

Andrzej Deptała<sup>1,2</sup>, Agnieszka Soborczyk<sup>2</sup>, Karolina Krajewska<sup>1</sup>
<sup>1</sup>Zakład Profilaktyki Onkologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Onkologii i Hematologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

# Leczenie interferujące z funkcją receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u chorych na raka gruczołu krokowego

The treatment interfering with EGFR in prostate cancer patients

## Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Andrzej Deptała  
 Klinika Onkologii i Hematologii,  
 Centralny Szpital Kliniczny MSWiA  
 ul. Wołoska 137,02-507 warszawa  
 Tel. +48 (22) 5081980  
 Faks: +48 (22) 5081978  
 e-mail: andrzej.deptala@cskmswia.pl

## STRESZCZENIE

Leczenie zaawansowanego hormonoopornego raka gruczołu krokowego od lat nie przynosi zadowalających efektów, stąd zainteresowanie lekami ukierunkowanymi molekularnie. Jednym z celów dla leczenia ukierunkowanego molekularnie jest receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), który odgrywa ważną rolę w procesie progresji raka prostaty, a zwłaszcza w nasilonej proliferacji, hamowaniu apoptozy, zwiększonej przeżywalności i zdolności do podziałów, angiogenezy oraz migracji komórek nowotworowych. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków interferujących z funkcją EGFR u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu, EGFR, przeciwciała monoklonalne, niskocząsteczkowe inhibitory kinaz

## ABSTRACT

Treatment of advanced androgen-independent prostate cancer is disappointing, therefore a lot of attempts have been made, including various targeted therapies. One of the molecular targets is epidermal growth factor receptor (EGFR), which plays an important role in the progression of prostate cancer, especially in high proliferation, inhibition of apoptosis, increase of cellular motility, angiogenesis, cancer cell division and survival. In this manuscript, a comprehensive overview of the efficacy and safety of drugs interfering with function of EGFR, in the treatment of androgen-independent prostate cancer, is provided.

**Key words:** prostate cancer, epidermal growth factor receptor, EGFR, monoclonal antibodies, small molecule kinase inhibitors

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 4: 208–214

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2011, tom 7, nr 4, 208–214  
 Copyright © 2011 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Rak gruczołu krokowego stanowi obecnie drugi pod względem częstości nowotwór, na który chorują mężczyźni w Polsce. Leczenie zaawansowanej choroby w okresie hormonooporności od lat nie przynosi zadowalających efektów, stąd zainteresowanie lekami ukierunkowanymi molekularnie. Wydaje się, że jednym z celów dla leków ukierunkowanych molekularnie jest receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR,

*epidermal growth factor receptor*), który odgrywa rolę w procesach proliferacji, różnicowania, adhezji, wzroście, przeżywalności i migracji komórek w wielu typach nowotworów, np. w rakach głowy i szyi, gruczołu krokowego, jajnika, jelita grubego, piersi, płuca oraz w glejaku wielopostaciowym [1]. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków interferujących z funkcją EGFR u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego.

## Struktura i funkcja EGFR oraz rola w rozwoju raka gruczołu krokowego

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, HER1, erbB1) należy do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych typu HER, w skład której wchodzi także: HER2, HER3 i HER4 [2]. Wszystkie te receptory łączy wspólna budowa. Składa się ona z 3 domen: zewnątrzkomórkowej, śródbłonowej oraz wewnątrzkomórkowej o aktywności kinazy tyrozynowej. W stanie spoczynkowym EGFR występuje w postaci nieaktywnych monomerów, a po przyłączeniu liganda dochodzi do powstania homo- lub heterodimerów, co powoduje aktywację receptora. Skutkiem pobudzenia zarówno EGFR, jak i pozostałych receptorów z rodziny HER jest autofosforylacja wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozynowej oraz pionowa i pozioma aktywacja wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych (RAS/MAPK, PI3K/AKT PKC -JAK/STAT), które poprzez zaangażowanie odpowiednich białek transkrypcyjnych indukują odpowiednie geny wpływające na procesy proliferacji, migracji, adhezji, różnicowania i przeżywalności komórek, a także procesy naprawy DNA.

Do ligandów EGFR należą: naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), transformujący czynnik wzrostu alfa ( $TGF\alpha$ , *transforming growth factor alpha*), czynnik wzrostu wiążący heparynę podobny do EGF (HB-EGF, *heparin-binding EGF-like growth factor*), amfiregulina (AREG, *amphiregulin*), betacelulina (BTC, *betacellulin*), epiregulina (EREG, *epiregulin*) oraz epigen (EPGN) [3]. Ligandy EGFR są przezbłonowymi białkami, które zawierają odcinek N-końcowy, odcinek przybłonowy, hydrofobową domenę przezbłonową oraz C-końcowy fragment zwany ogonem cytoplazmatycznym. Podobieństwo sekwencji białkowych między ligandami jest stosunkowo niskie (ok. 25%) i różni się także rozmieszczeniem miejsc glikozylacji oraz obecnością domeny wiążącej heparynę [3]. HER2 nie ma znanego liganda. Posiada on nieaktywną domenę wewnątrzkomórkową, ale tworząc razem z innymi receptorami z rodziny HER heterodimery, może aktywnie przekazywać sygnał proliferacyjny. Ligandy receptorów HER3 i HER4 nazywa się neuregulinami.

Strukturą odpowiadającą za interakcję z receptorem EGFR jest domena EGF, składająca się z 40 aminokwasów, w tym 6 cystein. Cysteiny są połączone trzema mostkami dwusiarczkowymi, tworząc 3 pętle; pojedynczy aminokwas stanowi „zawias” odpowiadający za zmianę kształtu domeny EGF [4]. Motyw EGF występuje nie tylko w ligandach EGFR, ale także w białkach macierzy zewnątrzkomórkowej (glikoproteina tenascyna C), białkach adhezyjnych, czynnikach układu krzepnięcia, niektórych wirusach ospy. Wirusy ospy i tenascyna C mają niskie powinowactwo do EGFR, ale mogą wykazywać aktywność mitogenną poprzez upośledzenie degradacji

receptora i nieprzerwaną transdukcję sygnału [5, 6]. Specyficzna budowa EGF (zawartość cystein, połączenia między nimi, odległość domeny EGF od domeny przezbłonowej) odróżnia go od innych ligandów EGFR i warunkuje wysokie powinowactwo EGF do receptora.

Aktywność EGFR zależy od dostępności ligandów. Najważniejszym mechanizmem potranslacyjnej obróbki receptora jest uwalnianie zewnątrzkomórkowego fragmentu zawierającego domenę EGF — złuszczenie receptora. Złuszczenie domen EGF następuje po stymulacji receptorów sprzężonych z białkami G przy udziale ligandów, takich jak: endotelina 1, bombesyna, trombina oraz po stymulacji receptorów estrogenowych [7], a także za pomocą proteaz błonowych należących do rodziny metaloproteinaz macierzy (MMP, *metalloproteinase*), adamalizin (ADAMS, *a disintegrin and metalloproteinase*) i białek ADAMTS (ADAMS z trombospondyną). Czynniki EGF stymulują syntezę metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Złuszczone ligandy mogą aktywować EGFR na tej samej komórce (autokrynnie), sąsiednich komórkach (parakrynnie) lub komórkach innych narządów (endokrynnie). Ligand  $TGF\alpha$  zakotwiczony w błonie komórkowej (tzn. niezłuszczone) może aktywować EGFR na sąsiednich komórkach (mechanizm jukstakrynni) [8]. Złuszczenie ektodomen HB-EGF, AREG i  $TGF\alpha$  przez proteazy MMP1 i ADAMTS1 odgrywa rolę w powstawaniu przerzutów do kości [9–12]. W procesie rozwoju raka transdukcja sygnałów poprzez EGFR może być niezależna od jednego liganda. Udowodniono też, że stała aktywacja tego szlaku sygnałowego zachodzi w wyniku: nadekspresji receptora, mutacji w jego obrębie, heterodimeryzacji z innymi receptorami rodziny HER (jak HER2 i HER3) lub nadmiaru ligandów [13, 14]. Na komórkach nowotworowych często występuje nadekspresja kilku receptorów rodziny HER. Nadekspresję EGFR i HER3 stwierdza się w 50–70% raków płuca, jelita grubego i piersi, HER4 w raku piersi i jelita grubego. Amplifikację i delecję domeny zewnątrzkomórkowej EGFR stwierdza się w 40–60% przypadków glejaka wielopostaciowego, 5–10% niedrobnokomórkowego raka płuca (w 30–50% u Azjatów), a HER2 w 30% przypadków raka piersi. Nadekspresja dwóch lub więcej receptorów z rodziny HER wiąże się z gorszym rokowaniem [15].

Nadmierna aktywacja szlaku sygnałowego EGFR ma znaczenie we wzroście i progresji raka prostaty, szczególnie w rozwoju niezależnym od androgenów. Ligand EGFR  $TGF\alpha$  jest potencjalnym mitogenem, który odgrywa rolę w proliferacji komórek raka prostaty oraz w angiogenezie, a EGF aktywuje receptor androgenowy na liniach komórkowych raka prostaty nawet przy nieobecności androgenów [16]. W hormonoopornym raku prostaty obserwowano zmianę z parakrynnego na autokrynnie pobudzanie EGFR [17]. Odsetek przypad-

ków raka prostaty z ekspresją EGFR ocenianą immunohistochemicznie rósł wraz ze stopniem zaawansowania choroby i był wyższy w chorobie przerzutowej (100%) niż u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii (41,4%) lub chorych leczonych analogiem LH-RH oraz antyandrogenem, a następnie operowanych z założeniem uzyskania wyleczenia (75,9%). Stwierdzono także wprost proporcjonalny związek między ekspresją EGFR a liczbą punktów w skali Gleasona oraz stężeniem PSA w surowicy [18]. Ekspresja EGFR i c-erb-2 miała związek ze zwiększonym ryzykiem nawrotu raka prostaty, co być może w przyszłości mogłoby posłużyć do identyfikowania pacjentów, którzy odniosą korzyść z leczenia uzupełniającego anty-EGFR po radykalnej prostatektomii. Związek nadekspresji EGFR z progresją choroby i progresją do hormonooporności prowadzi do wniosku, że leki celowane interferujące ze szlakiem transdukcji sygnałów proliferacyjnych zależnym od EGFR mogą stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty [19]. Leki interferujące ze strukturą i funkcją EGFR zatrzymują cykl komórkowy w fazie G1, nasilają apoptozę i hamują angiogenezę [20, 21].

### Związki interferujące z EGFR na poziomie liganda

#### Cetuksymab

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG<sub>1</sub> blokującym domenę zewnątrzkomórkową EGFR, z 5-krotnie silniejszym powinowactwem niż naturalne ligandy. Lek ten zatrzymuje komórki w fazie G1 cyklu, co sprzyja indukcji apoptozy i zwiększa skuteczność przeciwnowotworową klasycznych cytostatyków, hamuje angiogenezę, obniża inwazyjność komórek nowotworowych i zdolność do przerzutowania poprzez hamowanie aktywności kilku metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (m.in. żelatynazy — MMP-9) odgrywających rolę w adhezji komórek nowotworowych [21, 22]. Ponadto cetuksymab niszczy komórki nowotworowe w mechanizmie cytotoxyczności zależnej od przeciwciał i od dopełniacza [23].

W badaniu na liniach komórkowych raka gruczołu krokowego hormonoopornego — Du145 i PC-3 — cetuksymab wykazywał zahamowanie proliferacji i indukcję apoptozy linii Du145 charakteryzującej się wysoką ekspresją EGFR. Komórki linii PC-3 pozostawały odporne na lek z uwagi na konstytutywną oporność na cetuksymab w postaci aktywacji szlaku PI3K wynikającej z inaktywacji PTEN i braku hamowania fosforylacji miejsca Tyr-1173 kinazy tyrozynowej EGFR. Wiadomo, że w około 50% przypadków hormonoopornego raka prostaty dochodzi do funkcjonalnej inaktywacji PTEN pod wpływem mutacji [24, 25].

Opublikowane w 2010 r. badanie II fazy szwajcarskiej grupy SAKK [26] objęło 35 pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty, którym podawano docetaksel oraz cetuksymab w standardowej dawce, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia docetaksalem lub wkrótce po zakończeniu terapii tym cytostatykiem (do 90 dni od zakończenia co najmniej 12-tygodniowej terapii). Pierwotnym punktem końcowym był 12-tygodniowy czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) w zakresie stężenia antygenu swoistego dla prostaty (PSA, *prostate-specific antigen*) lub zmian mierzalnych; drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: toksyczność, PFS w 24. tygodniu, odpowiedź w zakresie PSA, odpowiedź w zakresie zmian mierzalnych i przeżycie całkowite. Średni okres obserwacji wyniósł 14,8 miesiąca. Potwierdzony 12-tygodniowy PFS dotyczył 34% chorych, 24-tygodniowy PFS — 20% pacjentów, a mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wyniosła 12 miesięcy. Obniżenie stężenia PSA > 50% stwierdzono u 20%, a > 30% u 31% pacjentów. Wśród pacjentów z chorobą mierzalną (24 osoby) w 12. tygodniu stwierdzono odpowiednio: częściową odpowiedź (PR, *partial response*) u 4%, stabilizację choroby (SD, *stable disease*) u 54% i progresję choroby (PD, *progressive disease*) u 25%. Po zastosowaniu cetuksymabu z docetaksalem pierwszorzędowy punkt końcowy (12-tygodniowy PFS) uzyskano u 33% pacjentów z progresją choroby i 39% pacjentów z PR lub SD po wcześniejszym leczeniu docetaksalem. Toksyczność 3. stopnia wystąpiła u 54%, a 4. stopnia u 6% pacjentów leczonych cetuksymabem z docetaksalem. W podsumowaniu autorzy napisali, że te wyniki są obiecujące w grupie pacjentów, u których wyczerpano standardowe możliwości leczenia, choć niewątpliwie wymagają potwierdzenia w następnych badaniach [26].

W kolejnym badaniu II fazy zbadano skuteczność skojarzenia cetuksymabu z mitoksantronem i porównano ze skutecznością mitoksantronu w monoterapii, u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty, których uprzednio leczono docetaksalem. W badaniu tym nie udowodniono przewagi dodania cetuksymabu do mitoksantronu, bowiem wszystkie zanalizowane zmienne — mediana czasu do progresji (4,9 vs. 6,6 miesiąca), odsetek odpowiedzi klinicznych [0% całkowitych odpowiedzi (CR, *complete response*) i 1% PR vs. 0% CR i 3% PR], mediana czasu do progresji PSA (2,7 vs. 2,7 miesiąca), odsetek odpowiedzi PSA (9% vs. 18%), czas podwojenia PSA (2 vs. 1,5 miesiąca) i OS — nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy badanymi grupami [27].

#### Panitumumab

Panitumumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG<sub>2</sub> skierowanym przeciwko EGFR. Charakteryzuje się silniejszym powinowactwem do

receptora niż cetuksymab, ale wykazuje słabszy efekt cytotoksyczności zależnej od przeciwciał.

W badaniu I fazy oceniono bezpieczeństwo, farmakogenetykę i aktywność przeciwnowotworową panitumumabu u uprzednio leczonych pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi wykazującymi ekspresję EGFR. Wśród 96 pacjentów 22% chorowało na raka gruczołu krokowego. Lek był dobrze tolerowany i w monoterapii wykazał nieznaczna aktywność u chorych na raka prostaty, jednak większą skuteczność odnotowano jedynie w raku jelita grubego [28]. Dotychczas nie opublikowano wyników dwóch badań II fazy, z których pierwsze dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa stosowania panitumumabu u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty ze stężeniem PSA > 5 ng/ml i bez stwierdzonych makroskopowo przerzutów, a w drugim oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tego przeciwciała w przypadku hormonoopornego raka prostaty z przerzutami lub bez nich. Dlatego rola panitumumabu w leczeniu hormonoopornego raka prostaty pozostaje nieznana.

#### Pertuzumab

Pertuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiążąc się z drugą domeną receptora HER2, hamuje jego heterodimeryzację z EGFR i przesyłanie sygnału proliferacyjnego do wnętrza komórki. Miejsce wiązania pertuzumabu z HER2 nie pokrywa się z epitopem dla trastuzumabu. W modelach zwierzęcych *in vivo* oraz komórkowych *in vitro* pertuzumab hamował wzrost raka piersi i raka prostaty [29, 30].

W jednym z badań II fazy oceniano skuteczność pertuzumabu u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty na podstawie 50-procentowej redukcji stężenia PSA po 24 tygodniach leczenia tym lekiem w monoterapii (2 dawki leku do dawki łącznej 840 mg lub 1050 mg). We wstępnej analizie w żadnym przypadku nie stwierdzono 50-procentowej redukcji PSA i wstrzymano rekrutację [31].

W badaniu II fazy Agus i wsp. [32] zbadali skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w monoterapii u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty z progresją po przynajmniej jednej linii chemioterapii opartej na docetakselu. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek odpowiedzi i tolerancja leku. Pertuzumab podawano co 3 tygodnie. U żadnego pacjenta nie stwierdzono ani CR, ani PR według klasyfikacji *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), ani obniżenia stężenia PSA  $\geq$  50%. Spośród 30 badanych u 5 pacjentów uzyskano SD trwającą przez przynajmniej 23 tygodnie, w tym u 1 przez 36 tygodni. Mimo tych niezbyt obiecujących wyników autorzy pracy uznali, że w porównaniu z retrospektywnymi danymi można mówić o wydłużeniu średniego czasu przeżycia [32].

## Związki interferujące z EGFR na poziomie błonowym receptora

Selektywne inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR

#### Erlotynib

W opublikowanym w 2009 r. badaniu II fazy [33] oceniono skuteczność i toksyczność jednego z selektywnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, erlotynibu w monoterapii, u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty, uprzednio nieleczonych chemioterapią. Pierwszorzędowym punktem końcowym była korzyść kliniczna mierzona jako odsetek SD + PR + CR, drugorzędowym zaś czas do progresji (TTP, *time to progression*), odpowiedź biochemiczna (stężenie PSA), czas podwojenia PSA, OS i toksyczność. Do badania włączono 29 pacjentów, a ostatecznie oceniono 22 chorych. Chorzy otrzymywali erlotynib w dawce 150 mg dziennie do progresji choroby. Nie rozpoznano żadnego CR, u 2 pacjentów uzyskano PR, a u 5 SD — korzyść kliniczna wyniosła 31%. Czas podwojenia PSA wydłużył się z 3 miesięcy do 6 miesięcy. Stężenie PSA u 2 pacjentów zmniejszyło się > 50% w 5. i 7. cyklu, u obu tych pacjentów nie doszło do progresji radiograficznej przez odpowiednio 20 i > 25 miesięcy. Mediana czasu do progresji u 22 pacjentów wyniosła 2 miesiące, jedynie u 9% pacjentów nie wystąpiła progresja po 1 roku. Autorzy pracy uznali, że erlotynib w monoterapii wykazał niewielką aktywność u nieleczonych pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty, ale leczenie to było dobrze tolerowane przez chorych [33].

W jednoośrodkowym badaniu II fazy zbadano skuteczność erlotynibu definiowaną jako zmniejszenie lub stabilizację stężenia PSA. Dodatkowo analizowano korzyść kliniczną na podstawie zmniejszenia bólu ocenianego według skali wizualno-analogowej (VAS, *visual analogue scale*) i poprawy stanu sprawności (w skali Karnofskiego). Trzydziestu pacjentów (29 z rakiem hormonoopornym, 23 po wcześniejszej chemioterapii) otrzymało 150 mg erlotynibu na dobę do progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Nie stwierdzono CR ani PR w zakresie obniżenia PSA, u 14% wykazano SD. Korzyść kliniczną odniosło 40% chorych, w tym 37,5% wskazywało na znaczące zmniejszenie bólu w skali VAS [34].

W kolejnym badaniu II fazy oceniono aktywność 60 mg/m<sup>2</sup> docetakselu w skojarzeniu z erlotynibem w dawce 150 mg/dobę w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty > 65 roku życia. Do badania włączono 22 chorych. U 5 (23%) stwierdzono wzrost PSA > 50%, a u żadnego z 8 pacjentów z mierzalną chorobą nie uzyskano obiektywnej odpowiedzi według RECIST. Tylko u 1 chorego rozpoznano kliniczną odpowiedź ocenioną jako poprawa w zakresie zmian niemierzalnych i redukcji PSA przez 21 dni. Skuteczność



kombinacji docetakselu z erlotynibem była podobna do skuteczności docetakselu w monoterapii przy zwiększonej toksyczności leczenia skojarzonego [35].

Toczy się badanie II fazy oceniające wpływ erlotynibu na odpowiedź PSA u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez zmian przerzutowych i wzrostem stężenia PSA w trakcie leczenia antyandrogenowego, a także trwa rekrutacja do badania I/II fazy oceniającego maksymalną tolerowaną dawkę, odsetek odpowiedzi PSA i odpowiedzi obiektywnych u pacjentów z hormonoopornym, przerzutowym rakiem prostaty, leczonym za pomocą skojarzenia docetakselu z erlotynibem, bewacyzumabem i prednizonem.

### Gefitynib

Gefitynib w modelach przedklinicznych i badaniach wczesnych faz wykazał skuteczność przeciwnowotworową. Zahamowanie wzrostu i zmniejszenie guza obserwowano w przypadku *human xenograft models* dla raka płuca, prostaty, piersi i jelita grubego [36, 37]. Na liniach komórkowych zarówno hormonowrażliwego, jak i hormonoopornego raka prostaty wykazano aktywność przeciwnowotworową skojarzenia gefitynibu, tamoksyfenu i etopozydu [38].

Skojarzone stosowanie gefitynibu i docetakselu jako chemioterapia neoadjuwantowa przed radykalną prostatektomią u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem prostaty o wysokim ryzyku było przedmiotem badania II fazy. Nie stwierdzono jednak patologicznych całkowitych odpowiedzi (pCR, *pathologic complete response*), choć leczenie było dobrze tolerowane i nie zwiększyło śmiertelności okołoperacyjnej [39].

W 2005 r. Canil i wsp. przedstawili wyniki badania II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo gefitynibu w monoterapii u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty z niewielkimi objawami klinicznymi. Niestety u żadnego z 35 włączonych do badania pacjentów nie uzyskano odpowiedzi w zakresie obiektywnie mierzalnych zmian ani zmniejszenia stężenia PSA [40]. Podobne wyniki — brak obniżenia stężenia PSA u 40 pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty bez obecności zmian przerzutowych — uzyskano w wielośrodowym badaniu II fazy z zastosowaniem gefitynibu 500 mg/d. w monoterapii [41]. Wydaje się, że gefitynib w monoterapii nie jest aktywnym lekiem w przypadku hormonoopornego raka prostaty.

W badaniu I fazy [42] porównano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek gefitynibu (250 mg/d. i 500 mg/d.) w skojarzeniu z docetakselem i estramustyną u 30 pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty. Dziewięciu (40,9%) z 22 objętych badaniem pacjentów doświadczyło zmniejszenia bólu, a u 9 chorych z 30 (30%) uzyskano odpowiedź w zakresie PSA. Obiektywną PR rozpoznano u 1 spośród 13 (7,7%) badanych w każdej z grup. Mediana PFS dla obu dawek gefitynibu

wyniosła 185 dni. Toksyczność leczenia w obu grupach była przewidywalna (biegunka, wysypka skórna, nudności i wymioty, sucha skóra) i akceptowalna. Tym niemniej nie wykazano, aby dodanie gefitynibu przyniosło korzyść kliniczną chorym w porównaniu z samym docetakselem i estramustyną [42].

Zakończyło się badanie I/II fazy [43] oceniające bezpieczeństwo i tolerancję gefitynibu podawanego jednocześnie z radioterapią 3D w nieprzerzutowym raku gruczołu krokowego. Pacjenci z rakiem prostaty w stopniu zaawansowania T2-T3N0M0, z PSA < 20 i w dobrym stanie sprawności, bez leczenia hormonalnego, otrzymywali 250 mg gefitynibu tydzień przed rozpoczęciem teleradioterapii i przez cały czas aż do jej zakończenia. Całkowita dawka radioterapii wyniosła 72,4 Gy (50,4 Gy we frakcjach 1,8 Gy na guz, prostatę i pęcherzyki nasienne + *boost* 22 Gy na guz). Toksyczność ograniczająca dawkę pod postacią głównie wzrostu transaminaz obserwowano u 38,1% pacjentów. Podczas okresu obserwacji nie nastąpiły zgony z powodu raka prostaty. Czteroletnie przeżycie wolne od nawrotu PSA dotyczyło 97% badanych, odsetek czasu wolnego od terapii ratunkowej wynosił 91%, odsetek całkowitych przeżyć — 87%. Kombinacja gefitynibu i radioterapii była zasadniczo dobrze tolerowana. Wyniki leczenia gefitynibem z radioterapią okazały się lepsze retrospektywnie w porównaniu z wynikami leczenia tego typu chorych za pomocą wyłącznie radioterapii w wyższej dawce, co stwarza nadzieję dla chorych na nieprzerzutowego raka prostaty [43].

## Nieselektywne inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR

### Lapatynib

W badaniu II fazy Sridhar i wsp. [44] zbadali skuteczność lapatynibu ocenioną jako odpowiedź PSA u 23 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem prostaty, dotychczas nieleczonych hormonalnie. Nie obserwowano obniżenia stężenia PSA u żadnego chorego. Mediana TTP wyniosła 4,6 miesiąca, a 6-miesięczny PFS uzyskano u 44,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi lapatynibu były limfopenia, znużenie, wysypka i biegunka. Na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że znaczenie lapatynibu w leczeniu raka prostaty, nawet przypadków mało zaawansowanych i nieleczonych hormonalnie, jest znikome [44].

### Wandetanib

Wandetanib jest doustnym drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych EGFR i receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*):

VEGFR2 oraz VEGFR3. Zahamowanie sygnału szlaków EGFR i VEGFR w badaniach przedklinicznych skutkowało zwiększeniem skuteczności hamowania angiogenezy, co wynikało prawdopodobnie z obecności EGFR na komórkach śródbłonna naczyń, a także pośrednio z zahamowania wytwarzania czynników proangiogennych [45].

W randomizowanym badaniu II fazy z podwójnie ślepą próbą porównano wandetanib (100 mg/d.) z placebo w skojarzeniu z docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni) i prednizolonem (2 × 5 mg/d.) u 86 pacjentów z przerzutowym hormonoopornym rakiem prostaty. W grupie chorych leczonych wandetanibem stwierdzono mniejszy odsetek odpowiedzi PSA (zmniejszenie ≥ 50%) — 40% w porównaniu z placebo — 67% oraz większy odsetek progresji lub zgonów niezależnie od przyczyny (65% w porównaniu z 60% w grupie placebo). Występowanie działań niepożądanych było podobne w obu grupach [45].

Toczy się badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wandetanibu w połączeniu z bikalutamidem w porównaniu z bikalutamidem w monoterapii u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty nieleczonych dotychczas za pomocą chemioterapii.

## Podsumowanie

Mimo stwierdzonej nadekspresji białka/amplifikacji genu EGFR w komórkach raka gruczołu krokowego i pojawiających się doniesień o wpływie tego szlaku przekazywania sygnałów na progresję choroby i rozwój hormonooporności raka prostaty wyniki badań klinicznych z zastosowaniem leków oddziałujących na receptor EGF nie wypadły zachęcająco. W większości zaprezentowanych badań nie wykazano istotnej skuteczności przeciwnowotworowej inhibitorów EGFR. Nieznaczna aktywność kombinacji cetuksymabu z docetakselem lub gefitynibu w połączeniu z teleradioterapią nie może być podstawą do rekomendowania tego typu postępowania terapeutycznego u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego, ani tym bardziej do rutynowego stosowania tych leków. Konieczne są więc dalsze badania nad odpowiednimi kombinacjami inhibitorów EGFR z klasycznymi cytostatykami, hormonoterapeutykami oraz nad innymi cząsteczkami celowanymi, których punkt uchwytu będzie bardziej ingerował w patomechanizm rozwoju i progresji raka prostaty. Jedną z takich substancji może być BIBW 2292 — nieodwracalny inhibitor EGFR i HER2 — który wykazuje aktywność przeciwnowotworową także w przypadku obecności mutacji w genie *EGFR*, a więc z przypadkami oporności na erlotynib i gefitynib. W badaniach I i II fazy lek wykazał aktywność przeciwnowotworową w różnego typu zaawansowanych guzach litych, w tym w raku prostaty

[46]. Nie opublikowano jeszcze wyników randomizowanego badania II fazy porównującego 12-tygodniowy PFS po zastosowaniu BIBW 2992, BIBF 1120 (intedanib — inhibitor kinaz VEGFR, receptora płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) i receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*) i sekwencyjnie BIBF 1120 z BIBW 2992, u pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty. Być może te nowe cząsteczki interferujące z funkcją EGFR stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z lekami ukierunkowane na inne cele molekularne znajdą zastosowanie w leczeniu hormonoopornego raka prostaty.

## Piśmiennictwo

- Salomon D., Brandt R., Ciardiello F. i wsp. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995; 19: 183–232.
- Mendelson J., Baselga J. Status antagonistów receptora czynnika wzrostu naskórka w patogenezie i leczeniu raka. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2787–2799.
- Harris R.C., Chung E., Coffey R.J. EGF receptor ligands. *Exp. Cell Res.* 2003; 284: 2–13.
- Van Zoelen E.J., Stortelers C., Lenferink A.E., van der Poll M.L. The EGF domain: Requirements for binding to receptors of the ErbB family. *Vitam. Horm.* 2000; 59: 99–131.
- Thazar E., Moyer J.D., Waterman H. i wsp. Pathogenic poxviruses reveal viral strategies to exploit the ErbB signaling network. *EMBO J.* 1998; 17: 5948–5963.
- Swindle C.S., Tran K.T., Johnson T.D. i wsp. Epidermal growth factor (EGF)-like repeats of human tenascin-C as ligand for EGF receptor. *J. Cell Biol.* 2001; 154: 459–468.
- Wieduwilt M., Moasser M. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65: 1566–1584.
- Brachmann R., Lindquist P.B., Nagashima M. i wsp. Transmembrane TGF- $\alpha$  precursors activate EGF/TGF- $\alpha$  receptors. *Cell* 1989; 56: 691–700.
- Littlepage L.E., Sternlicht M.D., Rougier N. i wsp. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate cancer progression, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res.* 2010; 70: 2224–2234.
- Hess K.R., Varadhachary G.R., Taylor S.H. i wsp. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106: 1624–1633.
- Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 584–593.
- Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1655–1664.
- Woodburn J.R. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* 1999; 82: 241–250.
- Gibas J.B. Anticancer drug targets: growth factors and growth factor signaling. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 9–13.
- Normanno N., De Luca A., Bianco C. i wsp. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2–16.
- Nazareth L.V., Weigel N.L. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 19900–19907.
- Scher H.I., Saris A., Reuter V. i wsp. Changing pattern of expression of the epidermal growth factor receptor and transforming growth factor alpha in the progression of prostatic neoplasms. *Clin. Cancer Res.* 1995; 1: 545–550.
- Di Lorenzo G., Tortora G., D'Armiento F.P. 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.
- Barton J., Blackledge G., Wakeling A. Growth factors and their receptors: New targets for prostate cancer therapy. *Urology* 2001; 58: S115–S122.
- Yarden Y., Sliwkowski M. Untangling the ErbB signaling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2: 127–137.

21. Perrote P, Matsumoto T, Inoue K. i wsp. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 257–264.
22. Ocharoenrat P, Rhys-Evans P, Court W. i wsp. Differential modulation of proliferation, matrix metalloproteinase expression and invasion of human head and neck squamous carcinoma cells by c-erbB ligands. *Clin. Exp. Metastasis* 1999; 17: 631–639.
23. Baselga J., Horton L., Masui H. i wsp. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1327–1333.
24. Dhupkar P, Dowling M., Cengel K., Chen B. Effects of anti-EGFR antibody cetuximab on androgen-independent prostate cancer cells. *Anticancer Res.* 2010; 30: 1905–1910.
25. Bouali S., Chretien A.S., Ramacci C. i wsp. PTEN expression controls cellular response to cetuximab by mediating PI3K/AKT and RAS/RAF/MAPK downstream signaling in KRAS wild-type, hormone refractory prostate cancer cells. *Oncol. Rep.* 2009; 21: 731–735.
26. 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; 21 (Supl. 8): abstr. 882P.
27. Fleming M.T., Kolodziej M.A., Awasthi S. i wsp. 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; 28:7s (Supl): abstr. 4555.
28. Weiner L.M., Belldegrun A.S., Crawford J. i wsp. Dose and schedule study of panitumumab monotherapy in patients with advanced solid malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 502–508.
29. Agus D.B., Akita R.W., Fox W.D. i wsp. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer cell* 2002; 2: 127–137.
30. Agus D.B., Gordon M.S., Taylor C. i wsp. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patient with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2534–2543.
31. De Bono J.S., Bellmunt J., Attard G. i wsp. Open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of two doses of pertuzumab in castrate chemotherapy-naive patients with hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 257–262.
32. Agus D.B., Sweeney C.J., Morris M.J. 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.
33. Nabhan Ch., Lestingi T.M., Galvez A. i wsp. Erlotinib has moderate single-agent activity in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: final results of a phase II trial. *Urology* 2009; 74: 665–671.
34. 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.
35. Gross M., Higano C., Pantuck A. i wsp. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first-line therapy for elderly patient with androgen-independent prostate cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 142 (1–6).
36. Sirotniak F.M., She Y., Lee F. i wsp. Studies with CWR22 xenografts in nude mice suggest that ZD 1839 may have a role in the treatment of both androgen-dependent and androgen-independent human prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8: 3870–3876.
37. Ranson M., Hammond L.A., Ferry D. i wsp. ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: Result of a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2240–2250.
38. Mimeault M., Venkatraman G., Johansson S.L. i wsp. Novel combination therapy against metastatic and androgen-independent prostate cancer by Rusing gefitynib, tamoxifen and etoposide. *Int. J. Cancer* 2006; 120: 160–169.
39. Vuky J., Porter M.D., Isacson C. i wsp. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk, locally advanced prostate cancer. *Cancer* 2009; 115: 784–791.
40. Canil C.M., Moore M.J., Winquist T. i wsp. Randomized phase II study of two doses of gefitynib in hormone-refractory prostate cancer: a trial of the National Cancer Institute of Kanada — Clinical Trias Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 455–460.
41. Small E.J., Fontana J., Tanner N. i wsp. A phase II trial of gefitynib in patients with non-metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU International* 2007; 100: 765–769.
42. Wilding G., Soulie P., Trump D. i wsp. Results from a pilot phase I trial of gefitynib combined with docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2006; 106: 1917–1924.
43. Joensuu G., Joensuu T., Nokisalmi P. i wsp. A phase I/II trial of gefitynib given concurrently with radiotherapy in patients with nonmetastatic prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 78: 42–49.
44. Sridhar S.S., Hotte S.J., Chin J.L. 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.
45. 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.
46. Yap T.A., Vidal L., Adam J. i wsp. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3965–3972.