin*) [90]. Oba związki w sposób nieselektywny hamują aktywność kinazy PI3, prowadząc do śmierci komórek raka prostaty (LNCaP, PC3) oraz zwiększenia ich promieniowrażliwości [94–96]. Zastosowanie kurkumy, hamującej aktywność kinazy PI3, również prowadziło do zahamowania proliferacji i śmierci komórek raka gruczołu krokowego (LNCaP, PC3, DU 145) [90]. W badaniach *in vitro* (z powodu braku specyficzności) wykazano jedynie, że stosowanie powyższych związków wiązało się z występowaniem licznych działań niepożądanych.

Inhibitory AKT

Zastosowanie inhibitorów AKT, takich jak peryforyna (*perifosine*), genisteina, deguelina (*deguelin*), GSK690693 oraz celekoksyb prowadziło do hamowania namnażania komórek i aktywacji procesu apoptozy w hodowlach komórkowych raka gruczołu krokowego (PC-3, LNCaP) [90, 97].

Na uwagę zasługuje celekoksyb, inhibitor COX3, który wykazuje aktywność u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację [98]. W badaniu II fazy u chorych, u których stwierdzono wznową biochemiczną po pierwotnym leczeniu radykalnym (radioterapia lub prostatektomia) oceniano skuteczność celekoksybu podawanego dwa razy dziennie w dawce 400 mg/dobę [99]. U 28% chorych stwierdzono zmniejszenie stężenia PSA we krwi po 3 miesiącach terapii, u kolejnych 20% chorych — stabilizację wartości tego parametru. U 4 chorych zmniejszenie stężenia PSA we krwi obserwowano dopiero po roku obserwacji. Nie wykazano żadnej korzyści terapeutycznej ze stosowania tego leku w leczeniu przedoperacyjnym [100].

Genisteina (fitoestrogen) i jej syntetyczny analog — fenoksodiol, hamują proliferację komórek raka gruczołu krokowego oraz guza w modelach zwierzęcych [101, 102]. Brak jest jednak przekonujących dowodów klinicznych na stosowanie tej grupy leków u chorych na raka gruczołu krokowego [103].

Inhibitory mTOR

Wiele związków hamujących szlak mTOR (*mammalian target of rapamycin*) wykazywało aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeprowadzonych na hodowlach

komórkowych raka gruczołu krokowego oraz modelach zwierzęcych [90]. Na największą uwagę zasługują rapamycyna i jej pochodne: everolimus oraz temsyrolimus.

Rapamycyna jest antybiotykiem makrolidowym izolowanym z bakterii *Streptomyces hygroscopicus*, który poprzez tworzenie kompleksu z dwunastym białkiem wiążącym FK506 (FKBP12) hamuje aktywność kinazy mTOR [104]. Zahamowanie cyklu komórkowego oraz wzrostu guza pod wpływem rapamycyny obserwowano w warunkach *in vitro* w różnych hodowlach komórkowych raka gruczołu krokowego [89, 105]. Ponadto, w badaniach *in vitro*, zastosowanie rapamycyny zwiększało skuteczność inhibitorów VEGF, docetakselu, a także leku antyandrogenowego — bikalutamidu [92, 106, 107].

W modelach zwierzęcych raka gruczołu krokowego opornego na kastrację zastosowanie everolimusu (RAD001) w połączeniu z inhibitorem AR — bikalutamidem — prowadziło do zahamowania wzrostu guza i zmniejszenia jego objętości [91]. Co więcej, everolimus w monoterapii, a także w skojarzeniu z docetaksem i/lub kwasem zoledronowym, hamował rozwój przerzutów w obrębie kości oraz zmniejszał stężenie PSA we krwi badanych zwierząt [108].

W modelach zwierzęcych podawanie temsyrolimusu (CCI-779) wiodło do hamowania proliferacji komórek w hodowlach raka gruczołu krokowego oraz powodowało zmniejszenie objętości guza [109]. Jak dotąd przeprowadzono jedno badanie I fazy oceniające skuteczność tego leku w tym nowotworze (NCT00512668). Jednakże wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane. Temsirolimus podawano raz w tygodniu, dożylnie, w dawce 15 lub 25 mg, w skojarzeniu z całkowitą blokadą androgenową chorym na raka gruczołu krokowego, u których doszło do wznowy choroby (www.clinicaltrials.gov).

U chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, u których doszło do powstania przerzutów odległych, realizowane są liczne badania kliniczne I fazy z inhibitorami mTOR, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami antyandrogenowymi i klasycznymi chemioterapeutykami (m.in. docetaksem) — [www.clinicaltrials.gov].

Inne leki

Oligonukleotydy antysensowne

U chorych na raka gruczołu krokowego oceniano także skuteczność oligonukleotydu antysensownego (GM-2040), komplementarnego do mRNA podjednostki R2 reduktazy rybonukleotydowej, odgrywającej istotną rolę w syntezie i naprawie DNA (uczestniczy w konwersji rybonukleotydów do deoksynukleotydów). Zwiększoną ekspresję podjednostki R2 tego enzymu stwierdza się w różnych tkankach nowotworowych, dlatego uważa się, że może się ona przyczyniać do powstawania nowotworu lub powodować oporność na leczenie przeciwnowotworowe [110]. Związek GTL-

-2040 podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg (dzień 1.–14.) chorym na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (n = 22) w skojarzeniu z docetakselem (75 mg/m² dożylnie, dzień 1. co 21 dni) i prednizonem (5 mg 2 ×/dobę doustnie) [110]. Zmniejszenie stężenia PSA we krwi stwierdzono u 41% chorych, jednak odpowiedź częściową wykazano tylko u 1 z 16 chorych z obecnością zmian mierzalnych radiologicznie. Głównymi działaniami niepożądanymi były powikłania hematologiczne oraz zmęczenie. Innym związkiem, będącym oligonukleotydem antysensownym, obecnie ocenianym u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, jest OGX-11 (*custirsen*) [111].

Inhibitory białek szoku termicznego (heat-shock proteins, hsp)

Inhibitory hsp [112] są kolejną grupą związków badaną pod kątem możliwości zastosowania w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego. Białka szoku termicznego uczestniczą w aktywacji białek odpowiedzialnych za proliferację komórek raka prostaty, przyczyniając się do wzrostu guza [112]. Uważa się, iż ekspresja tych białek w komórkach raka gruczołu krokowego (m.in. białka hsp-70) regulowana jest przez AR, co może stanowić jedną z przyczyn hormonooporności [113]. Istnieją doniesienia wykazujące, że im większa ekspresja białka hsp-27, tym większa wartość wskaźnika Gleasona i gorszy wynik leczenia [114]. Hamowanie hsp w badaniach *in vitro* prowadziło do zmniejszenia wydzielania PSA przez komórki raka oraz hamowania ich proliferacji [115].

W najnowszym badaniu I fazy inhibitor hsp-90, alwespimycynę (17-dimetylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-DMAG) podawano dożylnie w dawce od 2,5 do 106 mg/m² chorym z zaawansowanymi guzami litymi (n = 25). Co ciekawe, u 1 chorego z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego uzyskano odpowiedź całkowitą [116]. Stwierdzono, iż rekomendowaną dawką tego leku do badania II fazy jest 80 mg/m² podawane raz w tygodniu. Trwa rekrutacja chorych, u których rozpoznano przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem do badania II fazy, mającego na celu ocenę skuteczności zastosowania inhibitora hsp-90, STA-9090 [www.clinicaltrials.gov].

Inhibitory proteasomu

W badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórkowych i u zwierząt z tym nowotworem stwierdzono, iż hamowanie aktywności proteasomu powoduje zmniejszenie aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (*nuclear factor-κB*), co skutkuje apoptozą komórek i zmniejszeniem masy guza, a także zwiększa wrażliwość komórek raka na radioterapię [117–119]. W badaniu I/II fazy u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację podawano docetaksel (25–40 mg/m² dożylnie) z inhibitorem proteasomu — bortezomibem (1,3 i 1,6 mg/m² dożylnie).

Zmniejszenie stężenia PSA we krwi > 50% uzyskano u 28%, zaś odpowiedź częściową — u 11% chorych. Chorzy skarżyli się najczęściej na zmęczenie, a z działań niepożądanych o nasileniu G3/G4 odnotowano biegunkę [120]. Trwa rekrutacja chorych na raka gruczołu krokowego w IV stadium klinicznego zaawansowania do badań mających na celu zastosowanie bortezomibu w skojarzeniu z hormonoterapią lub mitoksantronem (www.clinicaltrials.gov).

Immunoterapia

Warto wspomnieć również o lekach aktywujących układ immunologiczny w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego. Wykorzystując fakt, iż 90% komórek raka gruczołu krokowego wykazuje ekspresję antygenu PAP (*prostate acid phosphatase*), stworzono sipuleucel-T — lek aktywujący odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T [52]. U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację w badaniach klinicznych III fazy D9901 (n = 127) i D9902 (n = 98) wykazano kilkumiesięczny zysk w zakresie mediany przeżycia (3,6–4,5 miesiąca) wskutek zastosowania tego leku [121]. W badaniu III fazy D9902B, przeprowadzonym na dużej liczbie chorych (n = 500), wykazano, iż stosowanie sipuleucelu poprawia 3-letnie przeżycia całkowite o 38% w stosunku do chorych otrzymujących placebo. U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację stosowano także szczepionkę wieloantygenową, GVAX (badania III fazy VITAL-1 i VITAL-2). Nie wykazano jednakże większej skuteczności w grupie chorych otrzymujących szczepionkę w porównaniu z grupą chorych otrzymujących docetaksel i prednizon [121].

Podsumowanie

Wiele lat badań nad skutecznością leków interferujących z celami molekularnymi *in vitro* i *in vivo* w grupach chorych na raka gruczołu krokowego nie przyniosło, jak dotąd, oczekiwanych korzyści terapeutycznych. Kluczowa rola procesu angiogenezy w powstawaniu raka gruczołu krokowego i zmniejszenie masy guza pod wpływem leków antyangiogennych w warunkach eksperymentalnych stały się przesłanką do przeprowadzenia badań klinicznych oceniających skuteczność inhibitorów angiogenezy u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Niestety, badania II i III fazy z zastosowaniem bewacyzumabu, inhibitorów kinazy tyrozynowej i innych leków antyangiogennych nie przyniosły oczekiwanego wydłużenia przeżyć całkowitych. Ponadto wydaje się, iż wpływ receptorów rodziny EGFR na rozwój raka gruczołu krokowego również nie jest tak istotny, jak sugerowałyby wyniki badań *in vitro*, gdyż hamowanie ich funkcji u chorych na raka gruczołu krokowego nie przyniosło oczekiwanych korzyści terapeutycznych. Brak jest także przekonujących dowodów klinicznych na celowość stosowania leków interferujących ze szlakiem PI3K/AKT/mTOR u chorych na raka gruczołu krokowego.

Konieczne wydaje się zatem kontynuowanie badań nad lepszym poznaniem interakcji pomiędzy poszczególnymi szlakami wewnątrzkomórkowymi oraz poszukiwanie czynników predykcyjnych w celu zapewnienia odpowiedniego doboru chorych do leczenia celowanego.

Prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Klinika Onkologii

Uniwersytet Medyczny

Białostockie Centrum Onkologii

ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

e-mail: mzwojtukiewicz@gmail.com

Otrzymało: 27 grudnia 2011 r.

Przyjęto do druku: 18 stycznia 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Kim SJ, Kim SI. Current treatment strategies for castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol* 2011; 52: 157–165.
2. Paluchowska B, Wiechno P. *Hormonopornyrak sterca — chemioterapia i postępowanie paliatywne*. W: Wykłady z urologii. Red. A. Borówka. Warszawa: PTU 2005, 9–19.
3. Jakobovits A. Monoclonal antibody therapy for prostate cancer. *Hanb Exp Pharmacol* 2008; 181: 237–256.
4. Lissbrant IF, Lissbrant E, Damber JE i wsp. Blood vessels are regulators of growth, diagnostic markers and therapeutic targets in prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 437–452.
5. van Moorselaar RJ, Voest EE. Angiogenesis in prostate cancer: its role in disease progression and possible therapeutic approaches. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 239–250.
6. Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis RI i wsp. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human prostate cancer: in situ and in vitro expression of VEGF by human prostate cancer cells. *J Urol* 1997; 157: 2329–2333.
7. Jackson MW, Bentel JM, Tilley WD. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997; 157: 2323–2328.
8. Harper ME, Glynn-Jones E, Goddard L i wsp. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in prostatic tumours and its relationship to neuroendocrine cells. *Br J Cancer* 1996; 74: 910–916.
9. Aslan G, Cimen S, Yorukoglu K i wsp. Vascular endothelial growth factor expression in untreated and androgen-deprived patients with prostate cancer. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 593–598.
10. Borre M, Nerström B, Overgaard J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-expressing neuroendocrine-differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1882–1890.
11. George DJ, Halabi S, Shepard TF i wsp. Cancer and Leukemia Group B 9480 study. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1932–1936.
12. Duque JL, Loughlin KR, Adam RM i wsp. Plasma levels of vascular endothelial growth factor are increased in patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 523–527.
13. Weidner N, Carroll PR, Flax J i wsp. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 401–409.
14. Bok RA, Halabi S, Fei DT i wsp. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor urine levels as predictors of outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: a Cancer and Leukemia Group B study. *Cancer Res* 2001; 61: 2533–2536.
15. Katona TM, Neubauer BL, Iversen PW i wsp. Elevated expression of angiogenin in prostate cancer and its precursors. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8358–8363.
16. Yoshioka N, Wang L, Kishimoto K i wsp. A therapeutic target for prostate cancer based on angiogenin-stimulated angiogenesis and cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14519–14524.
17. Isayeva T, Chanda D, Kallman L i wsp. Effects of sustained antiangiogenic therapy in multistage prostate cancer in TRAMP model. *Cancer Res* 2007; 67: 5789–5797.
18. Ortholan C, Durivault J, Hannoun-Levi JM i wsp. Bevacizumab/docetaxel association is more efficient than docetaxel alone in reducing breast and prostate cancer cell growth: a new paradigm for understanding the therapeutic effect of combined treatment. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3022–3036.
19. Hwang C, Heath EI. Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer. *J Hemat Oncol* 2010; 3: 26–38.
20. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328–335.
21. Reese DM, Fratesi P, Corry M i wsp. A phase II Trial of humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody for the treatment of androgen-independent prostate cancer. *Prostate J* 2001; 3: 65–70.
22. Iacobelli S. Hormone-refractory prostate cancer responding to bevacizumab. *Int J Urol* 2008; 15: 754.
23. Picus J, Halabi S, Kelly WK i wsp. Cancer and Leukemia Group B. A phase 2 study of estramustine, docetaxel, and bevacizumab in men with castrate-resistant prostate cancer: results from Cancer and Leukemia Group B Study 90006. *Cancer* 2010; 117: 526–533.
24. Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD i wsp. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008; 54: 1089–1094.
25. Ning YM, Gulley JL, Arlen PM i wsp. Phase II trial of bevacizumab, thalidomide, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2070–2076.
26. Kelly WK, Halabi S, Carduci MA. A randomised, double-blind, placebo controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPR): Survival Results of CLGB 90401 study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 18s, (suppl); abstract LBA4511).
27. Dahut WL, Scripture C, Posadas E i wsp. A phase II clinical trial of sorafenib in androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 209–214.
28. Chi KN, Ellard SL, Hotte SJ i wsp. A phase II study of sorafenib in patients with chemo-naive castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 746–751.
29. Steinbild S, Mross K, Frost A i wsp. A clinical phase II study with sorafenib in patients with progressive hormone-refractory prostate cancer: a study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. *Br J Cancer* 2007; 97: 1480–1485.
30. Safarinejad MR. Safety and efficacy of sorafenib in patients with castrate resistant prostate cancer: a phase II study. *Urol Oncol* 2010; 28: 21–27.
31. Aragon-Ching JB, Jain L, Gulley JL i wsp. Final analysis of a phase II trial using sorafenib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103: 1636–1640.
32. Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK i wsp. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 913–920.
33. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D i wsp. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 319–324.
34. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E i wsp. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082–4085.
35. Figg WD, Li H, Sissung T i wsp. Pre-clinical and clinical evaluation of estramustine, docetaxel and thalidomide combination in androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 1047–1055.
36. Efstathiou E, Troncoso P, Wen S i wsp. Initial modulation of the tumor microenvironment accounts for thalidomide activity in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1224–1231.
37. Figg WD, Dahut W, Duray P i wsp. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1888–1893.
38. Amato RJ, Sarao H. A phase I study of paclitaxel/doxorubicin/ thalidomide in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 4: 281–286.
39. Figg WD, Arlen P, Gulley J i wsp. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (4 Suppl 15): 62–66.
40. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM i wsp. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2532–2539.
41. Figg WD, Hussain MH, Gulley JL i wsp. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen de-

- pendent prostate cancer treated with intermittent androgen ablation. *J Urol* 2009; 181: 1104–1113.
42. Mathew P, Tannir N, Tu SM i wsp. A modular Phase I study of lenalidomide and paclitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer following prior taxane therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65: 811–815.
 43. Keizman D, Zahurak M, Sinibaldi V i wsp. Lenalidomide in nonmetastatic biochemically relapsed prostate cancer: results of a phase I/II double-blinded, randomized study. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5269–5276.
 44. Ko YJ, Small EJ, Kabbinavar F i wsp. A multi-institutional phase II study of SU101, a platelet-derived growth factor receptor inhibitor, for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 800–805.
 45. Hofer MD, Fecko A, Shen R i wsp. Expression of the platelet-derived growth factor receptor in prostate cancer and treatment implications with tyrosine kinase inhibitors. *Neoplasia* 2004; 6: 503–512.
 46. Mathew P, Thall PF, Bucana CD i wsp. Platelet-derived growth factor receptor inhibition and chemotherapy for castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5816–5824.
 47. Uehara H, Kim SJ, Karashima T i wsp. Effects of blocking platelet-derived growth factor-receptor signaling in a mouse model of experimental prostate cancer bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 458–470.
 48. Lin AM, Rini BI, Weinberg V i wsp. A phase II trial of imatinib mesylate in patients with biochemical relapse of prostate cancer after definitive local therapy. *BJU Int* 2006; 98: 763–769.
 49. Rao K, Goodin S, Levitt MJ i wsp. A phase II trial of imatinib mesylate in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostate cancer. *Prostate* 2005; 62: 115–122.
 50. Bajaj GK, Zhang Z, Garrett-Mayer E i wsp. Phase II study of imatinib mesylate in patients with prostate cancer with evidence of biochemical relapse after definitive radical retropubic prostatectomy or radiotherapy. *Urology* 2007; 69: 526–531.
 51. Pinto AC, Moreira JN, Simões S. Liposomal imatinib-mitoxantrone combination: formulation development and therapeutic evaluation in an animal model of prostate cancer. *Prostate* 2011; 71: 81–90.
 52. Lassi K, Dawson NA. Update on castrate-resistant prostate cancer: 2010. *Curr Opin Oncol* 2010; 22: 263–267.
 53. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA i wsp. Atrasentan Phase III Study Group Institutions. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1959–1966.
 54. Nelson JB, Love W, Chin JL i wsp. Atrasentan Phase 3 Study Group. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113: 2478–2487.
 55. Teng LS, Jin KT, He KF i wsp. Clinical applications of VEGF-trap (afibercept) in cancer treatment. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 449–456.
 56. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP i wsp. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3438–3444.
 57. Reese DM, Small EJ, Magrane G i wsp. HER2 protein expression and gene amplification in androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 234–239.
 58. Osman I, Scher HI, Drobnjak M i wsp. HER-2/neu (p185neu) protein expression in the natural or treated history of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2643–267.
 59. Shariat SF, Bensalah K, Karam JA i wsp. Preoperative plasma HER2 and epidermal growth factor receptor for staging and prognostication in patients with clinically localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5377–5384.
 60. Lorenzo GD, Bianco R, Tortora G i wsp. Involvement of growth factor receptors of the epidermal growth factor receptor family in prostate cancer development and progression to androgen independence. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2: 50–57.
 61. Di Lorenzo G. HER-2/neu receptor in prostate cancer development and progression to androgen independence. *Tumori* 2004; 90: 163–170.
 62. Berger R, Lin DI, Nieto M i wsp. Androgen-dependent regulation of Her-2/neu in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 5723–5728.
 63. Agus DB, Scher HI, Higgins B i wsp. Response of prostate cancer to anti-Her-2/neu antibody in androgen-dependent and -independent human xenograft models. *Cancer Res* 1999; 59: 4761–4764.
 64. Legrier ME, Oudard S, Judde JG i wsp. Potentiation of antitumour activity of docetaxel by combination with trastuzumab in a human prostate cancer xenograft model and underlying mechanisms. *Br J Cancer* 2007; 96: 269–276.
 65. Ziada A, Barqawi A, Glode LM i wsp. The use of trastuzumab in the treatment of hormone refractory prostate cancer; phase II trial. *Prostate* 2004; 60: 332–337.
 66. Lara PN Jr, Chee KG, Longmate J i wsp. Trastuzumab plus docetaxel in HER-2/neu-positive prostate carcinoma: final results from the California Cancer Consortium Screening and Phase II Trial. *Cancer* 2004; 100: 2125–2131.
 67. Sridhar SS, Hotte SJ, Chin JL i wsp. A multicenter phase II clinical trial of lapatinib (GW572016) in hormonally untreated advanced prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 609–613.
 68. Dhupkar P, Dowling M, Cengel K i wsp. Effects of anti-EGFR antibody cetuximab on androgen-independent prostate cancer cells. *Anticancer Res* 2010; 30: 1905–1910.
 69. Belochitski O, Ariad S, Shany S i wsp. Efficient dual treatment of the hormone-refractory prostate cancer cell line DU145 with cetuximab and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *In Vivo* 2007; 21: 371–376.
 70. Slovin SF, Kelly WK, Wilton A i wsp. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab plus doxorubicin in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7: E77–82.
 71. Fleming MT, Kolodziej MA, Awasthi S. Results of a randomized phase II study of mitoxantrone versus mitoxantrone with cetuximab in metastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) previously treated with docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15S; abstr 4555).
 72. Cathomas R, Rothermundt C, von Moos R i wsp. Cetuximab in combination with docetaxel in patients (pts) with metastatic castration resistant (mcrpc) and docetaxel-refractory prostate cancer: final analysis of the multicenter phase II trial SAKK 08/07. *Ann Oncol* 2010; 28 (15S; abstr 4666).
 73. Weiner LM, Beldegrun AS, Crawford J i wsp. Dose and schedule study of panitumumab monotherapy in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 502–508.
 74. Attard G, Kitzen J, Blagden SP i wsp. A phase Ib study of pertuzumab, a recombinant humanised antibody to HER2, and docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2007; 97: 1338–1343.
 75. Agus DB, Sweeney CJ, Morris MJ i wsp. Efficacy and safety of single-agent pertuzumab (rhUMab 2C4), a human epidermal growth factor receptor dimerization inhibitor, in castration-resistant prostate cancer after progression from taxane-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 675–681.
 76. de Bono JS, Bellmunt J, Attard G i wsp. Open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of two doses of pertuzumab in castrate chemotherapy-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 257–262.
 77. Nabhan C, Lestingi TM, Galvez A i wsp. Erlotinib has moderate single-agent activity in chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: final results of a phase II trial. *Urology* 2009; 74: 665–671.
 78. Gross M, Higano C, Pantuck A i wsp. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first-line therapy for elderly patients with androgen-independent prostate cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 142–148.
 79. Gravis G, Bladou F, Salem N i wsp. Results from a monocentric phase II trial of erlotinib in patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 1624–1628.
 80. Festuccia C, Muzi P, Millimaggi D i wsp. Molecular aspects of gefitinib antiproliferative and pro-apoptotic effects in PTEN-positive and PTEN-negative prostate cancer cell lines. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 983–998.
 81. Markaverich BM, Vijjeswarapu M, Shoulars K i wsp. Luteolin and gefitinib regulation of EGF signaling pathway and cell cycle pathway genes in PC-3 human prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 219–231.
 82. Sirotnak FM, She Y, Lee F i wsp. Studies with CWR22 xenografts in nude mice suggest that ZD1839 may have a role in the treatment of both androgen-dependent and androgen-independent human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3870–3876.
 83. Joensuu G, Joensuu T, Nokisalmi P i wsp. A phase I/II trial of gefitinib given concurrently with radiotherapy in patients with nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 42–49.
 84. Pezaro C, Rosenthal MA, Gurney H i wsp. An open-label, single-arm phase two trial of gefitinib in patients with advanced or metastatic castration-resistant prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 338–341.
 85. Canil CM, Moore MJ, Winquist E i wsp. Randomized phase II study of two doses of gefitinib in hormone-refractory prostate cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 455–460.

86. Salzb erg M, Rochlitz C, Morant R i wsp. An open-label, noncomparative phase II trial to evaluate the efficacy and safety of docetaxel in combination with gefitinib in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Onkologie* 2007; 30: 355–360.
87. Horti J, Widmark A, Stenzl A i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel/prednisolone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2009; 24: 175–180.
88. Solit DB, Rosen N. Targeting HER2 in prostate cancer: where to next? *J Clin Oncol* 2007; 25: 241–243.
89. Gao N, Zhang Z, Jiang BH i wsp. Role of PI3K/AKT/mTOR signaling in the cell cycle progression of human prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 1124–1132.
90. Morgan TM, Koreckij TD, Corey E. Targeted therapy for advanced prostate cancer: inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9: 237–249.
91. Schayowitz A, Sabnis G, Golubeva O i wsp. Prolonging hormone sensitivity in prostate cancer xenografts through dual inhibition of AR and mTOR. *Br J Cancer* 2010; 103: 1001–1017.
92. Zhang W, Zhu J, Efferson CL i wsp. Inhibition of tumor growth progression by antiandrogens and mTOR inhibitor in a PTEN-deficient mouse model of prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 7466–7472.
93. Evren S, Dermen A, Lockwood G i wsp. Immunohistochemical examination of the mTORC1 pathway in high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinomas (PCa): a tissue microarray study (TMA). *Prostate* 2010; 70: 1429–1436.
94. Gottschalk AR, Doan A, Nakamura JL i wsp. Inhibition of phosphatidylinositol-3-kinase causes cell death through a protein kinase B (PKB)-dependent mechanism and growth arrest through a PKB-independent mechanism. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1183–1188.
95. Seol JW, Lee YJ, Kang HS i wsp. Wortmannin elevates tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitivity in LNCaP cells through down-regulation of IAP-2 protein. *Exp Oncol* 2005; 27: 120–124.
96. Gupta AK, Cerniglia GJ, Mick R i wsp. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 846–853.
97. Abedinpour P, Baron VT, Welsh J i wsp. Regression of prostate tumor upon combination of hormone ablation therapy and celecoxib in vivo. *Prostate* 2011; 71: 813–823.
98. Smith MR, Manola J, Kaufman DS i wsp. Celecoxib versus placebo for men with prostate cancer and a rising serum prostate-specific antigen after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2723–2728.
99. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D i wsp. Actualities in prostate cancer in ASCO annual meeting 2010. Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *Bull Cancer* 2010; 97: 1563–1572.
100. Antonarakis ES, Heath EI, Walczak JR i wsp. Phase II, randomized, placebo-controlled trial of neoadjuvant celecoxib in men with clinically localized prostate cancer: evaluation of drug-specific biomarkers. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4986–4993.
101. Aguero MF, Venero M, Brown DM i wsp. Phenoxodiol inhibits growth of metastatic prostate cancer cells. *Prostate* 2010; 70: 1211–1221.
102. de Souza PL, Russell PJ, Kearsley JH i wsp. Clinical pharmacology of isoflavones and its relevance for potential prevention of prostate cancer. *Nutr Rev* 2010; 68: 542–555.
103. Perabo FG, Von Löw EC, Ellinger J i wsp. Soy isoflavone genistein in prevention and treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008; 11: 6–12.
104. Romano S, Di Pace A, Sorrentino A i wsp. FK506 binding proteins as targets in anticancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2010; 10: 651–656.
105. Ghosh PM, Malik SN, Bedolla RG i wsp. Signal transduction pathways in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell proliferation. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 119–134.
106. Wedel S, Hudak L, Seibel JM i wsp. Combined targeting of the VEG-Fr/EGFr and the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway delays cell cycle progression and alters adhesion behavior of prostate carcinoma cells. *Cancer Lett* 2011; 301: 17–28.
107. Liu QJ, Xu XH, Shang DH i wsp. Rapamycin enhances the susceptibility of both androgen-dependent and — independent prostate carcinoma cells to docetaxel. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 356–360.
108. Morgan TM, Pitts TE, Gross TS i wsp. RAD001 (Everolimus) inhibits growth of prostate cancer in the bone and the inhibitory effects are increased by combination with docetaxel and zoledronic acid. *Prostate* 2008; 68: 861–871.
109. Wu L, Birle DC, Tannock IF. Effects of the mammalian target of rapamycin inhibitor CCI-779 used alone or with chemotherapy on human prostate cancer cells and xenografts. *Cancer Res* 2005; 65: 2825–2831.
110. Sridhar SS, Canil CM, Chi KN i wsp. A phase II study of the antisense oligonucleotide GTI-2040 plus docetaxel and prednisone as first-line treatment in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 927–933.
111. Di Cresce C, Koropatnick J. Antisense treatment in human prostate cancer and melanoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10: 555–565.
112. Ciocca DR, Fanelli MA, Cuello-Carrion FD i wsp. Heat shock proteins in prostate cancer: from tumorigenesis to the clinic. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 737–747.
113. Lu S, Tan Z, Wortman M i wsp. Regulation of heat shock protein 70-1 expression by androgen receptor and its signaling in human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2010; 36: 459–467.
114. Foster CS, Dodson AR, Ambroisine L i wsp. Hsp-27 expression at diagnosis predicts poor clinical outcome in prostate cancer independent of ETS-gene rearrangement. *Br J Cancer* 2009; 101: 1137–1144.
115. Matthews SB, Vielhauer GA, Manthe CA i wsp. Characterization of a novel novobiocin analogue as a putative C-terminal inhibitor of heat shock protein 90 in prostate cancer cells. *Prostate* 2010; 70: 27–36.
116. Pacey S, Wilson RH, Walton MI i wsp. A Phase I study of the Heat Shock Protein 90 inhibitor alvespimycin (17-DMAG) given intravenously to patients with advanced, solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1561–1570.
117. Papandreou CN, Logothetis CJ. Bortezomib as a potential treatment for prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 5036–5043.
118. Voutsadakis IA, Papandreou CN. The ubiquitin-proteasome system in prostate cancer and its transition to castration resistance. *Urol Oncol* 2010 Jun 24. [Epub ahead of print].
119. Goktas S, Baran Y, Ural AU i wsp. Proteasome inhibitor bortezomib increases radiation sensitivity in androgen independent human prostate cancer cells. *Urology* 2010; 75: 793–798.
120. Dreicer R, Petrylak D, Agus D i wsp. Phase I/II study of bortezomib plus docetaxel in patients with advanced androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1208–1215.
121. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS i wsp. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3089–3094.