

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn. Zachorowalność i umieralność na ten nowotwór stale wzrasta. Pomimo leczenia radykalnego u części chorych dochodzi do rozwinięcia się choroby przerzutowej, która z czasem staje się oporna na hormonoterapię. Wyniki leczenia przerzutowego hormonoopornego RGK (hRGK) są niezadowolające. Do dzisiaj *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała trzy cytostatyki w tym wskazaniu (estramustyna, mitoksantron, docetaksel), z których najbardziej skuteczny okazał się docetaksel. Lekiem bliskim dopuszczenia do obrotu wydaje się szczepionka terapeutyczna sipuleucel-T (Provenge®). Prezentowane ostatnio wyniki badania III fazy dowodzą, że sipuleucel-T wydłuża medianę przeżyć całkowitych chorych na hRGK. Obiecujące wyniki wielu innych badań II fazy (m.in. atrasentanu czy kalcytriolu z docetakselem) nie zostały potwierdzone w badaniach kolejnej fazy. Pewne nadzieje budzi także stosowanie nowych leków biologicznych – bewacizumabu czy GVAX. Ich wartość wymaga jednak potwierdzenia w toczących się dużych randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, na wyniki których będzie trzeba jeszcze poczekać.

Słowa kluczowe: hormonooporny rak gruczołu krokowego, chemioterapia, docetaksel, sipuleucel-T.

Możliwości leczenia ogólnoustrojowego chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego

Strategies of systemic treatment in patients with metastatic prostate cancer

Jacek Mackiewicz^{1,2}, Sebastian Woźniak¹

¹Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

²Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn na Zachodzie [1, 2]. W Polsce w 2005 r. zarejestrowano 7095 nowych zachorowań na RGK, a z powodu tego nowotworu zmarło 3592 mężczyzn. Roczne tempo wzrostu zapadalności na RGK w Polsce w ciągu ostatnich 10 lat wynosiło 2,5% [3].

Leczenie radykalne (chirurgiczne, radioterapia – teleterapia lub brachyterapia) może wiązać się z wyleczeniem w przypadku chorych na zlokalizowanego RGK [4]. U 40% tych pacjentów wystąpi zwiększenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (*prostate specific antigen* – PSA) w surowicy w ciągu pierwszych 10 lat po leczeniu radykalnym. U jednej trzeciej tych mężczyzn rozwinię się choroba przerzutowa w czasie 8 lat. Średni czas, jaki upływa od momentu rozpoznania pierwszego przerzutu do zgonu, wynosi poniżej 5 lat [5]. Terapia hormonalna zastosowana w przypadku progresji choroby po leczeniu radykalnym powoduje remisję u ok. 80% chorych, ale po upływie niespełna 20 miesięcy u wszystkich mężczyzn rozwinię się postępująca hormonooporna forma RGK, niereagująca na żadne manipulacje hormonalne [6].

Do dzisiaj trzy leki (estramustyna, mitoksantron, docetaksel) zostały zarejestrowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drugs Administration* – FDA) w leczeniu pierwszego rzutu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego (hRGK). Docetaksel, który okazał się najlepszym cytostatykiem, indukuje odpowiedź u ok. 50% chorych, ze średnim czasem do progresji wynoszącym zaledwie 7 miesięcy i z medianą całkowitego przeżycia chorych równą 18,9 miesiąca [7, 8].

Lekiem bliskim rejestracji przez FDA jest sipuleucel-T (Provenge®). W prezentowanym ostatnio badaniu III fazy u chorych na hRGK zaobserwowano wydłużenie mediany całkowitych przeżyć o 4,1 miesiąca w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Trzyletnie przeżycia zanotowano u 31,7% chorych leczonych sipuleucelem-T (grupa placebo – 23%) [9].

Z powodu wciąż niezadowolających wyników leczenia przerzutowego RGK stale poszukuje się nowych metod terapeutycznych. Poniżej przedstawiono wyniki badań klinicznych II i III fazy leczenia chorych na RGK.

Hormonalna ablacja

Leczenie I rzutu mężczyzn chorych na przerzutowego hRGK polega na hormonalnej ablacji na drodze kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej przy użyciu analogów hormonu uwalniającego luteotropinę (analogi LHRH). Hormonalna ablacja jest skuteczna u 70–80% chorych, u których następuje szyb-

Prostate cancer (PC) is one of the most common malignant tumours in men. PC morbidity and mortality are constantly increasing. Despite radical treatment some patients will develop metastatic disease, becoming hormone therapy resistant. Treatment results of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) are unsatisfactory. To date, the FDA has registered three cytotoxic drugs in this indication (estramustine, mitoxantrone, docetaxel), from which docetaxel is the most effective. The therapeutic vaccine sipuleucel-T (Provenge) seems to be closest to market authorization. The presented results of recent phase III studies have shown that sipuleucel-T extends median overall survival in HRPC patients. Promising results of other phase II studies (including atrasentan or calcitriol with docetaxel) have not been confirmed in a subsequent phase of studies. Some expectations are linked with new biological drugs such as bevacizumab or GVAX. Their value, however, requires confirmation in ongoing large randomized phase III trials, for the results of which we still have to wait.

Key words: hormone refractory prostate cancer, chemotherapy, docetaxel, sipuleucel-T.

ko zmniejszenie stężenia PSA w surowicy oraz ustąpienie objawów choroby przerzutowej. Niestety, odpowiedź na to leczenie jest przejściowa i trwa 18–24 miesiące [10]. W przypadku niepowodzenia po leczeniu I rzutu standardem postępowania pozostaje dodanie antyandrogenu. W leczeniu II rzutu przerzutowego hRGK stosuje się bikalutamid i flutamid należące do grupy niesteroidowych antyandrogenów, a także octan cyproteronu, który jest steroidowym antyandrogenem. Wszystkie te leki wykazują podobną aktywność w leczeniu II rzutu. Wysokie dawki bikalutamidu (150 mg raz dziennie) powodują zmniejszenie stężenia PSA o > 50% u ok. 20% chorych [11, 12], podobnie jest w przypadku podania flutamidu, który przyczynia się do zmniejszenia stężenia PSA > 50% u 22% chorych [13]. Do innych leków stosowanych w hormonoterapii II rzutu należą: ketokonazol, kortykosteroidy i aminoglutetymid. Najszerze zastosowanie znajduje ketokonazol. Wyniki badań klinicznych wykazały, że podanie ketokonazolu w wysokich dawkach (400 mg 3 razy dziennie) powoduje zmniejszenie stężenia PSA > 50% u 27–63% chorych na hRGK [14–16]. W badaniu III fazy przeprowadzonym przez *Cancer and Leukemia Group D* nr 9583 chorych na RGK zrandomizowano do dwóch grup badawczych. W pierwszej grupie chorzy leczeni byli antyandrogenami w monoterapii, w drugiej natomiast otrzymywali antyandrogeny w połączeniu z wysokimi dawkami ketokonazolu oraz hydrokortyzonu. Dodanie ketokonazolu wiązało się z istotnie statystycznym zmniejszeniem stężenia PSA, w porównaniu z antyandrogenami podawanymi w monoterapii (27 vs 13%), ale też z większym odsetkiem działań niepożądanych (75% toksyczności 3. i 4. stopnia wg skali CTC), natomiast całkowite przeżycia chorych były takie same w obu badanych grupach [17].

Wyniki badań klinicznych oceniające leczenie II rzutu wykorzystujące terapię hormonalną są rozbieżne, dlatego optymalna strategia terapeutyczna pozostaje nieokreślona, szczególnie w przypadku bezobjawowego hRGK.

Chemioterapia I rzutu

Chemioterapia hRGK z powodu bardzo złych wyników leczenia ma marginalne znaczenie. Do dziś FDA zarejestrowała trzy cytostatyki (estramustynę, mitoksantron, docetaksel) do leczenia hRGK. Pierwszym lekiem była estramustyna (w 1981 r.) do leczenia paliatywnego, przerzutowego i/lub postępującego RGK [18]. Nie wykazano natomiast, aby estramustyna w monoterapii wpływała na wydłużenie przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) chorych [19–21]. W 1996 r. na rynku pojawił się mitoksantron wskazany (w połączeniu z prednizonem) w leczeniu I rzutu chorych na zaawansowanego hRGK przebiegającego z dolegliwościami bólowymi [18]. Dopuszczenie go do obrotu było poparte wynikami wieloośrodkowego badania rejestracyjnego z randomizacją przedstawiającego skuteczność tego leku (w połączeniu z prednizonem w niskich dawkach) w łagodzeniu dolegliwości bólowych i jego korzystnego wpływu na jakość życia w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą prednizon w monoterapii [22]. W żadnym badaniu oceniającym skuteczność mitoksantronu nie wykazano wydłużenia OS chorych na hRGK [23].

W latach 90. Yagoda i Petrylak ogłosili, że spośród 1001 mężczyzn chorych na hRGK biorących udział w 26 różnych badaniach klinicznych z zastosowaniem chemioterapii obiektywne odpowiedzi kliniczne obserwowane były tylko u 8,7% chorych, natomiast mediana OS wynosiła zaledwie 6–10 miesięcy [24]. W wielu różnych badaniach klinicznych oceniających skuteczność cytostyków odsetek odpowiedzi klinicznych nie przekraczał 10% [25–37].

Obiecujące wyniki wielu badań klinicznych II fazy wykorzystujących docetaksel skłoniły badaczy do oceny efektywności leczenia tym cytostatykiem w badaniach z randomizacją III fazy. W dwóch dużych badaniach oceniających docetaksel wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS chorych na hRGK. Do badania TAX 327 zakwalifikowano 1006 chorych, natomiast do badania *Southwest Oncology Group* (SWOG) 9916 włączono 770 chorych. W obu badaniach porównywano docetaksel z mitoksantronem i w obu wykazano znamienne wydłużenie OS o ok. 2 miesiące [7, 8].

W badaniu TAX 327 chorzy na przerzutowego hRGK kwalifikowani byli do jednego z 3 ramion badania:

- docetaksel (75 mg/m² podawany co 3 tyg.) w połączeniu z prednizonem (5 mg 2 razy w tygodniu),
- docetaksel (30 mg/m² raz w tygodniu) w połączeniu z prednizonem (5 mg 2 razy w tygodniu),
- mitoksantron (12 mg/m² co 3 tyg.) w połączeniu z prednizonem (5 mg 2 razy w tygodniu).

Przeżycia całkowite były dłuższe w grupie chorych leczonych docetaksel podawanym w odstępach 3-tygodniowych niż w pozostałych ramionach badania i wynosiły odpowiednio 19,2, 17,8 i 16,3 miesiąca [8].

W badaniu SWOG 9916 porównywano skuteczność terapii docetaksel w połączeniu z estramustyną ze skutecznością leczenia mitoksantronem z prednizonem. W jednym ramieniu badania chorzy otrzymywali co 3 tyg. estramustynę (280 mg 3 razy dziennie, dni 1–5.) plus docetaksel (60 mg/m², dzień 2.) z deksametazonem (60 mg w 3 dawkach podzielonych przed otrzymaniem docetakselu), w drugim mitoksantron (12 mg/m², dzień 1.) z prednizonem (5 mg 2 razy dziennie). Stosunek długości OS wynosił 17,5 vs 15,6 miesiąca, natomiast czas do progresji wynosił 6,3 vs 3,2 miesiąca na korzyść chorych leczonych schematem zawierającym docetaksel. Leczenie, które obejmowało dwa cytostatyki, wiązało się z większym odsetkiem działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. [7].

Wyniki tych dwóch dużych badań klinicznych spowodowały, że terapia oparta na schematach zawierających docetaksel zastąpiła mitoksantron w leczeniu przerzutowego hRGK i jest akceptowanym standardem w Stanach Zjednoczonych [38] i Europie [39, 40].

Chemioterapia skojarzona

Kalcytriol, czyli 1,25-dihydroksycholekalcyferol, jest biologicznie aktywną formą witaminy D mającą właściwości antyproliferacyjne. W badaniu II fazy, do którego zakwalifikowano 250 chorych na przerzutowego hRGK, oceniano skuteczność docetakselu w połączeniu z podawanym doustnie kalcytriolem w wysokich dawkach z monoterapią docetaksel. Jednym z punktów końcowych badania była ocena współczynnika ryzyka zgonu, który był niższy w ramieniu z kalcytriolem (*hazard ratio* – HR: 0,67, 95% CI: 0,45–0,97, *p* = 0,04). Ponadto, leczenie to okazało się mniej toksyczne niż docetaksel w monoterapii. Wyniki te doprowadziły do przeprowadzenia badania klinicznego III fazy (ASCENT 2 trial). Badanie to przerwano jednak po zrekrutowaniu ponad 900 z 1200 planowanych chorych, z powodu wyższego współczynnika zgonu w grupie leczonej docetaksel w połączeniu z kalcytriolem [41].

Przeprowadzono także szereg badań II fazy oceniających skuteczność docetakselu w połączeniu z kapecytabiną. Najlepsze wyniki uzyskali Vaishampayan i wsp., którzy do swojego badania zakwalifikowali 30 chorych na hRGK. Chorzy w ramach leczenia I rzutu otrzymywali docetaksel (36 mg/m² i.v. w dniach 1., 8. i 15.) oraz kapecytabinę (1250 mg/m² dziennie w dwóch dawkach podzielonych w dniach 5.–18. w cyklu 28-dniowym). U 71% chorych zaobserwowano ponad 50-procentowe zmniejszenie stężenia PSA w surowicy, a u 30% badanych zmniejszenie to było większe niż 90% [42].

Terapia celowana

Bewacizumab (Avastin[®]) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). Avastin okazał się skuteczny w leczeniu raka jelita grubego i raka nerki [43, 44]. W przeprowadzonym badaniu II fazy, chorych na przerzutowego hRGK poddano leczeniu bewacizumabem w połączeniu z docetaksel i estramustyną. Leczenie było dobrze tolerowane przez chorych. U 65% chorych uzyskano zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o ponad 50% [45]. Te obiecujące wyniki badania II fazy doprowadziły do przeprowadzenia przez *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) badania klinicznego z randomizacją III fazy. W jednym ramieniu badania chorzy otrzymywali bewacizumab z docetaksel, w drugim docetaksel w monoterapii. Wyniki tego badania nie są jeszcze dostępne [46].

Innym lekiem o działaniu celowanym jest sorafenib (Nexavar[®]), który został zarejestrowany do leczenia raka wątrobowokomórkowego i raka nerki. Sorafenib należy do inhibitorów kinazy białkowej. *In vitro* i *in vivo* wykazano jego działanie antyproliferacyjne i antyangiogenne poprzez hamowanie aktywności docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Skuteczność sorafenibu (doustnie 800 mg dziennie w 2 dawkach podzielonych) oceniano w badaniu II fazy, do którego zakwalifikowano 64 chorych na przerzutowego hRGK. Mediana OS wynosiła 14,6 miesiąca, natomiast zmniejszenie stężenia PSA > 50% w surowicy obserwowano u 20% chorych [47].

Do leków tej grupy zalicza się także talidomid, którego mechanizm działania biologicznego jest wielokierunkowy. Wykazuje on m.in. działanie antyangiogenne poprzez hamowanie ekspresji VEGF i FGF 2 lub receptorów dla tych czynników [48], ponadto wpływa hamująco na wydzielanie TNF-α przez monocyty i limfocyty T [49].

Talidomid w połączeniu z docetaksel był oceniany w badaniach klinicznych II fazy [50, 51]. Do jednego z przeprowadzonych badań zakwalifikowano 55 chorych. W jednym ramieniu badania mężczyźni otrzymywali docetaksel z talidomidem, w drugim docetaksel w monoterapii. W grupie chorych leczonych dwoma lekami zaobserwowano ponad 50-procentowe zmniejszenie stężenia PSA w surowicy u 66% badanych, natomiast w ramieniu z docetaksel w monoterapii u 32% mężczyzn [50].

W innym badaniu oceniano skuteczność talidomidu w połączeniu z docetaksel i bewacizumabem. Spośród 33 chorych zakwalifikowanych do leczenia u 28 (85%) zaobserwowano zmniejszenie stężenia PSA w surowicy o ponad 50%, a u 23 (70%) spadek był większy niż 80% [52].

Kolejnym lekiem o działaniu celowanym jest atrasentan (Xinlay[®]), będący antagonistą receptora endoteliny A (ET-A). Endotelina 1 poprzez receptor ET-A wpływa na wzrost komórek, regulację apoptozy i aktywność osteoblastów (może być odpowiedzialna za bolesne przerzuty kostne). Atrasentan był poddany ocenie w badaniu klinicznym III fazy, do którego zrandomizowano 809 chorych na bezobjawowego hRGK. W grupie chorych leczonych atrasentanem nie wykazano znaczącego wydłużenia czasu do progresji w po-

równaniu z grupą placebo [53]. Skuteczność atrasentanu podawanego z docetakselem u chorych na hRGK jest obecnie oceniana w badaniu SWOG 0421 [54].

Immunoterapia

Obecnie oceniane są w badaniach klinicznych różne strategie terapeutyczne wykorzystujące immunoterapię w leczeniu przerzutowego hRGK. Na uwagę zasługują sipuleucel-T i GVAX, nad którymi badania dotyczące ich efektywności są najbardziej zaawansowane.

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że immunizacja komórkami dendrytycznymi „karmionymi” peptydami, białkami lub mRNA z komórek nowotworowych indukuje bardzo silną, swoistą odpowiedź limfocytów T zarówno cytotoksycznych (CD8+), jak i pomocniczych (CD4+). Odpowiedź ta nie tylko chroniła zwierzęta przed rozwojem guzów nowotworowych, ale wykazywała również działanie terapeutyczne przeciw już istniejącym zmianom nowotworowym [55–61].

Sipuleucel-T to szczepionka składająca się z autologicznych komórek dendrytycznych, inkubowanych *ex vivo* z białkiem fuzyjnym składającym się z PAP (*prostatic acid phosphatase* – antygen obecny na komórkach gruczołu krokowego) połączonych z GM-CSF. W badaniu III fazy 127 mężczyzn z rozpoznaniem przerzutowego hRGK zrandomizowano do dwóch ramion badawczych. W jednym chorzy otrzymywali sipuleucel-T (3 infuzje co 2 tyg.), w drugim placebo. Średni czas do progresji w grupie mężczyzn immunizowanych sipuleucelem-T wynosił 11,7, a w grupie placebo 10 tyg., natomiast różnica ta nie była istotnie statystyczna. Mediana całkowitego przeżycia była równa 25,9 miesiąca w przypadku chorych leczonych sipuleucelem-T vs 21,4 miesiąca dla grupy otrzymującej placebo ($p = 0,01$) [62]. Sipuleucel-T poddano dalszej ocenie w badaniu III fazy (IMPACT), którego wyniki były prezentowane ostatnio podczas konferencji AUA 2009 (*American Urological Association*) w Stanach Zjednoczonych. Do prezentowanego badania włączono 512 chorych na bezobjawowego hRGK, którym przydzielono do dwóch grup badawczych. Stosunek chorych otrzymujących sipuleucel-T do placebo wynosił 2 : 1. Trzyletnie przeżycie zaobserwowano u 31,7% chorych leczonych sipuleucel-T i 23% mężczyzn otrzymujących placebo. Mediana całkowitych przeżyć wynosiła 25,8 miesiąca dla chorych immunizowanych i 21,7 miesiąca dla mężczyzn z grupy kontrolnej. Pacjenci dobrze tolerowali leczenie. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: dreszcze, gorączka lub objawy grypopodobne, które ustępowały po kilku dniach od podania leku. W czwartym kwartale 2009 r. FDA ma podjąć decyzję odnośnie do wydania pozwolenia na dopuszczenie tego leku do obrotu [9].

GVAX to alogeniczna szczepionka komórkowa składająca się z ustalonych linii komórkowych raka prostaty modyfikowanych genem GM-CSF. Podskórne podanie komórek szczepionki syntetyzujących GM-SCF wzmacnia odpowiedź immunologiczną dzięki zwiększonej rekrutacji i napływowi komórek dendrytycznych i makrofagów, co zapewnia bardziej efektywną prezentację antygenów nowotworowych [63].

Do badania I/II fazy zakwalifikowano 80 chorych na przerzutowego hRGK. Wysoka mediana całkowitych przeżyć wy-

nosząca 26 miesięcy nie przeżyła się na odpowiedź PSA. Stabilizację stężenia tego antygenu zaobserwowano u 15 chorych (19%), natomiast spadek > 50% zanotowano zaledwie u 1 chorego. Leczenie było dobrze tolerowane w zakresie działań niepożądanych [64]. Te obiecujące wyniki skłoniły badaczy do przeprowadzenia dwóch badań III fazy (VITAL-1 i VITAL II). W badaniu VITAL-1 chorzy na zaawansowanego hRGK otrzymywali GVAX lub docetaksel z prednizonem, natomiast w VITAL-2, GVAX w połączeniu z docetakselem lub docetaksel z prednizonem. Na wyniki tych dwóch badań będzie trzeba jeszcze poczekać [46].

Terapia antysensowa

Terapia antysensowa polega na użyciu krótkich fragmentów DNA lub RNA (oligonukleotydu) o długości 17–22 nukleotydów w celu wyciszenia (blokowania) ekspresji zmutowanego genu przyczyniającego się do proliferacji komórek nowotworowych.

Przykładem takiego oligodeoksynukleotydu jest oblimersen, skierowany przeciwko genowi *Bcl2*, odpowiedzialnemu za regulację apoptozy. W badaniu II fazy oceniano aktywność oblimersenu (7 mg/kg m.c. dziennie, infuzja w dniach 1.–8.) w połączeniu z docetakselem (75 mg/m² w dniu 6., co 3 tyg.). Zaobserwowano odpowiedź PSA u 52% chorych z medianą OS równą 19,8 miesiąca [65]. Obiecujące wyniki nie potwierdziły się w badaniu z randomizacją II fazy przeprowadzonym przez EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), do którego zakwalifikowano 115 chorych na przerzutowego hRGK. W jednym ramieniu badania chorzy otrzymywali co 3 tyg. oblimersen sodu (7 mg/kg m.c. dziennie w dniach 1.–7.) w połączeniu z docetakselem (75 mg/m² w dniu 5.), w drugim docetaksel (75 mg/m² w dniu 5.) w monoterapii. Wyższy odsetek odpowiedzi PSA obserwowany był w grupie mężczyzn leczonych docetakselem podawanym samodzielnie (46% chorych) niż w połączeniu z oblimersenem sodu (37%) [66].

Chemioterapia II rzutu

Możliwości leczenia chorych na hRGK, u których obserwuje się progresję choroby po zastosowaniu chemioterapii I rzutu, są ograniczone. Do dzisiaj udało się ukończyć tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją III fazy. Żaden cytostatyk nie uzyskał rejestracji przez FDA w tym wskazaniu.

Poniżej przedstawiono wyniki wybranych badań klinicznych II i III fazy oceniających skuteczność cytostatyków w leczeniu chorych na hRGK, u których nie powiodła się chemioterapia zastosowana w I linii leczenia.

W badaniu II fazy Joshua i wsp. oceniali efekt monoterapii docetakselem (40 mg/m² w dniach 1., 8., 15.) u 20 chorych, którzy wcześniej otrzymywali mitoksantron w I rzucie leczenia. U 9 chorych (45%) zaobserwowano zmniejszenie stężenia PSA powyżej 50%, które utrzymywał się przynajmniej przez miesiąc. Mediana OS wynosiła 13 miesięcy [67].

Michels i wsp. przeprowadzili badanie II fazy, do którego zakwalifikowali 68 mężczyzn chorych na przerzutowego hRGK. Trzydziestu pięciu chorych było leczonych docetakselem (I rzut leczenia) do wystąpienia progresji choroby, następnie otrzymywali mitoksantron (II rzut). W drugim ra-

mieniu było odwrotnie, 33 mężczyzn w I rzucie otrzymywało mitoksantron, a następnie docetaksel. U chorych, którzy byli najpierw leczeni docetaksel, zaobserwowano dłuższą medianę OS – 22 vs 15 miesięcy, natomiast mężczyźni leczeni mitoksantronem w I rzucie mieli wyższy odsetek zmniejszenia stężenia PSA > 50%, 38 vs 12% [68].

W badaniu II fazy przeprowadzonym przez Rosenberga i wsp. 41 chorych na hRHK po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii otrzymywało iksabepilon w połączeniu z prednizonem [69]. Cytostatyk ten (iksabepilon) należy do grupy epotilonów, które są inhibitorami wrzeciona kariokinetycznego i hamują, podobnie jak taksany, depolimeryzację mikrotubul, przy czym charakteryzują się niską wrażliwością na mechanizmy oporności wielolekowej [70]. Było to badanie z randomizacją, w którym w ramieniu kontrolnym 41 chorych otrzymywało mitoksantron w połączeniu z prednizonem. Zmniejszenie stężenia PSA > 50% obserwowano u 17% mężczyzn otrzymujących iksabepilon i 20% chorych leczonych mitoksantronem. Mediana całkowitych przeżyć wśród mężczyzn otrzymujących iksabepilon wynosiła 10,4 vs 9,8 miesiąca. Zauważono także istotne zmniejszenie stężenia PSA > 50% (36% mężczyzn leczonych iksabepilonem vs 35% otrzymujących mitoksantron) u leczonych chorych, u których wcześniej obserwowano odpowiedź na taksany [69].

W kolejnym badaniu oceniano aktywność karboplatyny (AUC 5, dzień 1.) podawanej z etopozydem (80 mg/m² w dniach 1.–3.) u chorych po niepowodzeniu terapii docetaksel. Spośród 40 włączonych chorych 20 otrzymywało wcześniej docetaksel w monoterapii, a 20 pozostałych docetaksel z estramustyną. Zmniejszenie stężenia PSA > 50% stwierdzono tylko u 9 chorych (23%), natomiast mediana OS wynosiła 19 miesięcy [71].

W jedynym ukończonym badaniu III fazy z randomizacją oceniano skuteczność satraplatyny z prednizonem w porównaniu z prednizonem w monoterapii u chorych na hRHK wcześniej leczonych cytostykami. Satraplatyna jest dostępnym analogiem platyny III generacji. Działanie cytotoksyczne satraplatyny zaobserwowano w badaniach *in vitro* prowadzonych na liniach komórkowych różnych typów nowotworów opornych na taksany. Mechanizmy cytotoksyczne są zbliżone do cisplatyny, natomiast satraplatyna charakteryzuje się mniejszą nefro-, neuro- i ototoksycznością [72]. Zmniejszenie stężenia PSA > 50% zaobserwowano u 24% badanych (13% kontrola). Zaobserwowano niską, ale istotną statystycznie wyższą medianę czasu przeżycia do progresji (*progression free survival* – PFS) u chorych otrzymujących satraplatynę z prednizonem (11,1 tyg.) vs prednizon w monoterapii (9,7 tyg.) (HR: 0,69, 95% CI: 0,6–0,8, $p < 0,001$) [73]. Ponadto, PFS był dłuższy u chorych, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel w I rzucie leczenia, niż u chorych otrzymujących mitoksantron czy estramustynę. Równoległa analiza nie wykazała, aby satraplatyna z prednizonem wydłużyła całkowite przeżycia chorych (mediana OS 61,3 vs 61,4 tyg. odpowiednio dla satraplatyny i ramienia kontrolnego, HR: 0,97, $p = 0,8$) [74].

Podsumowanie

Do dnia dzisiejszego lekiem I rzutu w leczeniu chorych na zaawansowanego hRHK pozostaje docetaksel. Najbliż-

sze tygodnie pokażą, czy osiągnięcie istotnego statystycznie wydłużenia całkowitych przeżyć chorych w badaniu IMPACT wystarczy dla FDA, aby zarejestrować sipuleucel-T w leczeniu mężczyzn cierpiących na hRHK. Obiecujące wyniki wielu innych badań II fazy (m.in. atrasentanu czy kalcytriolu w połączeniu z docetaksel) nie zostały potwierdzone w badaniach kolejnej fazy. Pewne nadzieje budzi także stosowanie nowych leków – bewacizumabu czy GVAX. Ich wartość wymaga jednak potwierdzenia w toczących się dużych badaniach klinicznych z randomizacją III fazy, na wyniki których trzeba będzie jeszcze poczekać.

Możliwości terapeutyczne u chorych na hRHK po niepowodzeniu leczenia I linii są ograniczone. Do tej pory opublikowano wyniki tylko jednego badania III fazy, w którym nie wykazano wyższości satraplatyny nad placebo. Żaden cytostatyk nie uzyskał rejestracji przez FDA w tym wskazaniu.

Piśmiennictwo

- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
- Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak-Dawidziak M, Reinfuss M. Rak gruczołu krokowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica*, Gdańsk 2009; 282-9.
- Watterauer U, Rutishauser G, Sommerkamp H. *Urologie*. Walter de Gruyter, 1995; 225-33.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-7.
- Prostate Cancer Trials' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-9.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
- Schellhammer PF, Higano C, Berger ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, phase III trial of sipuleucel-T in men with metastatic, androgen independent prostatic adenocarcinoma (AIPC). *AUA 2009 American Urological Association, 104th Annual Scientific Meeting; Abstr 9*.
- Lucas A, Petrylak DP. The case for early chemotherapy for the treatment of metastatic disease. *J Urol* 2006; 176: S72-5.
- Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998; 159: 149-53.
- Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001; 58: 53-8.
- Miyake H, Hara I, Eto H. Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96: 791-5.
- Millikan R, Baez L, Banerjee T, et al. Randomized phase 2 trial of ketoconazole and ketoconazole/doxorubicin in androgen independent prostate cancer. *Urol Oncol* 2001; 6: 111-5.
- Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 57: 1204-7.

16. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1025-33.
17. Small EJ, Halabi S, Picus J, Chen Y, Vogelzang NJ. A prospective randomized trial of antiandrogen withdrawal alone or antiandrogen withdrawal in combination with high-dose ketoconazole in androgen independent prostate cancer patients: results of CALGB 9583. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20 (Suppl.): Abstract 695.
18. U.S. FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/eder/drugsatfda>.
19. de Kernion JN, Murphy GP, Priore R. Comparison of flutamide and Emcyt in hormone refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* 1988; 31: 312-7.
20. Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. DAPROCA study 9002. Danish Prostatic Cancer Group. *J Urol* 1997; 157: 929-34.
21. Loening SA, Beckley S, Brady MF, et al. Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1983; 129: 1001-6.
22. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-64.
23. Osborne CK, Blumenstein BA, Crawford ED, Weiss GR, Bukowski RM, Larimer NR. Phase II study of platinum and mitoxantrone in metastatic prostate cancer: a Southwest Oncology Group study. *Eur J Cancer* 1992; 28: 477-8.
24. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098-109.
25. Atkins JN, Muss HB, Case LD, Richards F, Grote T, McFarland J. Leucovorin and high-dose 5-fluorouracil in metastatic prostate cancer. A phase II trial of the Piedmont Oncology Association. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 23-5.
26. Berlin JD, Probert KJ, Trump D, et al. 5-Fluorouracil and leucovorin therapy in patients with hormone refractory prostate cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II study (E1889) *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 171-6.
27. Huan SD, Aitken SE, Stewart DJ. 5-fluorouracil and high dose folinic acid in hormone-refractory metastatic prostate cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 1994; 5: 644-5.
28. Hussain MH, Pienta KJ, Redman BG, Cummings GD, Flaherty LE. Oral etoposide in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Cancer* 1994; 74: 100-3.
29. Kuzel TM, Tallman MS, Shevrin D, et al. A phase II study of continuous infusion 5-fluorouracil in advanced hormone refractory prostate cancer. An Illinois Cancer Center study. *Cancer* 1993; 72: 1965-8.
30. Morant R, Bernhard J, Maibach R, et al. Response and palliation in a phase II trial of gemcitabine in hormone-refractory metastatic prostatic carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 2000; 11: 183-8.
31. Rajagopalan K, Peereboom D, Budd GT, et al. Phase II trial of circadian infusion floxuridine (FUDR) in hormone refractory metastatic prostate cancer. *Invest New Drugs* 1998; 16: 255-8.
32. Reese DM, Tchekmedyan S, Chapman Y, Prager D, Rosen PJ. A phase II trial of irinotecan in hormone-refractory prostate cancer. *Invest New Drugs* 1998; 16: 353-9.
33. Schmid HP, Maibach R, Bernhard J, et al. A phase II study of oral idarubicin as a treatment for metastatic hormone-refractory prostate carcinoma with special focus on prostate specific antigen doubling time. Swiss Group for Clinical Cancer Research, Berne, Switzerland. *Cancer* 1997; 79: 1703-9.
34. Smith Oc, Jodrell DI, Egorin MJ, et al. Phase II trial and pharmacokinetic assessment of intravenous melphalan in patients with advanced prostate cancer. *Cancer Chemother Phormocol* 1993; 31: 363-8.
35. Van Brussel JP, Busstra MB, Lang MS, Catsburg T, Schroder FH, Mickisch GH. A phase II study of temozolomide in hormone-refractory prostate cancer *Cancer Chemother Phormocol* 2000; 45: 509-12.
36. Williamson SK, Wolf MK, Eisenberger MA, O'Rourke MA, Brannon W, Crawford EO. Phase II evaluation of ifosfamide/mesna in metastatic prostate cancer. A Southwest Oncology Group study *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 368-70.
37. Witte RS, Yeap BY, Trump DL. Trimetrexate in advanced hormone-refractory prostate cancer. An ECOG phase II trial. *Invest New Drugs* 1994; 12: 255-8.
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for the Treatment of Prostate Cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf. Accessed January 2007.
39. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, et al. Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol* 2007. Available at: [http://www.galil-medical.com/files/07%20EAU-Prostate%20Cancer%20\(1\).pdf](http://www.galil-medical.com/files/07%20EAU-Prostate%20Cancer%20(1).pdf). Accessed April 2007.
40. Kataja W, Vergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl. 1): 34-6.
41. Novacea halts late-stage trial of prostate cancer drug Asentar. Press release. November 5, 2007. Available at: <http://www.fiercebiontechnical.com/press-releases/press-release-novacea-halts-late-stage-trial-prostate-cancer-drug-asentar>. Accessed January 2008.
42. Vaishampayan UN, Santucci R, Heilbrun L, et al. Phase II trial of docetaxel and capecitabine combination in metastatic androgen independent prostate cancer (AIPC). ASCO Prostate Cancer Symposium 2007; Abstract 239.
43. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
44. Melichar B, Koralewski B, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470-6.
45. Picus I, Halabi S, Rini B, et al. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 (Suppl.): Abstract 1578.
46. Chang SS, Kibel AS. The role of systemic cytotoxic therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103: 8-17.
47. Safarinejad MR. Safety and efficacy of sorafenib in patients with castrate resistant prostate cancer: A Phase II study. *Urol Oncol* 2008 Sep 10. [Epub ahead of print].
48. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies. *Cancer Res* 1999; 59: 728-33.
49. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703.
50. Salimichokami M. Combining angiogenesis with cytotoxic chemotherapy enhances PSA response in hormone refractory prostate cancer: a randomized study of weekly docetaxel alone or in combination with thalidomide. *J Clin Oncol* 2003; 22 (Suppl.): Abstract 1725.
51. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2532-9.
52. Ning YM, Gulle J, Arlen P, et al. Phase II trial of thalidomide, bevacizumab and docetaxel in patients (pts) with metastatic androgen-independent prostate cancer (AIPC). ASCO Prostate Cancer Symposium 2007; Abstract 228.
53. Carducci M, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1959-66.
54. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=SWOG+0421>.
55. Mayordomo JI, Zorina T, Storkus WJ, et al. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumour peptides elicit protective and therapeutic antitumour immunity. *Nat Med* 1995; 1: 1297-302.
56. Paglia P, Chiodoni C, Rodolfo M, Colombo MP. Murine dendritic cells loaded in vitro with soluble protein prime cytotoxic T lymphocytes against tumor antigen in vivo. *J Exp Med* 1996; 183: 317-22.
57. Celluzzi CM, Falo LD. Epidermal dendritic cells induce potent antigen-specific CTL-mediated immunity. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 716-20.
58. Boczkowski D, Nair SK, Snyder D, Gilboa E. Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1996; 184: 465-72.

59. Nair SK, Boczkowski D, Morse M, Cumming RI, Lysterly HK, Gilboa E Induction of primary carcinoembryonic antigen (CEA) – specific cytotoxic T lymphocytes in vitro using human dendritic cells transfected with RNA. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 364-9.
60. Reeves ME, Royal RE, Lam JS, Rosenberg SA, Hwu P. Retroviral transduction of human dendritic cells with a tumor-associated antigen gene. *Cancer Res* 1996; 56: 5672-7.
61. Song W, Kong HL, Carpenter H, et al. Dendritic cells genetically modified with an adenovirus vector encoding the cDNA for a model antigen induce protective and therapeutic antitumor immunity. *J Exp Med* 1997; 186: 1247-56.
62. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. 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+94.
63. Larsen CP, Ritchie SC, Hendrix R. Regulation of immunostimulatory function and costimulatory molecule (B7-1 and B7-2) expression on murine dendritic cells. *J Immunol* 1994; 152:5208-19.
64. Higano CS, Corman JM, Smith DC, et al. Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113: 975-84.
65. Tolcher AW, Chi K, Kuhn J, et al. A phase II, pharmacokinetic, and biologicalcorrelativestudy of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormonerefractory prostate. *Cancer Clin Cancer Res* 2005; 11: 3854–61.
66. Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H, et al. Multicenter randomized EORTC Trial 30021 of docetaxel + oblimersen and docetaxel in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *ASCO Prostate Cancer Symposium 2007; Abstract 144.*
67. Joshua AM, Nordman I, Venkataswaran R, Clarke S, Stockler MR, Boyer MJ. Weekly docetaxel as second line treatment after mitoxantrone for androgen-independent prostate prostate cancer. *Intern Med J* 2005; 35: 468-472.
68. Michels J, Montemurro T, Murray N, Kollmannsberger C, Nguyen C. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer* 2006; 106: 1041-6.
69. Rosenberg JE, WeinbergVK, Kelly WK, et al. Activity of secondo-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase II study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007; 110: 556-63.
70. Wysocki PJ. Epotilony – nowa klasa inhibitorów wrzeciona kariokinetycznego w leczeniu raka piersi. *Współcz Onkol* 2008; 12: 343-8.
71. Lorient Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, Fizazi K. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol* 2009 Jan 29 [Epub ahead of print].
72. Garmey EG, Sartor O, Halabi S, Vogelzang NJ. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6: 118-132.
73. Sternberg CN, Petrylak D, Witjes F, et al. Satraplatin (S) demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPC. Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl.): Abstract 5019.
74. Anonymous. Satraplatin pivotal phase III trial fails to meet primary endpoint. *Oncol News Int* 2007;16. Available at: <http://www.cancernetwork.com/showArticle.jhtml?articleId=203102743> Accessed January 2008.

Adres do korespondencji

dr med. **Jacek Mackiewicz**
Zakład Immunologii Nowotworów
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
e-mail: jmackiewicz@biocontract.com