

Stato attuale e prospettive nel trattamento del carcinoma prostatico ormonoresistente

Il blocco androgenico rappresenta il trattamento standard del carcinoma prostatico metastatico al momento della diagnosi. Sfortunatamente quasi tutti i pazienti sviluppano nel tempo una malattia androgeno-indipendente (ormonoresistente) che comporta un progressivo deterioramento delle condizioni cliniche e l'exitus. Sino a non molti anni fa i trattamenti chemioterapici erano in grado di ridurre i sintomi della malattia metastatica senza alcun impatto sulla sopravvivenza. Recentemente due trial clinici randomizzati hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza assoluta utilizzando regimi contenenti docetaxel. Infine, lo sviluppo di nuove conoscenze relative alla patofisiologia di questa neoplasia sta consentendo di sviluppare nuove strategie terapeutiche basate sull'impiego di farmaci biomolecolari.

Actual role and perspectives in the treatment of hormone refractory prostatic cancer

Summary

Androgen deprivation therapy is the cornerstone treatment for men with de novo or recurrent metastatic prostate cancer. Unfortunately, nearly all patients will develop androgen-independent ("hormone-refractory") disease that results in progressive clinical deterioration and ultimately death. Until recently, chemotherapy has been shown to palliate symptoms of hormone refractory disease but not to improve survival. Today, two large phase III trials have demonstrated an overall survival advantage for docetaxel-based regimens compared with the best standard of care. Indeed, investigations into the pathophysiology of this malignancy, novel biological agents, skeletal protectants, and radiopharmaceuticals, are expanding the clinician's armamentarium and improving patient outcomes.

Silvestris N, Lorusso V. Actual role and perspectives in the treatment of hormone refractory prostatic cancer. *Trends Med* 2005; 5(3):195-206.

© 2005 Pharma Project Group srl

Nicola Silvestris¹, Vito Lorusso²

¹Unità operativa di Oncologia Medica
Ospedale Santa Maria Goretti - Latina

²Unità Operativa di Oncologia Medica
Istituto Oncologico - Bari

key words:

prostate cancer
hormone refractory
treatment
chemotherapy
radiotherapy
new agents

✉ Nicola Silvestris

Unità operativa di Oncologia Medica
Centro Oncologico "Giorgio Porfiri"

Ospedale Santa Maria Goretti

Via Canova

04100 Latina

Tel. 0773 6553842

e-mail: nicolasilvestris@virgilio.it

Il carcinoma prostatico (CP) rappresenta la seconda causa di morte per cancro con 230.090 nuovi casi attesi nel 2005 negli Stati Uniti e 30.350 decessi correlati a tale patologia¹. Lo strategia terapeutica è condizionata dallo stadio della malattia e prevede per le forme localizzate, localmente avanzate e metastatiche rispettivamente la chirurgia o la radioterapia, le terapie combinate e le terapie sistemiche². Al momento della diagnosi, questa neoplasia è considerata androgeno-dipendente e pertanto il blocco androgenico ottenuto chirurgicamente o, più frequentemente, con l'impiego di LH-RH agonisti da soli o in

combinazione con gli anti-androgeni, rappresenta il trattamento di scelta nelle seguenti condizioni cliniche: malattia localizzata ad elevato rischio di recidiva (T_{3,4}, Gleason score ³8, PSA >20 ng/ml), malattia localmente avanzata in combinazione con la radioterapia, recidiva biochimica e malattia metastatica. Tuttavia, dopo un intervallo di tempo mediano di 14-30 mesi, la comparsa della ormono-resistenza rappresenta una tappa obbligata nella storia naturale della malattia. I principali meccanismi patogenetici comprendono: 1) l'autoattivazione dei recettori per i fattori di crescita e di altri meccanismi di se-

gnale; 2) l'espressione di oncoproteine anti-apoptotiche (ad es., bcl-2), 3) il "cross-talk" tra ormoni steroidei, fattori di crescita e rispettivi recettori; 4) il commissionamento delle cellule staminali prostatiche verso vie alternative di differenziazione (ad es., in senso neuroendocrino), con sviluppo di cellule resistenti ai meccanismi apoptici innescati dalla deprivazione androgenica, che mantengono la crescita delle cellule androgeno-dipendenti, anche in assenza di androgeni, mediante meccanismi di tipo paracrino³.

Definizione di carcinoma prostatico ormonoresistente

Nella classificazione del CP proposta nel 1996 da Scher *et al.* e basata sulla ormonosensibilità della neoplasia, la forma ormonoresistente si caratterizza per la insensibilità a qualsiasi tipo di manipolazione ormonale in presenza di una castrazione sierologica⁴. Nel 1999 il *Prostate-Specific Antigen Working Group* (PSAWG) ha pubblicato i criteri di eleggibilità richiesti per l'inserimento di pazienti con CP ormonoresistente in studi clinici di fase II, secondo i quali è possibile differenziare i seguenti 4 quadri clinici: 1) progressione di malattia metastatica misurabile; 2) progressione ossea di malattia (necessario il riscontro scintigrafico di una o più nuove lesioni); 3) incremento sierologico del PSA rispettivamente in presenza di malattia metastatica stabile; 4) incremento del PSA in assenza di malattia metastatica evidente⁵. E' opportuno peraltro ricordare come ciascun quadro di progressione di malattia possa essere sintomatico o asintomatico.

Valutazione della risposta al trattamento: il ruolo del PSA

E' noto come solo il 20% dei pazienti con CP ormonoresistente presenti malattia metastatica misurabile. Nel rimanente 80% dei casi con metastasi esclusivamente ossee, la valutazione radiologica della risposta al trattamento non consente di fornire un'adeguata quantificazione del coinvolgimento osseo. In questi pazienti un ruolo fondamentale è rivestito dal PSA, un marcatore i cui livelli sierici sono aumentati in circa il 95% dei CP ormonoresistenti⁶. L'esistenza di una correlazione tra modificazioni del PSA e risposta al trattamento in questa popolazione di pazienti, inizialmente segnalata da Ferro *et al.*⁷, ha trovato successive conferme in altri studi^{8,9}. Al fine di uniformare i criteri per la valutazione della risposta del PSA, il PSAWG ha pubblicato specifiche Linee Guida da utilizzare nell'ambito di studi clinici di fase II⁵. L'assunto di base di tali Linee Guida è che la risposta del PSA implica esclusivamente la presenza di un "qualche effetto biologico" della terapia sulla neoplasia, rappresentando pertanto un aiuto nella scelta di farmaci meritevoli di valutazione in successivi studi di fase III. E' anche indispensabile ricordare l'importanza della comprensione dei meccanismi d'azione dei nuovi farmaci, il cui effetto sul PSA può essere indipendente dalla loro azione sulla proliferazione cellulare¹⁰.

Opzioni terapeutiche

Nel 1995 Walsh, autore del libro *The Prostate*, iniziava il capitolo relativo al ruolo della chemioterapia nel CP ormonoresistente

scrivendo: "This is going to be an extremely short discussion. Not only does it fail to cure the cancer, it doesn't even prolong survival to any significant degree, and its side effect only add to the unpleasantness of having prostate cancer". Tali affermazioni si fondavano sui risultati delle metaanalisi pubblicate negli anni precedenti, nelle quali erano riportate percentuali di risposte globali alla chemioterapia comprese tra il 4.5% e l'8.7% con sopravvivenze assolute di 7-12 mesi^{11,12}. Successivi studi hanno dimostrato come il trattamento chemioterapico potesse ridurre la sintomatologia dolorosa pur non influenzando la sopravvivenza^{13,14}. Recentemente due trial randomizzati hanno dimostrato come regimi chemioterapici contenenti docetaxel consentano di ottenere un vantaggio in termini di sopravvivenza assoluta rispetto ai trattamenti sino ad oggi ritenuti standard in questi pazienti^{15,16}.

Blocco androgenico

Nei pazienti sottoposti a castrazione chirurgica non è unanimemente riconosciuto il ruolo della prosecuzione della terapia anti-androgenica dopo l'evoluzione della malattia nella forma ormonoresistente. Tuttavia, Fowler *et al.* hanno osservato come la somministrazione di testosterone si associ ad un peggioramento sintomatologico nei pazienti con CP ormonoresistente¹⁷. Peraltro, un'analisi retrospettiva della sopravvivenza condotta da Taylor *et al.* in 341 pazienti arruolati in 4 trial clinici ha documentato come la prosecuzione del blocco androgenico si associ ad un miglioramento della sopravvivenza¹⁸. Analogamente, Hussain *et al.*, analizzando una popolazione di 205 pazienti con malattia ormonoresistente, ha osservato un

vantaggio (statisticamente non significativo) di circa 3 mesi in termini di sopravvivenza mediana nei pazienti in cui è stata mantenuta la soppressione ormonale¹⁹. Infine, sono riportate segnalazioni aneddotiche di incremento della risposta alla chemioterapia in associazione al blocco androgenico²⁰. Sulla base di questi dati, la prosecuzione del blocco androgenico nei pazienti non orchiettomizzati appare una procedura terapeutica raccomandabile.

Chemioterapia citotossica

Mitoxantrone

Due studi randomizzati di fase III hanno valutato il ruolo di questo farmaco nel CP ormonoresistente^{13,14}. Nel primo Tannock et al. hanno randomizzato 161 pazienti confrontando il prednisone (PDN) 10 mg/die verso la combinazione Mitoxantrone (M) 12 mg/m² g 1 q 3 settimane + PDN 10 mg/die¹³. Obiettivo primario dello studio è stato il beneficio clinico inteso come riduzione del dolore e del consumo di analgesici. Nei pazienti trattati con la combinazione è stato osservato un vantaggio statisticamente significativo in termini di palliazione (29% versus 12%, $p < 0,0001$), in assenza però di una differenza statisticamente significativa in termini di risposta del PSA e di sopravvivenza globale. Anche la valutazione della qualità di vita (QdV), eseguita successivamente nella stessa casistica con questionari specifici (EORTC QLQ-C30 e QOLM-P14), ha confermato il maggior beneficio conseguibile con l'associazione²¹.

Il secondo trial, condotto da Kantoff et al. in 242 pazienti ed avente come obiettivo primario la sopravvivenza, ha confrontato

l'idrocortisone (IDC) 40 mg/die con la combinazione M (14 mg/m² g 1 q 3 settimane) + IDC (40 mg/die)¹⁴. Non è stata documentata alcuna differenza significativa rispetto all'end point primario, sebbene nei pazienti trattati con l'associazione sia stato documentato un miglior controllo del dolore.

I risultati di questi studi hanno rappresentato il presupposto per l'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* (FDA) della combinazione M + corticosteroidi nel trattamento dei pazienti sintomatici con CP ormonoresistente.

Alcaloidi della vinca

Questi farmaci agiscono legandosi alla tubulina e prevenendo l'assemblaggio dei microtubuli. L'impiego della vinblastina (VBL) in infusione continua in monochimioterapia si è associato a percentuali di risposta modeste²². Risultati più incoraggianti sono stati ottenuti con l'impiego della vinorelbina (VNB). In particolare, in uno studio randomizzato di fase III che ha coinvolto 414 pazienti, Abratt et al. hanno confrontato i seguenti schemi: VNB (30 mg/m² gg 1 e 8 q 3 settimane) + IDC (40 mg/die) ± aminoglutetimide verso IDC (40 mg/die) ± aminoglutetimide (1.000 mg/die)²³. La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi (end point primario) è risultata significativamente maggiore nel braccio trattato con VNB (3,7 mesi versus 2,9 mesi, $p=0,005$) in assenza di un'influenza significativa dell'aminoglutetimide. Parallelamente è stato anche osservato un vantaggio in termini di risposta del PSA (30,1% versus 19,2%, $p=0,01$) e di beneficio clinico (30,6% versus 19,2%, $p=0,008$). Neutropenia di grado 3-4 si è verificata solo nel

braccio con VNB (25,6%). I risultati di questo studio hanno dimostrato come l'associazione VNB + IDC possa rappresentare una valida opzione terapeutica, efficace e ben tollerata.

Estramustina fosfato

L'estrामustina fosfato (E) è un estere della mostarda azotata e dell'estradiolo, che agisce legandosi alle proteine associate ai microtubuli con conseguente induzione del loro disassemblaggio ed inibizione delle mitosi. I suoi effetti collaterali sono correlati alla componente estrogenica (episodi tromboembolici, ritenzione idrica ed intolleranza ai glucidi) ed alchilante (mielotossicità)²⁴. La E, utilizzata in monochimioterapia in questa popolazione di pazienti, ha consentito di ottenere percentuali di risposte modeste (5%-19%)²⁵. In uno studio randomizzato di fase III, che confrontava VBL in monoterapia versus VBL + E, Hudes et al. hanno osservato un vantaggio statisticamente significativo in termini di tempo alla progressione (TTP) e risposta del PSA, in assenza di un impatto significativo sulla sopravvivenza globale ed una tossicità accettabile, nel braccio di combinazione²⁶.

Taxani

Il paclitaxel (P) ed il docetaxel (D) sono due chemioterapici che esplicano la loro attività citotossica attraverso due meccanismi d'azione: 1) stabilizzazione dei microtubuli con arresto della proliferazione cellulare nella fase G2-M; 2) induzione della fosforilazione di bcl-2 con inattivazione della sua capacità anti-apoptotica²⁷. Entrambi i farmaci sono stati valutati in studi di fase II utilizzando infusioni settimanali o trisettimanali. In questi trial sono state osservate

riduzioni del PSA e risposte radiologiche in pazienti con lesioni metastatiche misurabili²⁸⁻³³. Peraltro, in diversi studi di fase II la combinazione E + taxani si è dimostrata efficace, associandosi tuttavia ad una significativa incidenza di eventi tromboembolici³⁴⁻³⁸.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dei due studi randomizzati di fase III TAX 327 e SWOG 9916 (tabelle 1 e 2). Il primo trial ha randomizzato 1.006 pazienti con CP ormonoresistente in uno dei seguenti tre bracci di trattamento: 1) D (75 mg/m² in infusione da 1 ora ogni 3 settimane) + PDN (5 mg per os 2 volte al dì per 5 cicli); 2) D (30 mg/m² settimanale per 5 cicli ogni 6 settimane) + PDN (5 mg per os due volte al dì per 5 cicli); 3) M (13 mg/m² ogni 3 settimane) + PDN (5 mg per os due volte al dì per 10 cicli)¹⁵. Lo schema con D trisettimanale + PDN ha consentito di ottenere un aumento significativo della sopravvivenza assoluta rispetto allo schema con M + PDN (sopravvivenza mediana 18,9 mesi versus 16,5 mesi, p=0,009). Al contrario, nessuna differenza in termini di sopravvivenza asso-

luta è stata osservata tra il braccio trattato con D settimanale e quello che ha ricevuto mitoxantrone (M). Neutropenia di grado 3-4 è stata riportata nel 32% dei pazienti che hanno ricevuto docetaxel trisettimanale rispetto al 22% osservato nel braccio con mitoxantrone. Alterazioni della frazione di eiezione ventricolare sono state documentate più frequentemente con l'impiego del mitoxantrone. Peraltro, la somministrazione trisettimanale del docetaxel ha consentito di ottenere un maggiore controllo della sintomatologia dolorosa. Lo studio SWOG 9916 ha assegnato 770 pazienti (674 valutabili) ad uno dei seguenti due trattamenti, ciascuno dei quali somministrato ogni 3 settimane: 1) E (280 mg giorni 1-5) + D (60 mg/m² giorno 2) + desametasone (60 mg prima del D) o 2) M (12 mg/m² giorno 1) + PDN (5 mg per os due volte al dì)¹⁶. La sopravvivenza mediana è risultata maggiore nel braccio trattato con D + E (17,5 mesi versus 15,6 mesi, p=0,02). Neutropenia di grado 3 - 4, nausea e vomito ed eventi cardiovascolari sono risultati più frequenti nel primo braccio di trattamento.

Nessuna differenza è stata osservata in termini di controllo del dolore.

Un'ultima considerazione merita l'influenza del desametasone sulle percentuali di risposta conseguibili con l'associazione docetaxel più estramustina. Weitzman *et al.* hanno trattato 12 pazienti con CP ormonoresistente con desametasone (20 mg p.o. ogni 6 ore per 3 giorni consecutivi) ogni 3 settimane³⁹; dopo progressione di malattia è stato iniziato un trattamento chemioterapico con D + E. L'assenza di risposta del PSA con la monoterapia corticosteroidica ha consentito di escluderne un ruolo nell'attività dell'associazione chemioterapica.

Chemioterapia intermittente

La durata ottimale di un trattamento chemioterapico nei pazienti responsivi non è definita, sebbene nella gran parte dei protocolli ne sia prevista la prosecuzione sino a progressione. Tale atteggiamento espone tuttavia alcuni pazienti a trattamenti ininterrotti per prolungati periodi di tempo. L'ormonoterapia intermittente è un approc-

Tabella 1. Principali risultati dello studio TAX 327 che ha impiegato docetaxel a due distinti regimi, versus mitoxantrone¹⁵.

	D (q 3 settimane)	D (settimanale)	M (q 3 settimane)
Pazienti	335	334	337
Sopravvivenza assoluta mediana (mesi) (p*)	18,9 (0,0094)	17,4	16,5
Risposta del PSA (%) (p*)	45 (<0,001)	48 (<0,001)	32
Riduzione del dolore (%) (p*)	35 (0,01)	31	22
Eventi avversi (%)			
neutropenia grado 3-4 (p*)	32 (<0,05)	2 (<0,001)	22
riduzione maggiore della FEV (p*)	1 (<0,001)	2 (<0,05)	7
neuropatia sensoriale (p*)	30 (<0,001)	24 (<0,001)	7
edema periferico (p*)	19 (<0,001)	12 (<0,001)	1

* i valori di p sono comparati con il M; FEV: frazione di eiezione ventricolare

Tabella 2. Effetti della somministrazione di docetaxel più estramustina rispetto a mitoxantrone: risultati dello studio SWOG 9916¹⁶.

	D + E	M q 3 settimane	p
Pazienti	338	336	
Sopravvivenza assoluta mediana (mesi)	17,5	15,6	0,02
Tempo mediano a progressione (mesi)	6,3	3,2	<0,001
Risposta PSA (%)	50	27	<0,001
Riduzione del dolore (%)	Nessuna differenza (dati non mostrati)		
Eventi avversi (%)			
neutropenia grado 3-4	5	2	0,01
eventi cardiovascolari	15	7	0,001
eventi neurologici	7	2	0,001
disturbi metabolici	6	1	<0,001

cio terapeutico attualmente oggetto di studio in trial randomizzati⁴⁰. Analogamente Beer et al. hanno valutato prospettivamente uno schema di chemioterapia intermittente nell'ambito di uno studio di fase II, nel quale 37 pazienti hanno ricevuto il seguente schema di trattamento: calcitriolo (0,5 mg/kg g 1) + D (36 mg/m² x 6 cicli ogni 8 settimane)⁴¹. L'interruzione del trattamento è stata attuata nei 9 casi, che hanno presentato una risposta del PSA ed una concentrazione sierica del marcatore <4 ng/ml. La durata mediana dell'interruzione è stata di 20 settimane. In nessun paziente si è verificata una progressione di malattia dopo la ripresa del trattamento. E' stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della fatica tra l'inizio ed il termine del periodo di interruzione in presenza, tuttavia, di un incremento del dolore durante l'interruzione. La chemioterapia intermittente appare pertanto un approccio terapeutico capace di ridurre la tossicità correlata al trattamento, ma non consigliabile nei casi in cui la chemioterapia ha la finalità di controllare il dolore.

Il trattamento del CP ormono-resistente asintomatico

I presupposti teorici di un trattamento nei pazienti con solo incremento del PSA sono comuni a tutti i tipi di neoplasia e comprendono:

- 1) la presenza di una minore massa tumorale potenzialmente più responsiva ai trattamenti chemioterapici convenzionali e soprattutto alle nuove terapie biomolecolari;
- 2) la possibilità di prevenire l'insorgenza di mutazioni molecolari responsabili di fenotipi neoplastici più aggressivi;
- 3) la richiesta di un trattamento da parte del paziente⁴².

Gli obiettivi di qualsiasi strategia terapeutica sono rappresentati essenzialmente dalla prevenzione delle morbidità e dal prolungamento della sopravvivenza. Chiaramente, in questa popolazione di pazienti asintomatici le varie strategie terapeutiche dovrebbero essere ben tollerate e facilmente somministrabili. In uno studio randomizzato di fase III, lo schema Tannock è stato confrontato con il solo prednisone in 120 pazienti con CP ormonoresistente asin-

tomatico, osservando con la combinazione un vantaggio in termini di risposte del PSA (27% *versus* 15%, p=0,007) e TTP (8,1 mesi *versus* 4,1 mesi, p=0,01), in assenza di differenze significative nella sopravvivenza⁴³.

E' in corso uno studio randomizzato di fase III (ECOG 1899) nel quale una seconda linea ormonale (ketoconazolo 400 mg tre volte al dì + IDC 20 mg due volte al dì) è confrontata con la combinazione docetaxel (60 mg/m² giorno 2) + estramustina (280 mg tre volte al dì giorni 2-5).

Terapia delle metastasi ossee

Bifosfonati

Studi istomorfoloici hanno dimostrato come le metastasi ossee nei pazienti con CP siano di tipo osteoblastico ed osteolitico⁴⁴. I bifosfonati agiscono inibendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti e l'attivazione degli osteoclasti indotta dagli osteoblasti. Attualmente le 2 indicazioni all'impiego di questi farmaci nei pazienti con CP ormonoresistente sono: 1) la prevenzione delle complican-

ze scheletriche conseguenti alla metastatizzazione ossea; 2) la palliazione delle metastasi ossee sintomatiche; 3) il trattamento dell'ipercalemia⁴⁵.

Nello studio randomizzato di fase III condotto da Saad *et al.*, 643 pazienti hanno ricevuto zoledronato al dosaggio di 4 mg o 8 mg (infusione di 15 minuti ogni 3 settimane) o placebo⁴⁶. Il braccio trattato con zoledronato al dosaggio di 8 mg è stato chiuso precocemente per l'elevata incidenza di alterazioni della funzionalità renale. I risultati del trial hanno evidenziato una riduzione significativa tra il braccio con zoledronato 4 mg ed il braccio con placebo in termini di riduzione degli eventi scheletrici (33,2% *versus* 44,2%, $p=0,02$) e delle fratture patologiche (13,1% *versus* 22,1%, $p=0,01$). È stato inoltre osservato un maggiore incremento della sintomatologia dolorosa nel gruppo placebo, sebbene non sia stata raggiunta la significatività statistica.

Un'analisi combinata di due studi multicentrici randomizzati condotta da Small *et al.* in una popolazione complessiva di 378 pazienti non ha evidenziato alcun vantaggio tra il braccio trattato con pamidronato (90 mg e.v. ogni 3 settimane) rispetto al braccio con placebo in termini di riduzione del dolore, consumo di analgesici ed eventi scheletrici⁴⁷. Analoghi risultati sono stati osservati da Ernst *et al.* in

un altro studio randomizzato, nel quale è stata confrontata la combinazione M + P rispetto alla stessa combinazione associata al clodronato (1500 mg e.v. q 3 settimane)⁴⁸.

Terapia radiometabolica

La radioterapia esterna e con radioisotopi rappresenta un trattamento palliativo di questa patologia. La radioterapia esterna previene le fratture patologiche quando impiegata prima che la corticale dell'osso sia stata interessata dalle metastasi per oltre il 50%. Tale trattamento consente inoltre di eliminare il dolore in circa il 75% dei pazienti²⁵. Lo stronzio-89 ed il samario-153 sono due isotopi emettenti particelle beta approvati dalla FDA per la palliazione del dolore in questi pazienti⁴⁹. Sono in corso studi di combinazione di questi radiofarmaci con chemioterapici convenzionali. In particolare, in un trial 72 pazienti con CP ormonoresistente metastatico alle ossa hanno presentato un vantaggio in termini di sopravvivenza quando sottoposti ad un trattamento di consolidamento con doxorubicina + stronzio-89, dopo ketoconazolo + doxorubicina, rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo⁵⁰.

Terapie biomolecolari

La maggiore comprensione della biologia del CP sta modificando il trattamento dei pazienti

con malattia ormonoresistente. Infatti i meccanismi molecolari di crescita tumorale e resistenza farmacologica rappresentano i target di nuove strategie terapeutiche (tabella 3).

Immunoterapia

GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

Questa citochina esplica la sua azione antineoplastica stimolando l'attività di cellule "effettive" coinvolte nella presentazione dell'antigene sia inducendo la produzione di proteine anti-angiogenetiche. Il suo impiego in pazienti con CP ormonoresistente è stato valutato in studi di fase II, dimostrando buona tollerabilità ma attività molto modesta⁵¹.

Cellule dendritiche

Queste cellule derivano da precursori emopoietici circolanti e rappresentano una popolazione eterogenea di linfociti in grado di iniziare e mantenere la risposta immunitaria attraverso la presentazione dell'antigene. Possono essere generate in vitro da monociti raccolti da sangue periferico posti in coltura con GM-CSF ed IL-4⁵². Il *Provenge* è un vaccino composto da cellule dendritiche autologhe ingegnerizzate con geni di fusione codificanti per la fosfatasi acida prostatica ed il GM-CSF. Small *et al.* in uno studio di fase

Tabella 3. Terapie biomolecolari in fase avanzata di sperimentazione.

Meccanismo	Farmaco
Immunitario	GM-CSF, cellule dendritiche
Trascrizione genetica	Oblimersen
Inibizione dell'angiogenesi	Suramina, inibitori delle metalloproteinasi, endostatina, talidomide, bevacizumab
Inibizione dei Fattori di Crescita	Gefitinib, trastuzumab
Altri	Vitamina D

I/II condotto in 31 pazienti ne hanno osservato l'attività (risposte del PSA del 9%) e la tollerabilità⁵³. Gli stessi Autori hanno successivamente valutato questo farmaco in uno studio randomizzato di fase III placebo-controllo⁵⁴. I risultati del trial hanno evidenziato l'assenza di un vantaggio significativo in termini di TTP nel braccio trattato con Provenge, benché un'analisi per sottogruppi abbia dimostrato un aumento del TTP nei pazienti con GS ≤ 7 ($p=0,04$). Sebbene tali risultati possano rappresentare dei semplici artefatti conseguenti al numero esiguo di pazienti considerati nello studio, è però plausibile che l'aumento del TTP possa correlarsi ad una minore espressione della fosfatasi acida nei tumori ad alto grado, così come ad una maggiore efficacia del farmaco nei tumori a lenta crescita. E' in corso uno studio di fase III per confermare questa ipotesi.

Modulatori dell'apoptosi

Oblimersen (G3139, Genasense). E' noto come bcl-2, un gene chiave nell'inibizione dei fenomeni apoptotici, svolga anche un ruolo nella transizione della proliferazione tumorale dalla fase androgeno-dipendente a quella androgeno-indipendente. L'Oblimersen è un oligonucleotide antisense capace di legarsi alla sequenza di mRNA codificante per bcl-2 con degradazione del mRNA e conseguente inibizione della sintesi proteica⁵⁵. L'attività e la tollerabilità di questo farmaco somministrato al dosaggio di 7 mg/kg/die (gg 1-8) in combinazione con il docetaxel 75 mg/m² (g 6) ogni 3 settimane sono state valutate da Chi *et al.* in 23 pazienti, osservando il 48% di risposte del PSA ed il 42% di neutrope-

nia G3-4⁵⁶. E' attualmente in corso uno studio di fase III nel quale tale associazione è confrontata con il docetaxel in monochimioterapia.

Inibitori dell'angiogenesi

Suramina. E' un farmaco anti-parassitario che esplica la sua azione anti-angiogenetica attraverso il legame con i recettori di numerosi fattori di crescita (PDGF, TGF β , EGF, FGF). Small *et al.* hanno confrontato in una popolazione di 460 pazienti la combinazione suramina + IDC con il solo IDC, osservando un vantaggio significativo in termini di palliazione del dolore (43% *versus* 28%, $p=0,001$) e risposta del PSA (33% *versus* 16%, $p=0,01$) in assenza di differenze in termini di sopravvivenza globale e con una tossicità moderata⁵⁷. Tuttavia, in uno studio successivo, lo stesso Autore ha valutato l'attività e la tollerabilità del farmaco impiegato con dosaggi differenti, non osservando nessuna differenza in termini di risposta del PSA e sopravvivenza assoluta in presenza, tuttavia, di una tossicità dose-correlata prevalentemente neurologica e cardiologica⁵⁸. Tali risultati rendono dibattuto l'impiego della suramina in questa popolazione di pazienti

Inibitori delle metalloproteinasi (MP). L'interazione tra il turn-over della matrice ossea e la crescita tumorale metastatica sono alterate dall'inibizione delle MP⁵⁹. Ahmann *et al.* in uno studio randomizzato di fase III che ha coinvolto 553 pazienti, hanno confrontato lo schema di chemioterapia proposto da Tannock con la sua combinazione con Prinomastat a due differenti posologie, non osservando alcuna differenza in termini di risposta del PSA e sopravvivenza mediana⁶⁰.

Endostatina (Atrasentan). E' un inibitore dell'endotelina A, la cui attivazione è correlata a molteplici fasi della progressione del carcinoma prostatico (proliferazione, inibizione dell'apoptosi, angiogenesi e metastatizzazione)⁶¹. Carducci *et al.* hanno valutato l'impiego di questo farmaco con due differenti posologie (2,5 mg e 10 mg) confrontandolo con il solo placebo, in una popolazione di 288 pazienti con CP ormonoresistente asintomatico⁶². E' stata osservata una differenza significativa tra il braccio con placebo ed il braccio con A 10 mg in termini di TTP (4,6 mesi *versus* 7 mesi, $p=0,02$) e TTP PSA (2,5 mesi *versus* 5,5 mesi, $p=0,002$), in associazione ad una moderata tossicità rappresentata prevalentemente da cefalea, riniti ed edemi periferici.

Talidomide. Questo farmaco, noto per la sua teratogenicità ed impiegato nel trattamento della lebbra, possiede un'attività anti-angiogenetica. In monoterapia al dosaggio di 100 mg/die, ha consentito di ottenere il 15% di risposte del PSA; gli effetti collaterali principali hanno compreso la stipsi, la sonnolenza e le vertigini⁶³. La talidomide è stata anche impiegata in combinazione con docetaxel. Lo schema di trattamento valutato da Dahut *et al.* in uno studio di fase II randomizzato (T 200 mg/die + D 30 mg/m² gg 1-8-15 ogni 21 *versus* T 200 mg/die) ha consentito di ottenere un vantaggio in termini di risposta del PSA (51% *versus* 37%), al prezzo di una maggiore tossicità in termini di episodi tromboembolici (23% *versus* 0%)⁶⁴. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Salimichokami⁶⁵. Questi risultati consentono di ipotizzare l'esistenza di un sinergismo tra farmaco anti-an-

giogenetico e farmaco citotossico.

Bevacizumab

Il bevacizumab, un anticorpo monoclonale murino umanizzato specifico per il *vascular endothelial growth factor*, è stato valutato in uno studio di fase II in combinazione con docetaxel ed estramustina⁶⁶. Nove dei 20 pazienti valutabili hanno presentato una risposta del PSA.

Inibitori dei Fattori di Crescita

Numerose neoplasie umane presentano un'espressione esaltata dei fattori di crescita e dei loro recettori, consentendo di ipotizzare come una stimolazione anomala di questi recettori possa indurre l'insorgenza di neoplasie. Il recettore dell'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) regola i fenomeni di angiogenesi, la crescita tumorale e la progressione di numerose neoplasie. Gli inibitori di questi fattori di crescita rappresentano una nuova e promettente strategia terapeutica.

Il gefitinib (ZD1839, Iressa[®]) è un inibitore selettivo delle tirosin chinasi correlate all'EGFR. Miller *et al.* hanno osservato una risposta del PSA in 5/18 pazienti con CP ormonoresistente trattati con gefitinib in combinazione con M e PDN⁶⁷, mentre Soulié *et al.* hanno documentato una risposta del PSA in 10/30 soggetti che hanno ricevuto due differenti dosi di gefitinib (250 mg e 500 mg) in associazione con D ed E⁶⁸.

Il trastuzumab (Herceptin[®]), un anticorpo monoclonale che si lega al recettore HER-2, è stato valutato da Morris *et al.*, ma si è rivelato inefficace in monoterapia in questa popolazione di pazienti⁶⁹. In uno studio di fase II, Small *et al.* hanno valutato la

Tabella 4. Opzioni terapeutiche nei pazienti con CP ormonoresistente.

Asintomatici
Assenza di metastasi ossee
Osservazione
Trial clinici/terapie biomolecolari
Metastasi ossee
Bifosfonati (acido zolendronico)
Chemioterapia (docetaxel, mitoxantrone, vinorelbina, ecc.)
Sintomatici
Chemioterapia (docetaxel, mitoxantrone, vinorelbina, ecc.)
Bifosfonati (acido zolendronico)
Terapia radiante (radioterapia esterna e radioisotopi)
Trial clinici/terapie biomolecolari

combinazione di trastuzumab con D ed E, osservando una risposta del PSA nel 69% dei pazienti⁷⁰.

Vitamina D (Calcitriolo)

Studi *in vitro* hanno dimostrato la capacità della vitamina D di inibire la proliferazione di cellule prostatiche neoplastiche. Peralto, questa molecola mostra un sinergismo d'azione con il desametasone e numerosi agenti chemioterapici. La sua azione antineoplastica richiede il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche sovralfisiologiche⁷¹. Beer *et al.* hanno valutato la combinazione della vitamina D + D settimanale, osservando l'81% di risposte del PSA con una buona tollerabilità³⁰. Questi risultati incoraggianti necessitano di conferme in studi di fase III.

Aspetti pratici nel trattamento del CP ormonoresistente

Numerose opzioni terapeutiche sono oggi disponibili nel trattamento dei pazienti con CP ormonoresistente (tabella 4)^{72,73}. Tuttavia non tutti i pazienti sono uguali e tale variabilità esercita

una significativa influenza sugli obiettivi di ciascun trattamento (aumento della sopravvivenza nei pazienti asintomatici o miglioramento della qualità di vita nei casi con metastasi sintomatiche). Gli studi pubblicati nella metà degli anni '90 avevano dimostrato come la chemioterapia potesse consentire di ottenere un beneficio clinico nei soggetti con malattia sintomatica. La combinazione mitoxantrone più corticosteroidi era risultata in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti con metastasi ossee e pertanto questo regime era stato approvato dalla FDA nel 1996^{13,14}. Recentemente, due studi randomizzati di fase III, comprendenti pazienti con malattia sintomatica ed asintomatica, hanno dimostrato come l'impiego di regimi chemioterapici comprendenti docetaxel consenta di ottenere un vantaggio in termini di sopravvivenza^{15,16}. Questi risultati stanno modificando lo standard di cura e gli obiettivi del trattamento nei pazienti con CP ormonoresistente sintomatico. Nel maggio 2004 la FDA ha approvato la combinazione docetaxel (75 mg/m² ogni 3 settimane) + prednisone (5 mg per os due volte

al di) nel trattamento di questa popolazione di pazienti⁷⁴. Tale combinazione è stata anche approvata in Europa. La combinazione VNB + glucocorticoidi può rappresentare un'alternativa nei pazienti che con maggiore probabilità possono presentare tossicità da docetaxel (neutropenia, ritenzione idrica, diarrea, ecc.)²³. Pochi studi hanno cercato di definire una possibile seconda linea di trattamento da poter impiegare nella progressione di malattia. Peraltro rimane non definita la durata ottimale del trattamento, soprattutto nei pazienti che presentano una risposta significativa.

Nello studio SWOG 9916 è stato somministrato un massimo di 12 cicli. In pazienti selezionati può essere valutato un approccio intermittente⁴⁰.

Nei pazienti asintomatici, la decisione di iniziare un trattamento rimane dibattuta. Tuttavia, considerando la storia naturale della malattia descritta da Shulman e Benaim, dovrebbero essere considerati per un trattamento i casi che presentano un rapido incremento dei valori del PSA⁷⁵. Peraltro, questi sono pazienti "ideali" per studi clinici soprattutto basati sull'impiego di terapie biomolecolari. Sono attesi i risultati dello studio ECOG 1899.

Conclusioni

La comprensione delle caratteristiche biomolecolari del CP ormonoresistente ha consentito l'apertura di nuovi orizzonti terapeutici. Il limite principale di queste terapie è rappresentato dall'elevata complessità dei sistemi biologici coinvolti nella cancerogenesi e nel conseguente elevato numero di potenziali target molecolari⁷⁶. E' possibile ipotizzare in un prossimo futuro l'impiego di più farmaci aventi bersagli molecolari differenti, eventualmente in associazione con i chemioterapici convenzionali. **TiM**

Bibliografia

1. **Cancer Statistics 2005**. CA Cancer J Clin 2005; 55:10-30.
2. **Scherr D, Swindle PW, Scardino PT**. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for the management of prostate cancer. Urol 2003; 61 (suppl 2A):14-24.
3. **Debes JD, Tindall DJ**. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351:1488-1490.
4. **Scher HI, Mazumdar M, Kelly NK**. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1623-1634.
5. **Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al**. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigens Working Group. J Clin Oncol 1999; 17:3461-3467.
6. **Figg WD, Ammerman K, Patronas N, et al**. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Invest 1996; 14:5137-5142.
7. **Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, et al**. High dose intravenous estrogen therapy in advanced prostate carcinoma: use of serum prostate-specific antigen to monitor response. Urol 1989; 34:134-138.
8. **Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al**. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1998; 16:1835-1843.
9. **Scher HI, Kelly WK, Zhang ZF, et al**. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91:244-251.
10. **Moris MJ, Scher HI**. Optimizing targeted therapy and developing novel outcome measures for patients with advanced prostate cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46:821-831.
11. **Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al**. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostate carcinoma. J Clin Oncol 1985; 3:827-841.
12. **Yagoda A, Petrylak D**. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993; 71 (suppl 3):1089-109.
13. **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 endpoints. J Clin Oncol 1996; 14:1756-1764.
14. **Kantoff PW, Halabi S, Cooney M, et al**. Hydrocortisone with and without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukaemia Group B 9182 study. J Clin Oncol 1999; 17:2506-2513.
15. **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; 351:1502-1512.
16. **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; 351:1513-1520.
17. **Fowler JE, Whitmore WF**. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. J Urol 1981; 126:372-375.
18. **Taylor CD, Elson P, Trump**

- DL.** Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:2167-2172.
19. **Hussain M, Wolf M, Marshall M, et al.** Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994; 12:1868-1875.
 20. **Chao D, Harland SJ.** The importance of continued endocrine treatment during chemotherapy of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 31:7-10.
 21. **Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, et al.** Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999; 17:1854-1863.
 22. **Dexeus F, Logothetis CJ, Samuels ML, et al.** Continuous infusion of vinblastine for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:885-886.
 23. **Abratt RP, Brune D, Meletis-Athanassios D, et al.** Randomized phase III study of i.v. vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1613-1621.
 24. **Perry CA, McTavish D.** Estramustine phosphate disodium: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* 1995; 7:149-174.
 25. **Martel CL, Gumerlock PH, Meyers FJ, et al.** Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:171-187.
 26. **Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, et al.** Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:3160-3166.
 27. **Ganansia-Leymarie V, Bishoff P, Bergerat JP, et al.** Signal transduction pathways of taxanes-induced apoptosis. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2003; 3:291-306.
 28. **Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, Kasimis B, et al.** Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1993; 72:2457-2460.
 29. **Trivedi C, Redman B, Flaherty LE, et al.** Weekly 1-hour infusion of paclitaxel. Clinical feasibility and efficacy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89:431-436.
 30. **Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, et al.** Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:1273-1279.
 31. **Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, et al.** Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2001; 28 (4 suppl 15):8-15.
 32. **Gravis G, Bladou F, Salem N, et al.** Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98:1627-1634.
 33. **Beer T, Berry W, Wersinger EM, et al.** Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients aged > 70 years compared with patients aged < 70 years. *Clin Post Cancer* 2003; 2:1-6.
 34. **Hudes GR, Manola J, Conroy J, et al.** Phase II study of weekly paclitaxel by 1-hour infusion plus reduced-dose oral estramustine in metastatic hormone-refractory prostate carcinoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 697a.
 35. **Berr W, Gregurich M, Dakhil S, et al.** Phase II randomised trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic, hormone-refractory, metastatic carcinoma of the prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 696a.
 36. **Petrylak D, Shelton G, Englund-Owen C, et al.** Response and preliminary survival results of a phase II study of docetaxel and estramustine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 1312a.
 37. **Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al.** Phase II study of docetaxel, estramustine and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001; 19:2509-2516.
 38. **Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al.** Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94:1457-1465.
 39. **Weitzman AL, Shelton G, Zeuch N, et al.** Dexamethasone does not significantly contribute to the response rate of docetaxel and estramustine in androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:834-837.
 40. **Higano CS, Ellis W, Russel K, et al.** Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996; 48:600-604.
 41. **Beer TM, Garzotto M, Henner WD, et al.** Intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:968-970.
 42. **Gulley JL, Dahut WL.** Novel approaches to treating the asymptomatic hormone-refractory prostate cancer patients. *Urology* 2003; 62 (suppl 6B):147-154.
 43. **Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al.** Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:2451-2453.
 44. **Mundy GR.** Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev* 2002; 2:584-593.
 45. **Saad F, Schulman CC.** Role of bisphosphonates in prostate cancer.

- Eur Urol 2004; 45:26-34.
46. **Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-1468.
 47. **Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al.** Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4277-4284.
 48. **Ernst DS, Tannock IF, Winkquist EW, et al.** Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003; 21:3333-3342.
 49. **Morris MJ, Scher HI.** Clinical approaches to osseous metastases in prostate cancer. *The Oncologist* 2003; 8:161-173.
 50. **Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al.** Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001; 357:336-341.
 51. **Small EJ, Reese DM, Um B, et al.** Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5:1738-1744.
 52. **Celluzzi C, Mayordomo J, Storkaus W, et al.** Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific CTL-mediated protective tumor immunity. *J Exp Med* 1996; 183:283-287.
 53. **Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al.** Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000; 23:3894-3903.
 54. **Small EJ, Rini B, Higano C, et al.** A randomized, placebo-controlled phase III trial of APC8015 in patients with androgen-independent prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 1534a.
 55. **Klasa RJ, Gillum AM, Klem RE, et al.** Oblimersen bcl-2 antisense: facilitating apoptosis in anticancer treatment. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 2002; 12:193-213.
 56. **Chi KN, Murray RN, Gleave ME, et al.** A phase II study of oblimersen disodium and docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 1580a.
 57. **Small EJ, Meyer M, Marshall ME, et al.** Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results for a randomised phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000; 18:1440-1450.
 58. **Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, et al.** Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of Intergroup 0159, Cancer and Leukemia Group B 9480. *J Clin Oncol* 2002; 20:3369-3375.
 59. **Nemeth JA, Yousif R, Herzog M, et al.** Matrix metalloproteinase activity, bone matrix turnover, and tumor cell proliferation in prostate cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:17-25.
 60. **Ahmann FR, Saad F, Mercier R, et al.** Interim results of a phase III study of the matrix metalloprotease inhibitor Prinomastat in patients having metastatic, hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 692a.
 61. **Lassiter LK, Carducci MA.** Endothelial receptor antagonists in the treatment of prostate cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:678-688.
 62. **Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al.** Effect of endothelin-A receptor block with Atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:679-689.
 63. **Figg WD, Dahut W, Duray P, et al.** A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1888-1893.
 64. **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; 22:2532-2539.
 65. **Salimichokami M.** Combining angiogenesis inhibitors with cytotoxic chemotherapy enhances PSA response in hormone refractory prostate cancer, a randomised study of weekly docetaxel alone or in combination with thalidomide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 1725a.
 66. **Picus J, Halabi S, Rini B, et al.** The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer: initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 1578a.
 67. **Miller K, Raabe N, Trachtenberg J, et al.** ZD1839, an epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor is well tolerated in combination with mitoxantrone and prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5): 3270a.
 68. **Soulié P, Trump D, Wilding G, et al.** ZD1839, an epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor in combination with docetaxel and estramustine in patients with hormone refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5): 3280a.
 69. **Morris MJ, Reuter VE, Kelly WK, et al.** HER-2 profiling and targeting in prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94:980-986.
 70. **Small EJ, Bok R, Reese DM, et al.** Docetaxel, estramustine, plus trastuzumab in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 4 (suppl 15):71-76.
 71. **Campbell MJ, Koeffler HP.** Toward therapeutic intervention of cancer by vitamin D compounds. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:182-185.
 72. **Joly F, Tannock IF.** Chemotherapy for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1582-1584.
 73. **Chang SS, Benson MC,**

Campbell SC, et al. Society of Urologic Oncology position statement: redefining the management of hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103:11-21.

74. **Dagher R, Li N, Abraham S,**

et al. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8147-8151.

75. **Shulman MJ, Benaim EA.** The

natural history of androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2004; 172:141-145.

76. **Diaz M, Patterson SG.** Management of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Control*. 2004; 11:364-373.