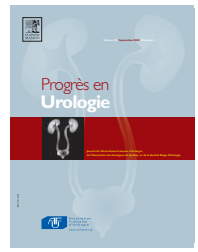
Progrès en Urologie (2008), Suppl. 7, S365-S375

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com



GESTION DES MÉTASTASES DU CANCER DE LA PROSTATE

Chimiothérapies du cancer de prostate métastatique hormonoréfractaire ou hormonorésistant

Chemotherapy of hormonorefractory and hormonoresistant metastatic prostate cancer

M.-O. Timsit[1,2,*], T. Lebret[3], A. Méjean[1,2]

[1]*Service d'Urologie, Université Paris Descartes*
[2]*Service d'Urologie, Assistance Publique — Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker*
[3]*Service d'Urologie, Hôpital Foch, Faculté de médecine Paris-Île-de-France-Ouest, UVSQ*

MOTS CLÉS
Chimiothérapie ;
Thérapie ciblée ;
Antiangiogéniques ;
Docetaxel ;
Cancer de prostate ;
Cancer de prostate hormono-résistant

Résumé
Depuis 2004 et les premières études montrant des résultats significatifs en terme de survie globale grâce au docétaxel, le traitement de l'adénocarcinome prostatique en échappement hormonal (HRPC) a fait l'objet de nombreux essais de phase II et III. En l'absence d'amélioration de la survie, les manipulations hormonales (retrait d'anti-androgène, di-ethylstilbesterol, dexaméthasone) sont à réserver aux patients avec *rising-PSA* sans métastase clinique ni radiologique. En première ligne, le traitement de référence est le docétaxel à la dose de 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines en association avec la prednisone (5 mg × 2/j). Les chimiothérapies de seconde ligne (mitoxantrone, ixabepilone, retraitement par docétaxel, vinorelbine, doxorubicine…) n'ont montré que de modestes résultats sur la survie sans progression sans résultat sur la survie globale. L'interruption prématurée de l'essai de phase III du Satraplatin n'a pas permis de conclure sur l'utilité de ce sel de platine.
Les thérapies ciblées anti-angiogéniques ont montré des résultats encourageants en cas de métastases avérées dans des essais de phase II, mais soulignent la nécessité de mieux définir les patients répondeurs grâce à des marqueurs spécifiques (surexpression mTOR ou EGFR, etc.) et de développer d'autres marqueurs d'efficacité que le PSA. Le bevacizumab fait l'objet d'un essai de phase III en association avec le docétaxel avec un objectif de survie globale. Dans un essai de phase III, le vaccin Provenge a montré un gain de quelques mois de survie globale, tout comme le DN 101 (Calcitriol). L'utilisation d'oligonucléotides antisens fait l'objet d'un essai de phase II de l'EORTC. Enfin, la question du moment de l'introduction de la chimiothérapie reste ouverte : le traitement de l'adénocarcinome prostatique en échappement hormonal commence-t-il avant le stade de l'hormonorésistance ? Telle est la question à laquelle le GETUG 15 tentera de répondre prochainement.
© 2008. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : marc-olivier.timsit@nck.aphp.fr (M.-O. Timsit).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Chemotherapy;
Targeted therapy;
Anti-angigenic;
Docetaxel;
Prostate carcinoma;
Hormon refractory prostate cancer

Summary
Since 2004 and the first improvement in overall survival in hormone refractory prostate cancer patients (HRPC) brought about by docetaxel, numerous phase II and III studies have been initiated. Considering the lack of efficacy in terms of overall survival, hormonal manipulations such as anti-androgen withdrawal, di-ethylstilbesterol or dexamethason are only indicated in "rising PSA" patients without clinical or radiological evidence of metastases. As first line treatment, the optimal chemotherapy regimen is docetaxel (75mg/m^2 every 3 weeks) in association with prednisone (5mg twice daily). Second line chemotherapies (mitoxantron, ixabepilon, docetaxel as a re-treatment, vinorelbin, doxorubicin…) provide modest results only in terms of progression-free survival. A phase III study of Straplatin has been prematurely interrupted.
Targeted anti-angiogenic therapies have shown encouraging results in patients with metastatic localizations, and underline the need to identify target patients early through cellular markers (mTOR or EGFR overexpression) as well as the uselessness of PSA dosage to monitor efficacy. An ongoing phase III study is evaluating bevacizumab in association with docetaxel to improve overall survival. Both the Provenge vaccine and DN 101 (calcitriol) showed a survival gain of a few months in phase III studies. An ongoing EORTC phase II trial is evaluating antisense oligonucleotids in HRPC. Early introduction of docetaxel raises the issue of when to start chemotherapy as it may be relevant to initiate this treatment before the onset of hormone independence. GETUG 15 trial will try to answer this question.
© 2008. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

À la différence du cancer de prostate androgèno-indépendant qui peut encore être traité par des manipulations de traitement hormonal comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, lorsque ce cancer devient hormonoréfractaire (HRPC ou hormono résistant), une étape supplémentaire est franchie, et les chimiothérapies doivent être discutées [1-4]. Il s'agit souvent d'un patient âgé avec de nombreuse comorbidité ce qui rend souvent l'accès à ces chimiothérapies assez délicat. Il faut toujours avoir à l'esprit qu'elles sont données dans un but essentiellement palliatif et la qualité de vie du patient ne doit pas être negligée.

Alors qu'il y a encore quelques années, il n'existait aucune chimiothérapie permettant d'améliorer la survie de ces patients au stade HRPC, le traitement de référence était l'association mitoxantrone et prednisone permettant une diminution des douleurs et une amélioration significative de la qualité de vie [5]. En 1983, Yagoda dans une analyse rétrospective reprenant les essais de la littérature, avait conclu à un taux de réponse objective extrêmement faible de 6,5 % pour plus de 3000 patients traités dans les différentes études [6]. Suite aux travaux de Tannock, l'association mitoxantrone et prednisone a été ensuit pendant des années la référence avec cependant des résultats très modeste en terme de survie [7].

En octobre 2004, les résultats des essais contrôlés des groupes TAX327 et SWOG 99-16 incluant respectivement 1006 et 770 patients modifièrent profondément la prise en charge des patients en montrant une amélioration de la survie des patients sous docétaxel (Taxotere®, Aventis), en association avec respectivement de la prednisone et de l'estramustine (Estracyt®, Pfizer) [8, 9]. Au prix d'une toxicité conséquente, le docétaxel permettait un gain médian de survie modeste, de respectivement 2,4 et 1,9 mois dans les deux études.

Évaluation du risque de progression des patients HRPC

Deux études ont tenté d'étudier en détail les facteurs de risque de progression des patients HRPC et de proposer des nomogrammes adéquats sans faire de distinction entre les patients traités ou non par docétaxel : il s'agit des études de Smaletz et collaborateurs du groupe du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* [10] et de Halabi et al. du CALGB *cooperative study group* [11]. Dans cette dernière, plus de 1100 patients de 6 essais différents étaient inclus dans la méta-analyse, permettant de définir 4 niveaux de risques différents, avec des survies moyennes de respectivement 7,5, 13,4, 18,9 et 27,2 mois.

Comme souvent, les variables, permettant de définir ces groupes à risque, étaient liées au terrain (*performance status*, altération de l'état général, anémie), aux caractéristiques tumorales (score de Gleason, sites métastatiques) et aux critères biologiques (valeur du PSA, des phosphatases alcalines et des LDH). (Figs. 1 et 2)

Ces études ont précédé de peu « l'avènement » de la notion de vélocité du PSA ce qui explique son absence dans les nomogrammes proposés. Il est vrai que le temps de doublement du PSA a surtout été évalué chez des patients non castrés ; néanmoins, dès 2004, une étude rétrospective a montré qu'un temps de doublement du PSA inférieur à 10 mois était associé à un meilleur pronostic chez les patients HRPC avec une survie médiane de 89,1 mois [12]. Une étude multicentrique américaine a permis de confirmer cette notion en 2005 en analysant les données du groupe contrôle d'un essai prospectif abandonné concernant l'acide zolédronique [13]. Les 201 patients concernés présentaient une élévation du PSA malgré la castration, sans métastase osseuse clinique ni radiologique ; en analyse uni et multivariée (modèle de Cox), la valeur de PSA > 10 et la vélocité du PSA étaient significativement associés à une diminution du délai de survenue des métastases osseuses et une diminution significative de la survie globale.

Évaluation du résultat des chimiothérapies

L'évaluation des résultats d'une chimiothérapie palliative est toujours délicate. Pour le cancer de prostate, évaluer la

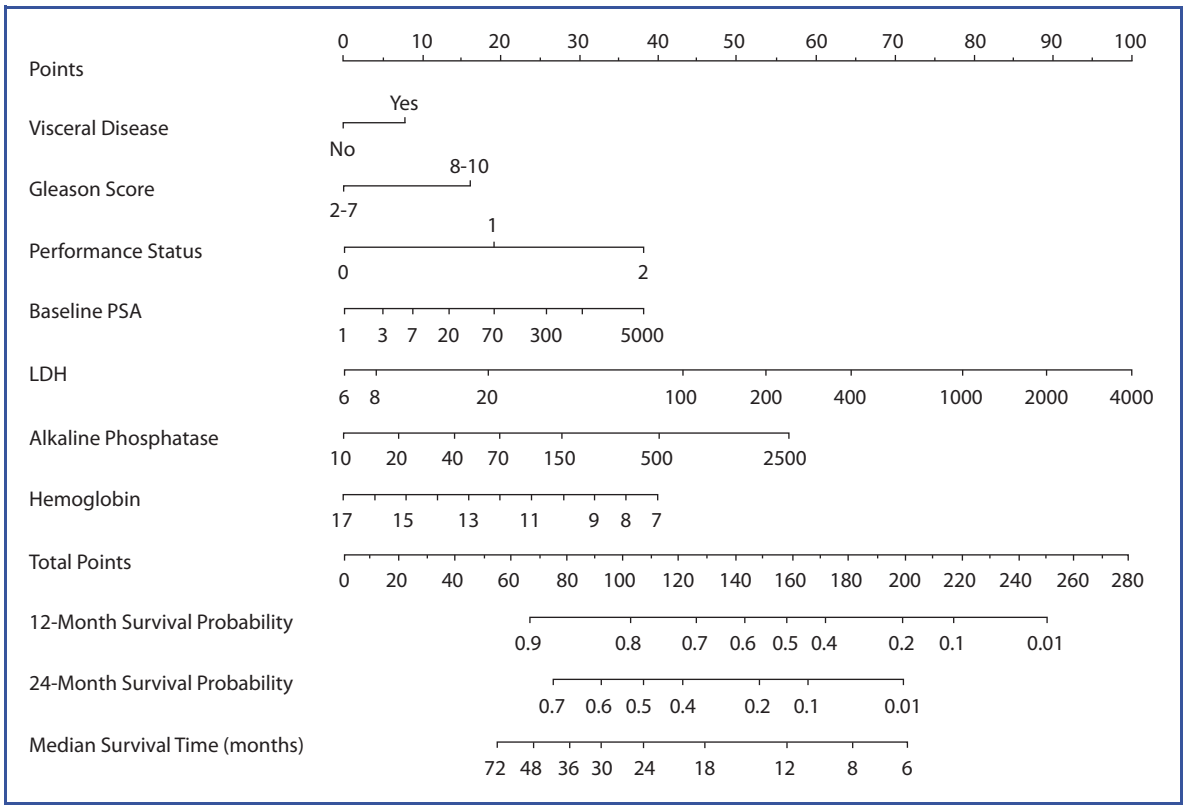


Figure 1. Nomogramme de Halabi et al. [7].
Permet d'obtenir la probabilité de survie à 12 et 24 mois en fonction des valeurs pronostiques suivantes : statut métastatique, score de Gleason, Indice de Performance, taux de PSA, de LDH, de Phosphatases alcalines et d'hémoglobine.
Utilisation du Nomogramme.
Pour chaque variable pronostique (axe horizontal), il suffit de tracer un trait vertical et de noter la valeur de l'abscisse à l'intersection sur l'axe intitulé « points ».
Une fois que toutes les variables ont été évaluées, faire la somme des points puis tracer un trait vertical croisant la valeur totale obtenue sur l'axe des abscisses. Ainsi, ce nouvel axe vertical donne les probabilités de survie à 12 et 24 mois au niveau de l'intersection avec les deux axes inférieurs.

réponse objective sur des critères mesurant la régression des masses tumorales est très imprécise car l'imagerie (la scintigraphie osseuse essentiellement) est souvent en retard ou peu précise et les métastases viscérales sont rares. L'utilisation du PSA apporte donc un élément objectif de mesures de ces masses mais le taux de ce marqueur varie en fonction de la nature histologique et surtout de l'évolution de celle-ci dans le temps. De fait, son utilisation comme critère d'évaluation d'un traitement pour les patients HRPC introduit un biais non négligeable. Ces patients ont déjà eu plusieurs mois ou plusieurs années de traitement hormonal et ont donc sélectionné des clones de cellules peu différenciées, tumoralement active mais ne sécrétant que très peu de PSA. Néanmoins, il est classique de se référer aux travaux de Smith et collaborateurs pour donner comme critère d'efficacité d'un traitement du cancer de prostate la décroissance du taux de PSA d'au moins 50 %. En effet ils ont montré qu'à partir de ce seuil une corrélation avec l'augmentation de survie était établie [14]. Ce critère est généralement le plus utilisé en lui associant un deuxième dosage du PSA un mois plus tard pour confirmer la décroissance [15]. Néanmoins, il reste débattu pour deux raisons. La première est qu'il ne tient pas compte de la qualité de vie des patients ce qui à ce stade de la maladie est primordial ce d'autant que les progrès thérapeutiques se mesurent uniquement sur des gains de quelques semaines. Le deuxième est basé sur la dissociation des résultats en termes de taux de PSA et de survie globale. En effet, les derniers résultats communiqués à l'ASCO et à l'EAU sur les inhibiteurs de l'endothéline montrent des gains de survie significatifs sans décroissance parallèle du PSA.

C'est pour toutes ces raisons que dernièrement, le groupe de travail des essais cliniques sur le cancer de prostate (PCWG2) a émis des recommandations pour intégrer en plus du PSA et de l'imagerie (critère RECIST) des critères cliniques en particuliers sur l'évaluation de la douleur qui conditionne directement la qualité de vie du patient [16]. Ce groupe de travail a insisté pour rappeler que l'évaluation d'un traitement doit être basée sur les mécanismes d'action de la drogue : le contrôle, la régression ou l'élimination de la lésion traitée pour les drogues cytotoxiques et la prévention, le ralentissement de l'évolution ou la stabilisation pour les drogues non cytotoxiques. Pour ces dernières, le PSA par exemple peut éventuellement continuer d'augmenter sans que l'on parle d'échec. En parallèle, il est souhaitable que le patient puisse dissocier l'évolution de sa maladie avec celle du PSA, outre l'aspect psychologique, cela permet une meilleure adhésion au traitement proposé.

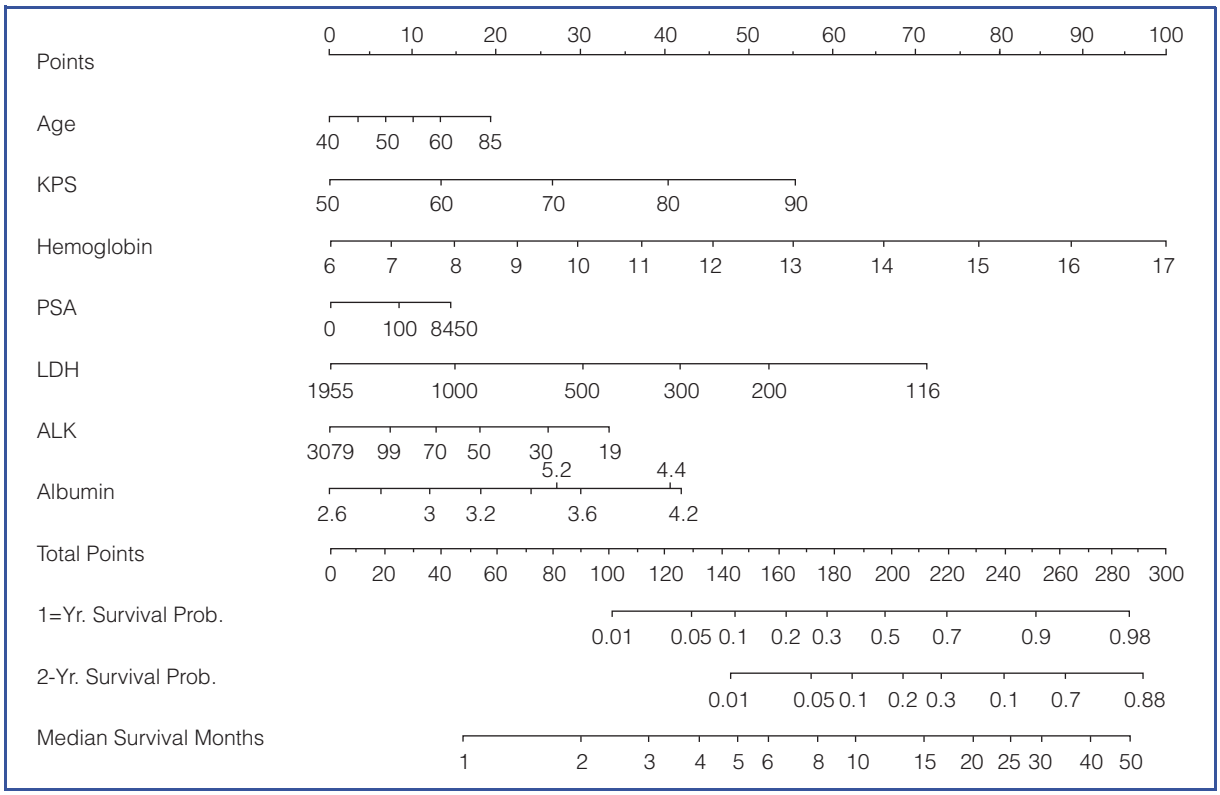


Figure 2. Nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
En plus des survies à 12 et 24 mois, ce nomogramme évalue la survie médiane en fonction des mêmes facteurs pronostiques que le nomogramme de Halabi (en tenant compte en plus de l'âge et de l'albuminémie).
L'utilisation de ce nomogramme se fait de la même façon.

Il faut donc être vigilant et critique pour interpréter les résultats des études souvent présentées avec l'enthousiasme d'investigateurs en relation étroite avec l'industrie pharmaceutique.

Les taxanes : docetaxel en traitement de première ligne

Le cancer de la prostate reste une maladie relativement chimiorésistante, néanmoins ces dernières années des résultats encourageant commencent à apparaître. Le principal progrès est venu des taxanes et en particulier du docetaxel.

Mécanismes d'action

Dérivée de l'if (*yew tree*), le paclitaxel (Taxol®) et le docetaxel (Taxotere®) sont 2 taxanes qui ont été étudiés dans le cancer de prostate. Ils agissent sur les microtubules cellulaires en les stabilisant. En plus de leurs nombreuses fonctions dans la physiologie de la cellule, ces microtubules ont une importance cruciale dans les modifications du cytosquelette lors de la mitose ; ainsi, ils sont une cible de choix des thérapies cytotoxiques. Formés par polymérisation de monomères de tubuline en structures linéaires, l'assemblage et le désassemblage de ces structures linéaires sont le principe moléculaire de base de fonctionnement des microtubules.

Contrairement aux alcaloïdes qui se lient aux tubulines libres pour empêcher leur polymérisation, les taxanes se lient aux β-tubulines déjà incorporées dans les microtubules, empêchant ainsi leur désassemblage [17]. Ils bloquent la cellule en phase G2/M et conduisent la cellule vers l'apoptose [18].

En marge de cette stabilisation des microtubules, les taxanes peuvent précipiter la cellule vers l'apoptose par au moins trois mécanismes :

- inactivation de Bcl-2 par phosphorylation [19, 20] or il a été démontré que les cellules du cancer HRPC surexpriment Bcl-2 [21, 22] ;
- activation des cascades de kinases JNK et Raf-1 ;
- voie des caspases.

Principales études et résultats

Comme nous l'écrivions en introduction, l'année 2004 marqua un tournant dans le traitement de l'HRPC puisque deux grands essais contrôlés de phase III [6, 7], publiés dans le même volume du *New England Journal of Medicine*, montrèrent pour la première fois un gain de survie pour les patients traités par chimiothérapie (docétaxel). Les résultats de ces études sont résumés dans le Tableau 1.

L'essai TAX 327 impliquant 1006 patients HRPC comparait non seulement le docétaxel et la mitoxantrone, en association avec la prednisone, mais encore deux schémas thérapeutiques différents d'administration du docétaxel : 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines ou 30 mg/m^2 par semaine,

Tableau 1. Comparaison des résultats des études SWOG 99-16 et TAX 327 [4, 5].

	SWOG 99-16		TAX 327	
Bras	Docetaxel + Estramustine	Mitoxantrone + Prednisone	Docetaxel q3wk + Prednisone	Mitoxantrone + Prednisone
N patients	338	336	332	335
Âge médian (années)	70	70	68	68
PSA médian (ng/ml)	84	90	114	123
Survie médiane (mois)	17,5	15,6	18,9	16,5
% de réponse PSA (diminution > 50 %)	50	27	45	32
Arrêts de traitement à cause des effets secondaires n (%)	54 (16 %)	32 (10 %)	37 (11 %)	34 (10 %)
Décès lié au traitement n (%)	8 (2,4 %)	5 (1,5 %)	1 (0,3 %)	3 (1 %)

5 semaines sur 6. La durée de traitement était de 30 semaines et l'objectif principal était la survie globale.

Seul le bras docétaxel toutes les 3 semaines (q3wk) a montré une différence significative en termes de survie globale avec le bras mitoxantrone comme exposé dans le Tableau 1. Le traitement par docétaxel q3wk a permis également une amélioration significative du contrôle de la douleur, de la qualité de vie, et, plus accessoirement, du taux de PSA alors que la toxicité était comparable avec celle du bras mitoxantrone. Ces données ont été confirmées dans une mise à jour présentée à l'ASCO prostate 2007 et publiée quelques mois plus tard [21] incluant les données de 310 décès survenus au sein de la cohorte originelle.

Dans l'essai SWOG 99-16, la dose de docétaxel était de 60 mg/m^2 toutes les 3 semaines, et jusqu'à 70 mg/m^2 en l'absence de toxicité de grade > 3 après le premier cycle. Le traitement était poursuivi jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie ou d'effets indésirables sévères, avec un maximum de 12 cycles de docétaxel. Le docétaxel était donné en association avec l'estramustine, associant elle-même un dérivé œstrogénique avec de la moutarde d'azote. L'effet escompté était une potentialisation de l'effet du docétaxel puisque l'estramustine agit par désorganisation des microtubules, créant ainsi, *in vitro* et *in vivo*, une action synergique avec les taxanes [23, 24]. Comme dans l'essai TAX 327, l'objectif principal était la survie globale avec une différence significative comparé au bras mitoxantrone. Cependant, aucun bénéfice n'a été montré en termes de douleurs. Dans l'étude SWOG 99-16, de nombreux effets secondaires cardiovasculaires et thrombo-emboliques ont été rapportés, probablement en rapport avec l'effet œstrogène-like de l'estramustine donnée en association qui par ailleurs n'a pas montré une efficacité probante.

Ainsi, l'avantage en terme de survie globale et l'absence de majoration de la toxicité du traitement rapportés dans l'étude TAX 327, ont conduit à proposer le docétaxel (75 mg/m^2 toutes les 3 semaines) en association avec la prednisone (5 mg × 2/j) comme traitement de référence de première ligne du cancer de prostate métastatique en échappement hormonal [25].

Néanmoins que se soit pour le TAX 327 ou le SWOG-16 et même si la survie globale et la qualité de vie des patients ont été améliorées, il faut rappeler que tous les patients ne répondent pas à ces drogues et que le gain de survie reste modeste. Ce gain s'accompagne par ailleurs d'une toxicité non négligeable qui rend le maniement des taxanes délicat voire contre indiqué chez des patients avec des comorbidités importantes. Enfin, ni le moment pour débuter cette chimiothérapie, ni la durée du traitement ne sont actuellement définis même si le docétaxel s'est imposé comme le traitement de référence de première intention du cancer de prostate après l'échec des manipulations hormonales définissant le HRPC.

Effets secondaires du docetaxel et leur prise en charge

Dans le traitement de l'HRPC, le docétaxel se prescrit donc à la dose de 75 mg/m^2 toutes les 3 semaines, en une perfusion IV d'une heure environ ; les études précédemment citées ont conduit à l'obtention de l'AMM en association à une prise continue de prednisone à la dose de 5 mg × 2/j.

Les principales contre-indications au docétaxel sont l'allergie, la neutropénie < 1 500 leucocytes/mm^3 et l'insuffisance hépato-cellulaire en raison de la toxicité hématologique propre aux taxanes.

Ainsi, l'effet secondaire le plus contraignant du docétaxel est la neutropénie, avec un taux de 32 % de neutropénie de grade 3 à 4 pour une administration de 75 mg. En fait, près de 41 % des patients présentent une neutropénie au cours de leur traitement, mais, à la dose de 75 mg/m^2, le taux de neutropénie fébrile reste inférieur à 3 %.

La surveillance des patients impose donc la réalisation de numérations-formules sanguines et plaquettaires ; l'administration de docétaxel doit être reportée si les leucocytes sont inférieurs à 1 500/mm^3 et le taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm^3.

En cas de survenue d'un épisode de neutropénie fébrile ou d'une neutropénie grade 4 durant plus de 7 jours, une diminution de 25 % de la dose est recommandée pour l'injection suivante.

Les réactions sévères d'hypersensibilité avec rash, bronchospasme, hypotension voire choc anaphylactique restent exceptionnelles (0,6 %) et surviennent au décours des deux premières administrations ; elles imposent alors l'arrêt

définitif du traitement, contrairement aux réactions cutanées mineures (environ 8 %) qui peuvent survenir de façon transitoire quelques minutes après le début de la perfusion de docétaxel.

La rétention hydro-sodée est un effet secondaire classique du docétaxel et atteint près de 25 % des patients HRPC traités ; elle est réversible à l'arrêt du traitement et accessible aux traitements usuels (restriction hydrique, diurétiques).

La survenue d'une neuropathie sensitive modérée (dysesthésie, paresthésies) survient dans environ 30 % des cas, et peut atteindre les fibres motrices dans 7 % des cas. En cas de symptômes sévères, la diminution des doses (60 mg/m^2) est la règle.

Enfin, d'autres effets secondaires peu spécifiques surviennent à des fréquences variables au cours du traitement par docétaxel de l'HRPC : alopécie (65 %), nausées (41 %), diarrhées (31 %), dystrophie unguéale (25 %), stomatites (20 %), vomissements (17 %), anorexie (16 %), myalgies (15 %), désquamation (6 %), etc.

Mécanismes de résistance aux taxanes

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la résistance primaire ou secondaire du cancer de prostate au docétaxel.

En premier lieu, les taxanes sont sensibles aux mécanismes cellulaires de résistance médiés par la famille des transporteurs ABC puisqu'il s'agit de protéines de transport ubiquitaires, impliquées dans la *multidrug* résistance [26].

D'autres mécanismes de résistance sont plus spécifiques ; ainsi, il existe au moins 8 sous types de β tubulines avec une affinité différente pour les taxanes. Il a été montré qu'une prédominance des isotypes 3 entraîne une diminution de l'effet stabilisateur des taxanes sur les microtubules [27] ; ainsi, l'expression différentielle des isotypes de tubulines pourrait être un deuxième mécanisme de résistance aux taxanes.

Enfin, plusieurs hypothèses concernant des mutations de p53 et de bcl-2 ou l'expression de protéines de fusion de la famille TMPRSS2/ETS pourraient expliquer la résistance aux taxanes des cellules d'adénocarcinome prostatique [28-30].

Les taxanes : docetaxel en traitement de première ligne

Les autres chimiothérapies qui auparavant étaient utilisées sont maintenant discutées plutôt en deuxième ligne ou chez les patients qui ne peuvent recevoir les taxanes. La vinblastine, l'etoposide et le vinorelbine sont les principales drogues potentiellement utilisables seules ou en association en particulier avec l'estramustine [23, 31-33].

Stratégies de seconde ligne

Retraitement par mitoxantrone/prednisone

Proposée par certains, cette stratégie semble apporter une amélioration des symptômes et une diminution du taux de PSA. Dans une étude récente, les auteurs ont voulu étudier l'efficacité des taxanes avant ou après un traitement par mitoxantrone [34]. Si l'objectif principal était de montrer un intérêt du traitement par taxanes après une chimiothérapie par mitoxantrone, cette étude a le mérite de montrer un bénéfice modéré du mitoxantrone après traitement par taxanes. Néanmoins, les durées de survie sans progression sont médiocres, et il n'y a aucun avantage en termes de survie globale.

Ixabepilone

L'ixabepilone est un analogue semi-synthétique de l'épothilone B, appartenant à une nouvelle classe d'agents agissant également par stabilisation des microtubules. En 2005, l'équipe du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* avait démontré l'activité antitumorale (diminution significative du taux de PSA) de l'ixabepilone dans le cancer de prostate en échappement hormonal [35]. Il s'agissait d'un essai de phase II chez près de 100 patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, c'est à dire dans une situation comparable à une première ligne thérapeutique : une diminution du PSA a été observée chez 48 % des patients du groupe ixabepilone et 69 % des patients du groupe ixabepilone + estramustine avec un délai avant progression de respectivement 4,4 et 5,2 mois.

Malheureusement, en seconde ligne, l'effet obtenu par l'ixabepilone est modeste et comparable à celui obtenu par une deuxième ligne de mitoxantrone [36] : la diminution du PSA des groupes ixabepilone et mitoxantrone était de respectivement 17 % et 20 % et la survie médiane de 12 et 13 mois.

L'étude rétrospective de patients ayant reçu de l'ixabepilone en première ligne, puis du docétaxel en seconde ligne, soulève d'ailleurs le problème des résistances croisées entre ces deux classes thérapeutiques [37]. Enfin, l'épothilone D, dont les résultats in vitro étaient prometteurs, a montré dans une étude de phase II une efficacité aussi mitigée avec des effets secondaires considérables [38].

Retraitement par docétaxel (continu ou intermittent)

La réintroduction du docétaxel chez des patients ayant déjà reçu ce traitement en première ligne avait été présentée de façon rétrospective par une équipe française lors de l'ASCO prostate 2007 [39], avec un taux de réponse (diminution du PSA) variant selon les centres entre 42 et 81 %. Il s'agissait bien sûr de patients qui étaient répondeurs lors de la première ligne thérapeutique et qui n'avaient présenté que peu d'effets secondaires.

En seconde ligne, le docétaxel peut aussi être associé au carboplatine (essai de phase II) avec un taux de réponse rapporté de 18 %, pendant une durée moyenne de 5,7 mois [40].

Vinorelbine, vinblastine, doxorubicine

Ces dix dernières années, plusieurs études de phase II ont montré une efficacité relative de ces traitements en seconde ligne, seuls ou en association [41-43]. La neurotoxicité reste modérée mais l'efficacité est toute relative, avec un diminution transitoire du taux de PSA pendant quelques semaines seulement. Encore une fois, aucun avantage sur la survie, la qualité de vie ou la douleur n'a été démontré.

Satraplatin

Le satraplatin est un sel de platine utilisé per os, dont la myélotoxicité est réversible à l'arrêt du traitement. L'étude de phase III EORTC comparant l'efficacité du satraplatin + prednisone vs prednisone seule ayant été interrompue par décision du laboratoire (Bristol Myers Squibb), seuls les résultats intermédiaires sont connus [44]. Alors que la toxicité était faible (principalement neutropénie, thrombopénie et troubles digestifs), le satraplatin semblait montrer une efficacité en terme de diminution du PSA et de survie sans progression (5,2 mois vs 2,5 mois pour le groupe prednisone seule). Néanmoins, seuls 50 patients avaient été randomisés (pour 380 prévus initialement) et il s'agissait de patients en échappement hormonal mais en première ligne de chimiothérapie.

Entre temps, le docétaxel était devenu le traitement de référence de première ligne ; ainsi, l'étude SPARC (*Satraplatin and Prednisone Against Refractory prostate Cancer*) a été conçue pour évaluer en phase III l'efficacité du satraplatin en seconde ligne, incluant 950 patients en deux bras (prednisone seule ou en association avec le satraplatin). Les résultats finaux très encourageants ont été présentés à l'ASCO 2007 : médiane de survie sans progression de 15,3 mois dans le groupe satraplatin vs 5,6 dans le groupe prednisone seule, et pour la douleur, une médiane de survie sans progression douloureuse de respectivement 66,1 et 22,3 mois. Les effets secondaires restaient modérés, avec un taux de neutropénie fébrile de 0,6 % seulement.

Toutefois, nous attendons toujours la publication de ces résultats.

Thérapies ciblées

Manipulations de l'axe du récepteur aux androgènes

L'effet obtenu par les manipulations hormonales (retrait des anti-androgènes, …) sur le taux de PSA montre que le récepteur aux androgènes (AR) reste actif au sein des cellules tumorales, ou du moins de certains contingents. Il existerait ainsi une synthèse de novo d'androgènes dans le HRPC dont l'inhibition pourrait être une option thérapeutique. Ainsi, plusieurs essais de phase I et II ont été développés pour tester de nouvelles molécules agissant au niveau de l'interaction ligand/récepteur, de l'expression de l'AR et de sa stabilité moléculaire, de son niveau transcriptionnel ou encore des voies de signalisation cellulaires liées à ce récepteur [45-48].

Les principales pistes explorées sont résumées dans le Tableau 2.

Anti-angiogéniques

Bevacizumab (Avastin®)

Cet anticorps humanisé monoclonal anti VEGF est déjà utilisé en première ligne et en association dans le cancer rénal métastatique ; son utilisation dans le cancer de prostate est rendue légitime par plusieurs études ayant démontré la présence importante de VEGF dans les cancers de prostate métastatiques, avec un niveau d'expression corrélé à la progression de la maladie [49].

Dans une étude de phase II, l'association de bevacizumab et de docétaxel a montré 55 % de réponse sur le taux de PSA au sein d'une cohorte de 20 patients traités en seconde ligne, confirmant ainsi les résultats d'une précédente étude qui retrouvait une diminution du PSA chez 65 % des patients (en association avec de l'estramustine et du docétaxel) [50]. Enfin, un essai de phase III a été ouvert en Avril 2005, comparant le bevacizumab versus placebo en association avec le traitement de référence (docétaxel toutes les 3 semaines + prednisone) avec un objectif primaire de survie globale.

Inhibiteurs de mTOR

La protéine mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activation aboutit, via une cascade de phosphorylation, à la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à S. Comme souvent en recherche, la découverte de cette voie a eu lieu après celle de son inhibiteur ; ainsi, la rapamycine (Siroli-

Tableau 2. Thérapies ciblées sur l'axe du récepteur aux androgènes (AR).

Niveau d'action	Molécules	Mécanisme	Essais
Interaction ligand/ récepteur	Acétate d'abiratérone	Inhibition spécifique de la 17α hydroxylase donc de la synthèse des androgènes	Phase I par l'équipe du Royal Marsden ; plusieurs centres impliqués dans des phases II [37]
Stabilité du récepteur AR	Ansamycine (17-AAG	Inhibition de protéines chaperones (HSP90) qui participent à la stabilisation conformationnelle du récepteur	Essais chez l'animal puis essai de phase I en monothérapie ou en association aux taxanes [38]
Transcription du récepteur AR	Inhibiteurs HDAC (histones désacetylases) dont l'acide hydroxamique, dérivé de l'acide valproique (Depakine®)	Altération de la structure du nucléosome et inhibition de la transcription du gène du récepteur AR	Plusieurs études avec des résultats prometteurs sur des lignées cellulaires [39] in vitro et in vivo, essais de phase I sur diverses tumeurs solides et actuellement, ouverture d'études de phase II multicentriques [40]

mus®) est un macrolide développé initialement dans une perspective d'antibiothérapie à partir d'une bactérie tellurique de l'île de Pâques (*Streptomyces Hygroscopicus*). Ce n'est que bien plus tard que les inhibiteurs de mTOR ont montré leur efficacité immunosuppressive et antitumorale.

L'utilisation des inhibiteurs de mTOR dans le traitement du cancer de prostate repose sur plusieurs observations montrant les interactions entre la voie mTOR et l'acquisition de l'hormonorésistance. Ainsi, Cinar et al. ont montré le rôle de mTOR dans la régulation post transcritpionnelle du récepteur aux androgènes [51]. De même, d'autres auteurs ont montré l'existence de mutations du gène suppresseur de tumeur PTEN dans des lignées de cancer de prostate, entraînant une surexpression de mTOR responsable de la prolifération tumorale [52, 53]. Ainsi, des essais de phase II sont actuellement en cours avec l'everolimus (RAD 001, Afinitor®, Novartis) seul ou en association avec le gefitinib (Iressa®, AstraZeneca).

Sorafenib et vatalanib

Il s'agit d'inhibiteurs de multi-kinases, visant principalement les tyrosines kinsases impliquées dans l'expression de facteurs de croissance comme VEGF et PDGF et de leurs récepteurs.

Le Sorafenib (Nexavar®, Bayer) présente en plus l'avantage d'être une forme orale. Un essai de phase II publié récemment et présenté à l'ASCO 2006 avait étudié 22 patients en progression métastatique, et avait montré, sous Sorafenib, une amélioration spectaculaire des métastases osseuses chez deux patients, 13 autres patients ont présenté une progression biologique (PSA) avec une stabilisation des lésions métastatiques [54]. En plus des résultats prometteurs de cette étude sur les sites métastatiques, elle a la particularité de soulever la question de la pertinence de la surveillance du PSA pour ce type de traitement ; les deux patients ayant bénéficié d'une diminution majeure de leurs métastases osseuses ont en effet, dans le même temps, progressé biologiquement.

Lapatinib et gefitinib

Il s'agit d'inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase de la famille HER2/EGFR. Le lapatinib (Tykerb®, GSK) et le gefitinib (Iressa®, AstraZeneca) ont l'avantage d'être des formes orales.

Alors qu'un essai de phase II est en cours avec le lapatinib (GW 572016), le gefitinib a montré des résultas décevants en monothérapie dans un essai de phase II chez des patients en échappement hormonal sans métastase, puisque aucun sujet n'a présenté de réponse biologique [55].

Des réponses médiocres ont été observées en association avec la trastuzumab ou le docétaxel. Il est probable qu'un typage des patients, recherchant les clones tumoraux surexprimant EGFR, pourrait permettre de mieux définir les cohortes pouvant réellement bénéficier de telles thérapies.

Inhibiteurs du récepteur de l'endothéline A : atrasentan et ZD 4054

L'atrasentan (ABT-627, Xinlay™) et le ZD 4054 (Zibotentan® AstraZeneca) sont des inhibiteurs spécifiques du récepteur de l'endothéline A ciblant préférentiellement les cancers prostatiques avec métastases osseuses. En effet, l'endothéline A, exprimée par les cellules tumorales, agit sur les ostéoclastes et favorise la progression métastatique osseuse (*cf* chapitre « Métastase osseuse »).

Un essai de phase III incluant 809 patients HRPC a comparé l'atrasentan versus placebo, avec comme objectif primaire le délai avant progression définit par la survenue de métastases [56]. Aucune différence significative n'a été montrée entre les deux groupes ; cependant, près d'un tiers des patients ont interrompu le traitement dans un délai moyen de 30 jours, rendant très difficile l'interprétation des données. Alors que l'atrasentan était bien toléré, ces arrêts de traitement étaient motivés par la progression du PSA, responsable d'une inquiétude majeure à la fois des praticiens et des patients bien que ce ne soit pas un critère prévu de jugement de l'étude. Depuis, comme nous l'avons vu, il a été montré que la progression du PSA n'était pas forcément un critère d'échec des thérapies ciblées.

Enfin, l'atrasentan est toujours étudié, en association avec le docétaxel chez des patients métastatiques osseux dans le cadre de l'essai du SWOG 04-21.

Le zibotentan fait quant à lui l'objet d'un essai de phase III américain (ENTHUSE M1) ouvert depuis novembre 2007 pour des patients métastatiques osseux, en comparaison avec placebo et avec un objectif primaire de survie globale. Les premiers résultats cliniques ont été rapportés par Nick James. Au total, 312 patients M+ modérément ou peu symptomatiques ont été inclus, zibotentan a été très bien toléré avec très peu d'effets secondaires (rhinite, œdèmes périphériques et céphalées) et surtout il a montré qu'à la plus faible dose (10 mg), il permettait un gain net en terme de survie globale. Trois études phases III sont en cours, avec une participation française on l'espère importante.

Enfin une autre molécule, inhibitrice de l'endothéline est actuellement développée par le laboratoire Astellas : YM 598. Les premiers résultats d'étude clinique devraient être connus prochainement.

Il est possible que d'autres molécules impliquées dans l'inhibition de l'activité ostéoclastique soient testées en association dans le cancer de prostate dans des essais de phase II (denosumab, anticorps anti récepteur du facteur d'activation NfκB).

Immunothérapie

Deux stratégies d'immunothérapie sont actuellement en cours d'évaluation en essai de Phase III dans le cancer de prostate : la première [57] utilise des cellules dentritiques autologues dirigées contre la phosphatase acide prostatique (Sipuleucel-T Provenge®, essai IMPACT, D9902B) alors que la seconde [58] repose sur des cellules allogéniques irradiées de cancer de prostate et génétiquement modifiées pour sécréter du GM-CSF (Prostate GVAX®, essais VITAL-1 et -2).

Le GVAX® a montré une efficacité dans deux essais de phase II, avec une survie globale de 26 et 24,4 mois ; toutefois, les résultats des essais VITAL 1 (GVAX *vs* Docétaxel/Prednisone) pour les patients HRPC asymptomatiques et VITAL 2 (GVAX/docétaxel *vs* Prednisone/docétaxel) pour les patients symptomatiques ne sont pas encore connus.

L'essai de phase III [49] du Provenge® chez 127 patients HRPC asymptomatiques, comparant le vaccin contre placebo, a montré un allongement significatif de la survie médiane (25,9 *vs* 21,4 mois). En revanche, les résultats n'étaient pas significatifs pour l'objectif principal qui était l'allongement du délai avant progression (respectivement 11,7 *vs* 10 semaines) [56].

Récepteur de la vitamine D

Puisque de nombreuses études épidémiologiques ont montré une association entre le cancer de prostate et le déficit en vitamine D, il était légitime de chercher un effet des dérivés de la vitamine D sur la prolifération tumorale [59]. In vitro, la 1-25 OH2 vitamine D3 (calcitriol) a un effet antiprolifératif sur des lignées cellulaires humaines de carcinome prostatique, [52] via plusieurs mécanismes cellulaires (inhibition de la dégradation de p27 et transfert cytoplasmique de Cdk2) [60].

Le DN-101 est une formulation orale de calcitriol, permettant une administration à haute dose sans les effets secondaires du calcitriol (hypercalcémie). Dans une étude de phase III versus placebo, en association avec le docétaxel, dans une cohorte de 250 patients HRPC métastatiques, le DN-101 n'a pas montré de différence significative quant à la réponse biologique (63 % *versus* 52 % pour le bras placebo) [61]. Toutefois, ces résultats montrent une tendance vers une diminution du PSA et un allongement de la survie médiane ; ainsi, un autre essai de phase III (ASCENT 2) est ouvert avec une puissance supérieure et une association des deux bras avec docétaxel et prednisone.

Oligonucléotides antisens

Il s'agit d'une autre stratégie visant le gène anti-apoptotique Bcl-2, dont nous avons vu l'implication dans les mécanismes de résistance aux taxanes Ainsi, l'oblimersen, est un oligonucléotide antisens de 18 bases dirigées contre la séquence codante de l'ARN messager du gène Bcl 2 qui a déjà montré son efficacité dans des modèles tumoraux murins et humains ; l'oblimersen est d'ailleurs l'objet d'un essai de phase III dans le mélanome.

Des résultats encourageants ont été obtenus lors d'un essai de phase II concernant 28 patients HRPC traités par oblimersen en association avec du docétaxel ; une réponse biologique a été observée chez 52 % des patients avec une survie médiane de 19,8 mois, sans aucun événement de toxicité sévère [62].

L'essai de phase II EORTC 30021 est actuellement ouvert, randomisant les patients en deux bras : docétaxel *vs* docétaxel + oblimersen ; les résultats ne sont pas encore connus.

Vers une chimiothérapie plus précoce dans le cancer de prostate métastatique ?

En regardant précisément les cohortes des différents essais que nous avons cités, il apparaît que les patients métastatiques en échappement hormonal représentent un groupe très hétérogène : progression biologique rapide sans métastase identifiée, métastases avérées asymptomatiques ou symptomatiques…

Le docétaxel a montré une amélioration de la survie chez les patients métastatiques symptomatiques ou non, justifiant son utilisation précoce, même en l'absence de symptômes. Par analogie avec d'autres tumeurs solides hormonosensibles (notamment le sein), il est légitime de se demander s'il existe une indication de chimiothérapie plus précoce, c'est-à-dire avant le stade de l'hormonorésistance.

Chimiothérapie dans le cancer de prostate métastatique hormonosensible ?

C'est la question posée par l'étude GETUG/AFU 15, ouverte depuis octobre 2004 et désormais étendue à la Belgique. Il s'agit d'un essai de phase III coordonné par Gwenaëlle GRAVIS et Michel SOULIE mené chez des patients métastatiques, comparant la castration seule (agoniste, blocage complet ou pulpectomie) ou en association avec le docétaxel toutes les 3 semaines, avec un objectif principal de survie globale. En tout 378 patients doivent être inclus. Il s'agit de patients à priori hormono-sensibles puisque l'hormonothérapie ne doit pas avoir été débutée depuis plus de deux mois (les patients ayant subi une hormonothérapie arrêtée depuis plus de 1 an avec la preuve d'absence d'évolution sur le PSA et/ou d'apparition de métastases peuvent être inclus).

Chimiothérapie dans le cancer de prostate en rechute biologique ?

Les nomogrammes et facteurs pronostiques largement étudiés dans le cancer de prostate ont permis de définir un groupe de patients à haut risque métastatique parmi les patients en récidive biologique. Ainsi, lorsque la récidive survient dans les deux ans après le traitement local, avec un score de Gleason ≥ 8 et un temps de doublement du PSA inférieur à 10 mois, le risque de métastase à 5 ans est supérieur à 65 % [63]. Pour ces patients, il peut sembler légitime de proposer une chimiothérapie dès la récidive biologique.

Ainsi, un essai français de phase III coordonné par Stéphane OUDARD et Stéphane CULINE (R-PSA-CP-03) a été activé en décembre 2003, comparant un agoniste de la LHRH seul ou en association avec le docétaxel toutes les 3 semaines (6 cures) chez des patients en rechute biologique à haut risque métastatique. Les 252 patients nécessaires ont été inclus ; il s'agit de patients opérés pN+ ou avec des marges positives, et/ou avec un Gleason ≥ 8 et/ou un temps de doublement du PSA ≤ 6 mois et/ou un délai avant rechute ≤ 1 an, et/ou une vélocité du PSA $> 0{,}75$ ng/ml/an. Les résultats seront connus fin 2009.

Conclusion

L'adénocarcinome prostatique en échappement hormonal pose un réel problème thérapeutique. Si le docétaxel a fait ses preuves comme traitement de première ligne, les résultats en terme de survie globale restent modestes. Une multitude de traitements est disponible en seconde ligne dans le cadre d'essai de phases II et III, mais même les molécules les plus efficaces ne permettent qu'un gain de survie limité, de l'ordre de quelques semaines.

Les résultats encourageants du satraplatin présentés à l'ASCO 2007 ne sont pas encore publiés/confirmés ce jour.

La vaccination antitumorale est une thérapie dont les résultats sont prometteurs, mais les difficultés d'approbation par la FDA nord-américaine soulignent les interrogations liées aux risques de ces traitements.

Les anti-angiogéniques semblent efficaces en cas de métastases avérées, mais il apparaît nécessaire d'améliorer le typage cellulaire pour définir précisément des cibles thérapeutiques et sélectionner précocement les patients ayant une chance de répondre au traitement.

Enfin, la question du moment d'introduction de la chimiothérapie reste ouverte ; ainsi, le traitement de l'adénocarcinome prostatique en échappement hormonal semble devoir commencer avant le stade de l'hormonorésistance.

N'oublions pas qu'il s'agit le plus souvent de patients âgés, fatigués avec des métastases osseuses souvent symptomatiques entraînant des « défaillances » des réserves médullaires. La qualité de vie, rarement placée comme objectif primaire, doit pourtant rester une priorité d'autant plus que les progrès en terme de survie globale restent particulièrement modestes.

Conflits d'intérêt :

T Lebret : activités de conseil pour AstraZeneca, Ipsen pharma et Novartis.

A Méjean : aucun.

Références

[1] Nelson WG, Saad F, Debruyne FMJ, et al. New therapeutic targets and treatments for metastatic prostate cancer. In Prostate cancer, 6th International consultation. Saad Khouty 2006;6:311-44.

[2] Recommandation 2007 de l'AFU en onco-urologie. Prog Urol 2007;17:1159-230.

[3] Heindenreich A, Aus G, Abbou CC, et al. Guidelines on prostate cancer. Guidelines de l'EAU 2008.

[4] Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, Carducci MA, Higano CS, Hussain MH, Scher HI; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. J Clin Oncol 2007;25(33):5313-8.

[5] 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.

[6] Yagoda A. Cytotoxic agents in prostate cancer: an enigma. Semin Urol 1983;1(4):311-21.

[7] 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(6):1756-64.

[8] 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.

[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.

[10] Smaletz 0, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. J Clin Oncol 2002;20:3972-82.

[11] Halabi S, Small E, Kantoff P, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2003;21:1232-7.

[12] Shulman M, Benaim E. The natural history of androgen independent prostate cancer. J Urol 2004;172:141-5.

[13] Smith M, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;13:2918-25.

[14] Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1998;16(5):1835-43.

[15] 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 Antigen Working Group. J Clin Oncol 1999;17(11):3461-7.

[16] Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008;26(7):1148-59.

[17] Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. Curr Cancer Drug Targets 2003;3:193-203.

[18] Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for antidrugs. Nat Rev Cancer 2004;4:253-65.

[19] Haldar S, Chintapalli J, Croce CM. Taxol induces bcl-2 phosphorylation and death of prostate cancer cells. Cancer Res 1996;56:1253-5.

[20] Kraus LA, Samuel SK, Schmid SM, Dykes DJ, Waud WR, Bissery MC. The mechanism of action of docetaxel (Taxotere) in xenograft models is not limited to bcl-2 phosphorylation Invest New Drugs 2003;21(3):259-68.

[21] Leung SY, Jackson J, Miyake H, Burt H, Gleave ME. Polymeric micellar paclitaxel phosphorylates Bcl-2 and induces apoptotic regression of androgen-independent LNCaP prostate tumors. Prostate 2000;44(2):156-63.

[22] Leung S, Miyake H, Zellweger T, Tolcher A, Gleave ME. Synergistic chemosensitization and inhibition of progression to androgen independence by antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotide and paclitaxel in the LNCaP prostate tumor model. Int J Cancer 2001;91(6):846-50.

[23] Tew KD, Glusker JP, Hartley-Asp B, Hudes G, Speicher LA. Preclinical and clinical perspectives on the use of estramustine as an antimitotic drug. Pharmacol Ther 1992;56(3):323-39.

[24] Kreis W, Budman DR, Calabro A. Unique synergism or antagonism of combinations of chemotherapeutic and hormonal agents in human prostate cancer cell lines. Br J Urol 1997;79:196-202.

[25] Chowdhury S, Burbridge S, Harper PG. Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Int J Clin Pract. 2007 Dec;61(12):2064-70.

[26] Gottesman MM, Fojo T and Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer 2002;2:48-58.

[27] Kamath K, Wilson J, Cabral F, et al. BetaIII-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability. J Biol Chem 2005;280:12902-7.

[28] Di Paola RS and Aisner J. Overcoming bcl-2-and p53-mediated resistance in prostate cancer. Semin Oncol 1999;26:112-6.

[29] Thalasila A, Poplin E, Shih J, et al. A phase I trial of weekly paclitaxel, 13-cis-retinoic acid, and interferon alpha in patients with prostate cancer and other advanced malignancies. Cancer Chemother Pharmacol 2003;52:119-24.

[30] Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 2005;310:644-8.

[31] Mackler NJ, Pienta KJ, Dunn RL, Cooney KA, Redman BG, Olson KB, Fardig JE, Smith DC. Phase II evaluation of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in patients with hormone sensitive prostate adenocarcinoma. Clin Genitourin Cancer 2007;5(5):318-22.

[32] Zampino MG, Verri E, Locatelli M, et al. Vinorelbine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. Anticancer Res 2006;26(3B):2375-80.

[33] Tester W, Ackler J, Tijani L, Leighton J. Phase I/II study of weekly docetaxel and vinblastine in the treatment of metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer J 2006;12(4):299-304.

[34] Oh WK, Manola J, Babcic V, et al. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. Urology 2006;67:1235-40.

[35] Galsky MD, Small EJ, Oh WK, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23:1439-46.

[36] Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer 2007;110:556-63.
[37] Rosenber JE, Galsky MD, Rohs NC, et al. A retrospective evaluation of second-line chemotherapy response in hormone-refractory prostate carcinoma: second line taxane-based therapy after first-line epothilone-B analog ixabepilone (BMS-247550) therapy. Cancer 2006;106:58-62.
[38] Beer TM, Higano CS, Saleh M et al. Phase II study of KOS-862 in patients with metastatic androgen independent prostate cancer previously treated with docetaxel. Invest New Drugs 2007;25:565-70.
[39] Eymard J, Oudard S, Gravis G, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel (D) in men treated with docetaxel- based regimen for metastatic hormone-refractory prostate cancer (mHRPC). Asco Prostate Cancer Symposium 2007 (abst. 249).
[40] Ross RW, Beer TM, Jacobus S, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. Cancer 2008;112:521-6.
[41] Smith MR, Kaufman D, Oh W, et al. Vinorelbine and estramustine in androgen-independent metastatic prostate cancer: a phase II study. Cancer 2000;89:1824-8.
[42] Borden LS Jr., Clark PE, Lovato J, et al. Vinorelbine, doxorubicin, and prednisone in androgen-independent prostate cancer. Cancer 2006;107:1093-100.
[43] Tester W, Ackler J, Tijani L, et al. Phase I/II study of weekly docetaxel and vinblastine in the treatment of metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. Cancer J 2006;12:299-304.
[44] Sternberg CN, Whelan P, Hetherington P, et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Oncology 2005;68:2-9.
[45] O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. Br J Cancer 2004;90:2317-25.
[46] Solit D, Ivy Sp, Kopil C, et al. Phase I trial of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res 2007;13:1775-82.
[47] Butler LM, Agus DB, Scher HI, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, suppresses the growth of prostate cancer cells in vitro and in vivo. Cancer Res 2000;60:5165-70.
[48] Wedel SA, Sparatore A, Del Soldato P, et al. New histone deacetylase inhibitors as potential therapeutic tools for advanced prostate carcinoma. J Cell Mod Med 2008;[Epub ahead of print].
[49] Duque JL, Loughlin KR, Adam RM, Kantoff PW, Zurakowski D, Freeman MR. Plasma levels of vascular endothelial growth factor are increased in patients with metastatic prostate cancer. Urology 1999;54:523-7.
[50] Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: A Phase 2 Study. Eur Urol 2008;[Epub ahead of print].
[51] Cinar B, De Benedetti A, Freeman MR. Post transcritpional regulation of the androgen receptor by Mammalian target of rapamycin. Cancer Res 2005;65:2547-53.
[52] Whang Y, Wu X, Suzuki H, et al. Inactivation of the tumor suppressor PTEN/MMAC1 in advanced human prostate cancer through loss of expression. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:5246-50.
[53] Kaper F, Dornhoefer N, Giaccia AJ. Mutations in the PI3K/PTEN/TSC2 pathway contribute to mammalian target of rapamycin activity and increased translation under hypoxic conditions. Cancer Res 2006;66:1561-9.
[54] Dahut WL, Scripture C, Posadas E, et al. A phase II clinical trial of sorafenib in androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res 2008;14:209-14.
[55] Small EJ, Fontana J, Tannir N, et al. A phase II trial of gefitinib in patients with non-metastatic hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2007;100:765-9.
[56] Carducci MA, 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.
[57] Small EJ, Schelhammer 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.
[58] Simons JW, Sacks, N. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic cancer cellular immunotherapy: the GVAX vaccine for prostate cancer. Urol Oncol 2006;24:419-24.
[59] Schwarz GG. Vitamin D and the epidmiology of prostate cancer. Semin Dial 2005;18:276-89.
[60] Yang ES, Burnstein KL. Vitamin D inhibits G1 to S progression in LNCaP prostate cancer cells through p27Kip1 stabilization and Cdk2 mislocalization to the cytoplasm. J Biol Chem 2003;278:46862-8.
[61] Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. J Clin Oncol 2008;26:1900-1.
[62] Tolcher AW, Chi K, Kuhn J, et al. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. Clin Cancer Res 2005;11:3854-61.
[63] 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.