

赋予伊曲康唑治疗晚期前列腺癌的新用途： 转移性去势难治性前列腺癌男性患者随机非对照 II 期试验

EMMANUEL S. ANTONARAKIS,^a ELISABETH I. HEATH,^b DAVID C. SMITH,^c DANA RATHKOPF,^d AMANDA L. BLACKFORD,^a DANIEL C. DANILA,^d SERINA KING,^a ANJA FROST,^a A. SEUN AJIBOYE,^a MING ZHAO,^a JANET MENDONCA,^a SUSHANT K. KACHHAP,^a MICHELLE A. RUDEK,^a MICHAEL A. CARDUCCI

^aSidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA; ^bBarbara Ann Karmanos Cancer Institute, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA; ^cUniversity of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ^dMemorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, USA

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

关键词. 伊曲康唑 • 前列腺癌 • 血管生成 • Hedgehog 通路

摘要

背景. 在小鼠前列腺癌异种移植模型中，抗真菌药——伊曲康唑对血管生成和 Hedgehog 信号转导有抑制作用，并可延缓肿瘤生长。本小组开展了一项随机非对照 II 期研究，以评估伊曲康唑 2 种口服剂量在转移性前列腺癌男性患者中的抗肿瘤有效性。

患者和方法. 纳入 46 例未经化疗的转移性去势难治性前列腺癌 (CRPC) 男性，随机接受伊曲康唑低剂量 (200 mg/天) 或高剂量 (600 mg/天) 治疗，直至疾病进展或出现无法耐受的毒性反应。主要研究终点为第 24 周时无前列腺特异性抗原 (PSA) 进展生存 (PPFS) 率；任意一组治疗成功率达 45% 认为有临床意义。次要终点包括无进展生存 (PFS) 率和 PSA 反应率 (前列腺癌工作组标准)。试验性转归包括循环肿瘤细胞 (CTC) 计数、血

清雄激素测定、药代动力学及药效动力学分析。

结果. 高剂量组完成全程入组 ($n = 29$)，低剂量组因达到预定无效标准而提前终止 ($n = 17$)。第 24 周时，低剂量组与高剂量组的 PPFS 率分别为 11.8% 和 48.0%，中位 PFS 时间分别为 11.9 周和 35.9 周，PSA 反应率分别为 0% 和 14.3%。此外，伊曲康唑对 CTC 计数有积极影响，并可抑制皮肤活检样本中的 Hedgehog 信号转导。伊曲康唑并不能降低血清睾酮或硫酸脱氢表雄酮水平。常见的毒性反应包括疲乏、恶心、厌食、皮疹以及低钾、高血压和水肿综合征。

结论. 高剂量伊曲康唑 (600 mg/天) 对非睾酮抑制性的转移性 CRPC 男性患者有中效抗肿瘤活性。The Oncologist 2013;18:163–173

临床意义: 本研究对抗真菌药——伊曲康唑的 2 种口服剂量在转移性 CRPC 男性患者中的抗肿瘤活性进行评估。结果显示，尽管低剂量 (200 mg/天) 治疗无明显抗肿瘤作用，但高剂量 (600 mg/天) 伊曲康唑对此类患者有部分活性。此外，皮肤活检显示，伊曲康唑的起效似乎与 Hedgehog 信号转导有关，而非由睾酮抑制所致。因此，对于拒绝使用 / 缓用化疗的 CRPC 患者来说，伊曲康唑可能是一种非激素性治疗选择。尽管对于晚期前列腺癌患者而言，伊曲康唑的疗效不及其他新药 (如阿比特龙和 Enzalutamide)，但其作为一种通用药物，当新药成本高昂或在阿比特龙和 Enzalutamide 供给不力地区仍可考虑使用。

Correspondence: Emmanuel S. Antonarakis, M.D., Prostate Cancer Research Program, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, 1650 Orleans Street, CRB1-1M45, Baltimore, Maryland 21231-1000, USA. Telephone: 443-287-0553; Fax: 410-614-8397; e-mail: eantona1@jhmi.edu Received July 23, 2012; accepted for publication October 17, 2012; first published online in *The Oncologist Express* on January 22, 2013. ©AlphaMed Press 1083-7159/2013/\$20.00/0 <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-314>