

Article de revue | **Le traitement des cancers de la prostate hormonorésistants**

B. Paule

Groupe Henri Mondor – Albert Chenevier, Service d’Urologie, Créteil, France

RESUME

Deux récents essais randomisés Phase III (TAX 327 et SWOG 9916) ont montré que le docetaxel améliorerait la survie des cancers de la prostate hormonorésistants. Des drogues comme la mitoxantrone, la vinorelbine, le saraplatin et l'épothylone sont proposés en deuxième intention après échec du docetaxel. L'administration de traitement ciblés comme l'atrasentan, un antagoniste du récepteur de l'endothéline, ou les inhibiteurs de l'angiogénèse associés au docetaxel sont en cours d'évaluation. L'acide zolédronique seul ou associé à la chimiothérapie; l'utilisation de radioisotopes (strontium-89, samarium 153 et radium 223) sont des options thérapeutiques palliatives pour les multiples métastases osseuses douloureuses des cancers hormonorésistants métastatiques. Pris ensemble, ces traitements réduisent le risque de mortalité, préviennent les complications liées à la progression de la maladie et améliorent la qualité de vie des patients. La connaissance de voies de signalisation alternatives du récepteur aux androgènes, la présence de récepteurs oestrogéniques, les cytokines et les facteurs de croissance du stroma qui contribuent à l'hormono-résistance, peuvent conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mots Clés: Cancers de la prostate hormonorésistants, traitement

Correspondance: Dr. Bernard Paule, AP-HP, Groupe Henri Mondor – Albert Chenevier, Service d’Urologie Créteil 94000, France, E- mail : bepaule@wanadoo.fr

Détails d’acceptation: article reçu: 25/1/2008

article accepté : 26/1/2008

INTRODUCTION

Le traitement du cancer de la prostate métastatique est palliatif. Chez 80% des patients, l'hormonothérapie (orchidectomie, analogue LH-RH) améliore les symptômes, diminue le taux de PSA (prostate-specific antigen) mais n'améliore pas la survie globale. Tous les patients traités par hormonothérapie deviennent progressivement hormonorésistants. La progression tumorale est le résultat de la croissance des cellules tumorales qui étaient initialement résistantes à l'hormonothérapie ou qui après un traitement hormonal s'adaptent à l'environnement dépourvu en androgènes et recommencent à croître¹.

LA DEFINITION DES CANCERS HORMONORESISTANTS

Les recommandations de l'EAU (European Association of Urology) considèrent que les patients hormonorésistants doivent remplir les critères suivants:

- un taux sérique de testostérone à son niveau de castration,
- une augmentation consécutive du taux sérique de PSA ou une augmentation du PSA de 50% par rapport au nadir,
- une progression du PSA en dépit de l'arrêt des antiandrogènes égal ou supérieur à 4 semaines,

- une progression des métastases osseuses ou viscérales.

La médiane de survie des patients remplissant ces critères d'hormonorésistance de l'EAU est de 6 à 24 mois. Il existe des sous groupes distincts de patients hormonorésistants selon la présence ou non de métastases. Les patients qui deviennent hormonorésistants après traitement hormonal pour une rechute isolée du taux de PSA sans métastases ont une médiane de survie de 68 mois².

LES TRAITEMENTS DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE HORMONORESISTANT (CPHRm)

La chimiothérapie

Mitoxantrone - prednisone

Jusque dans les années 1990, les résultats de la chimiothérapie dans les cancers hormonorésistants étaient décevants. Le taux de réponse objective était compris entre 4,5% et 8,7% et la médiane de survie était de 5 à 10 mois. Le renouveau d'intérêt pour la chimiothérapie a reposé sur les résultats de l'essai de Tannock et al.³ Dans cette étude de Phase III prospective et randomisée, 161 patients avec un CPHRm ont été randomisés entre mitoxantrone-prednisone ou prednisone. Le critère principal de cette étude était la réponse palliative objective (RPO) qui prenait en compte les douleurs et l'activité fonctionnelle du patient. Aucune différence en termes de survie n'était observée entre les deux bras, mais il existait une différence significative dans la RPO en faveur du bras mitoxantrone-prednisone. Kantoff et al.⁴ ont confirmé que la mitoxantrone était une chimiothérapie palliative dans le CPHRm.

Le docetaxel

Tannock et al.⁵ ont réalisé un essai randomisé et prospectif de Phase III (TAX 27) qui a comparé docetaxel (75 mg/m²) toutes les 3 semaines (d3), docetaxel (30 mg/m²) (d1) chaque semaine à mitoxantrone (12 mg/m²)

associé à 5 mg de prednisone 2 fois par jour chez 1006 patients avec un CPHRm. En 2003, la première analyse de cet essai montrait que le docetaxel administré toutes les 3 semaines améliorait le taux de réponse en termes de douleur, le taux sérique du PSA, la qualité de vie des patients et la survie globale de 2 mois comparé à la mitoxantrone. Une mise au point récente⁶ a confirmé ces résultats. La médiane de survie est de 19 mois avec d3, de 17,8 mois avec d1 et de 16,3 mois avec la mitoxantrone. La différence de médiane de survie entre d3 et mitoxantrone est de 2,9 mois (p= 0,004). La différence de survie entre d1 et mitoxantrone n'est pas significative (p=0,009). Le pourcentage de patients qui survivent plus de 3 ans traités par d3, d1 et mitoxantrone est respectivement de 18,6%, 16,8% et 13,5%. L'existence de métastases viscérales, d'une performance status médiocre, d'un taux sérique élevé de PSA sont des facteurs de mauvais pronostic mais ne sont pas des facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie.

Dans l'étude du Southwest Oncology Group (SWOG), Petrylak et al.⁷ ont comparé docetaxel plus estramustine avec mitoxantrone plus prednisone chez des patients avec un CPHRm. Sept cent soixante dix patients ont été randomisés dans un des deux traitements administrés tous les 21 jours: 280 mg d'estrामustine trois fois par jour du jour 1 à 5, 60 mg/m² de docetaxel au jour 2, avec 60 mg de dexaméthasone avant docetaxel, ou 12 mg/m² de mitoxantrone jour 1 et 5 mg de prednisone deux fois par jour. Des 674 patients éligibles, 338 ont reçu docetaxel et estramustine et 336 ont reçu mitoxantrone-prednisone. La médiane de survie globale était plus longue dans le bras docetaxel - estramustine que dans le bras mitoxantrone-prednisone (17,5 mois vs. 15,6 mois, p = 0.02 par le «log-rank test»), et le taux de hazard correspondant était de 0.80 (intervalle de confiance 95%, 0.67 à 0.97). Le temps moyen jusqu'à la progression était 6.3 mois dans le bras docetaxel - estramustine et 3.2 mois dans le bras mitoxantrone - prednisone (P<0.001 par le «log-rank test»). Le taux sérique de PSA diminue respectivement d'au moins 50% chez 50% et 27% des patients traités

($P < 0.001$), et une réponse objective était notée chez 17% et 11% des patients ($P = 0.30$). Une neutropénie fébrile grade 3 ou 4 ($p = 0.01$), des nausées et vomissements ($p < 0.001$), et des accidents cardiovasculaires ($p = 0.001$) étaient plus fréquents chez les patients traités par docétaxel - estramustine que parmi ceux traités par mitoxantrone - prednisone. La cédation de la douleur était la même dans les deux groupes.

Ainsi les études TAX 327 et SWOG 99-16 montrent un bénéfice significatif en termes de survie du docétaxel comparé à mitoxantrone-prednisone chez les patients avec un CPHRm. Le docétaxel est devenu le traitement standard du CPHRm. Il peut être associé aux bisphosphonates⁷.

Après progression de la maladie chez les patients traités par docétaxel, de nouveaux agents thérapeutiques peuvent être envisagés.

LES TRAITEMENTS APRES ECHEC DU DOCETAXEL

La chimiothérapie

Mitoxantrone après docétaxel

Deux études^{8,9} ont étudié l'efficacité de la mitoxantrone après docétaxel. Le taux de réponse objective est de 6 à 10 % avec une survie sans progression de 6,1 semaines chez les patients en progression tumorale.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide oral, utilisé seul, a une activité et peu de toxicité notamment hématologique¹⁰.

Vinorelbine

La vinorelbine par voie intra-veineuse a donné des résultats comparables à ceux de la mitoxantrone¹¹.

Satraplatin

Dans un essai Phase III¹², des patients avec un CPHRm ont été randomisés entre satura-

platin (100 mg/m² pendant 5 jours plus prednisone 10 mg per os deux fois par jour) ou prednisone. 48/50 patients ont progressé et 42 sont morts en raison de la progression tumorale. La médiane de survie globale était de 14.9 mois (95% CI: 13.7-28.4) dans le bras satraplatin plus prednisone et 11.9 mois (95% CI: 8.4-23.1) dans le bras prednisone (hazard ratio, HR = 0.84, 95% CI: 0.46-1.55). Une diminution >50% du PSA était observée chez 9/27 (33.3%) dans le bras satraplatin plus prednisone vs. 2/23 (8.7%) dans le bras prednisone. La survie sans progression était de 5.2 mois (95% CI: 2.8-13.7) dans le bras satraplatin plus prednisone comparée à 2.5 mois (95% CI: 2.1- 4.7) dans le bras prednisone (HR = 0.50, 95% CI: 0.28-0.92). Cette différence était significative ($p = 0.023$). La toxicité était minime dans les deux bras. Le satraplatin réduit de 33% le risque de progression tumorale et de 35% le risque de progression douloureuse¹³.

Ixabepilone

Les épithylones sont une nouvelle classe d'agents polymérisant la tubuline qui sont actifs dans les modèles animaux sensibles ou résistants aux taxanes. L'ixabepilone (Epothilone B analogue BMS-247500) est active dans les CPHRm non traités antérieurement. La médiane de survie est de 18 mois (IC 95%: 13 à 24 mois) et la survie sans progression est de 6 mois (IC 95% : 4 à 8 mois)¹⁴.

Atrasantan

L'atrasantan est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs à l'endothéline A exprimés par les ostéoblastes. Ceux-ci stimulés par l'endothéline A prolifèrent et génèrent des facteurs de croissance qui stimulent la croissance tumorale. Les résultats d'un essai Phase III randomisé et contrôlé¹⁵ ont montré que l'atrasantan ne retarde pas la progression tumorale chez les patients avec un CPHRm. Une méta-analyse des données de 1002 patients traités avec atrasantan (10 mg/jour par voie orale) ou placebo dans des essais cliniques de Phase II et Phase III clinique montre que l'atrasantan augmente significativement le temps jusqu'à

la progression tumorale, le temps jusqu'à l'apparition de douleurs osseuses et le temps jusqu'à la progression biologique comparé au placebo¹⁶. Un essai du SWOG (SWOG-0421) est en cours pour évaluer les effets synergiques possibles de l'atrasentan associé au docetaxel.

Les bisphosphonates (BP)

L'os est le site le plus fréquemment affecté par les métastases du cancer de la prostate: 85 à 100% des patients qui meurent d'un cancer de prostate ont des métastases osseuses. Elles sont à l'origine d'une grande morbidité: douleur, fracture, compression médullaire, plus rarement hypercalcémie qui contribuent à diminuer la qualité de vie des patients et à augmenter leur mortalité. Il existe une relation directe entre l'extension des métastases osseuses et la survie des patients. Dans le cancer de prostate, les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des métastases osseuses et les facteurs sécrétés par les cellules tumorales et/ou le microenvironnement osseux indiquent que les BP peuvent être des agents thérapeutiques actifs¹⁷.

Les résultats de l'essai de Tannock et al.³ ont montré une réduction significative de la douleur et/ou de la consommation d'antalgiques chez les patients recevant mitoxantrone/prednisone (MP). Le même groupe a recherché si le clodronate augmentait la fréquence et la durée de la réponse palliative obtenues par MP. Ernst et al.¹⁸ ont réalisé un essai Phase III randomisé et contrôlé en double insu comparant MP avec et sans clodronate (1500 mg i.v. toutes les 3 semaines) chez des patients symptomatiques avec un CPHRm. Les critères principaux de l'étude étaient l'index d'intensité de la douleur (IID) et un index de qualité de vie spécifique au cancer de la prostate. Le principal objectif était de réduire l'IID et la prise d'antalgiques. Deux cent neuf patients ont été inclus. La réponse palliative, la durée moyenne de la réponse, la survie sans progression symptomatique, la survie globale et la qualité de vie étaient similaires dans les 2 bras. Ernst et al. ont conclu que si l'administration de clodronate n'augmentait pas le taux ou la durée de la

réponse palliative ou la qualité de vie, il pouvait être bénéfique chez des patients avec des douleurs modérées¹⁸.

Le pamidronate

Un essai multicentrique randomisé en double aveugle comparant pamidronate à un placebo dans le cancer de prostate avec des métastases osseuses symptomatiques a été réalisé chez 350 patients hormonorésistants¹⁹. Les critères principaux de cet essai étaient la réduction de la douleur, la diminution de la consommation d'antalgiques et la proportion d'événements osseux à la 9^{ème} et la 27^{ème} semaine. L'analyse en intention de traiter ne montrait aucun avantage dans les scores de douleurs entre les deux groupes de patients. Chez ceux qui avaient une diminution ou une stabilité de la consommation d'antalgiques, la diminution moyenne du score de la douleur était significativement améliorée comparée au groupe placebo à la 9^{ème} semaine mais non à la 27^{ème} semaine. Dans les deux groupes, la proportion de patients avec une complication osseuse à la 9^{ème} semaine (12% dans le groupe pamidronate versus 11% dans le groupe placebo) et à la 27^{ème} semaine de traitement (25% dans les 2 groupes) était similaire. Le pamidronate n'a pas montré de bénéfice clinique comparé au placebo dans la sédation des douleurs et la réduction des complications.

Le zolédronate

Le zolédronate est un BP de troisième génération. In vitro, il possède la plus importante activité inhibitrice de la résorption osseuse ostéoclastique parmi les BP. Dans un essai Phase III multicentrique, randomisé en double aveugle²⁰, 643 patients avec un CPHRm ont reçu 4 mg (214 patients) ou 8 mg (221 patients) de zolédronate ou un placebo (208 patients). Après 15 mois de traitement, 186 patients continuaient en double aveugle à recevoir 9 mois de traitement supplémentaire. Le critère principal de l'étude portait sur la proportion de patients qui présentaient une complication osseuse: fractures pathologiques, compression médullaire, sur la nécessité de recourir à une chirurgie ou

à une radiothérapie ou de changer de traitement antalgique. Le critère secondaire était la sédation de la douleur. Le bras 8 mg a été arrêté précocement en raison de l'apparition d'une néphrotoxicité. Parmi les 422 patients restants, une réduction relative de 22% de la proportion de patients ayant un événement osseux était observé avec le zolédronate (4 mg) comparé au placebo (33% versus 44%; $p=0,021$) ainsi que le taux de morbidité osseuse après 15 mois de traitement ($p=0,006$). Le zolédronate (4 mg) retardait de 6 mois l'apparition d'un premier événement osseux comparé au placebo ($p=0,04$), réduisait significativement l'incidence de fractures pathologiques ($p=0,009$) et la progression des douleurs osseuses au 3^{ème}, 9^{ème}, 21^{ème} et 24^{ème}-mois de traitement. Il réduisait significativement les marqueurs de la résorption osseuse. Le zolédronate n'avait aucun effet significatif sur le taux de réponse des métastases osseuses, leur progression, le taux sérique de PSA ou la progression globale de la maladie. Cet essai Phase III est le premier essai thérapeutique qui montre une réduction de la morbidité liée à l'évolution des métastases osseuses du cancer de la prostate. Il n'améliore pas la survie des patients avec un CPHRm. Il peut être associé au docetaxel pour en améliorer les effets antalgiques.

Les inhibiteurs de la voie NF-kB/IL-6

Les inhibiteurs de la voie de signalisation NF-kB dans le CPHRm peuvent jouer un rôle thérapeutique important²¹. NF-kB dépend pour son activité de la dégradation médiée par le protéasome de la protéine inhibitrice I κ B alpha. Le bortezomide en inhibant la dégradation d'I κ B alpha, diminue la progression tumorale et la résistance à la chimiothérapie. Des études précliniques ont montré une synergie entre le bortezomide et la chimiothérapie avec la réversion de la chimiorésistance induite par NF-kB. Un essai Phase I a démontré l'intérêt du bortezomid dans le CPHRm²². Plusieurs essais Phase II associant docetaxel ou mitoxantrone et bortezomide sont en cours²³.

Thérapeutiques ciblées

Les inhibiteurs de EGFR (epidermal growth factor receptor)

TGF (transforming growth factor) alpha et EGF (epidermal growth factor) sont des facteurs de croissance autocrine et paracrine pour les cellules épithéliales prostatiques tumorales par l'intermédiaire du récepteur EGF. EGFR intervient dans l'angiogénèse tumorale, la progression tumorale, la chimiosensibilité et la radorésistance des cellules tumorales. Cent pourcent des métastases osseuses des cancers de prostate hormonorésistants expriment EGFR suggérant que celui-ci est la voie de transduction la plus importante pour la croissance des cellules tumorales⁶. Un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase (erlotinib, gefitinib) seul ou en association avec le docetaxel pourrait être proposé dans le traitement des CPHRm²⁴.

Les inhibiteurs de PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)

Dans le modèle de métastases osseuses du cancer de prostate humain étudié chez la souris nude, Kim et al.²⁵ ont noté que EGFR et PDFR étaient exprimés sur les métastases osseuses et les cellules endothéliales vasculaires dépendantes des métastases. Imatinib mésylate (Glivec) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de PDGFR; associé au paclitaxel, il réduit substantiellement les métastases osseuses du cancer de la prostate dans un modèle murin. L'inhibition simultanée de la phosphorylation de EGFR et de PDGFR par un inhibiteur tyrosine kinase de EGFR (PK166) et de PDGFR (imatinib) associé au paclitaxel induit l'apoptose des cellules tumorales et des cellules vasculaires endothéliales et l'inhibition de la croissance des cellules tumorales dans l'os. Le blocage de ces récepteurs et de leurs voies de signalisation dans l'os constitue une approche thérapeutique nouvelle²⁶⁻²⁸. Dans un essai de Phase II, 144 patients avec un CPHRm ont

été randomisés entre docetaxel i.v. 30 mg/m² J1, 8, 15, 22 tous les 42 jours et 600 mg/jour d'imatinib ou placebo. Aucune différence entre les deux bras n'a été observée en termes de médiane de temps jusqu'à progression; 4,2 mois (IC 95% : 3,1-7,5) et 4,2 mois (IC 95% : 3-6,8)²⁶.

Les inhibiteurs de l'angiogénèse

L'angiogénèse intervient dans la croissance et la dissémination métastatique des cancers de la prostate. Les taux plasmatiques de VEGF (vascular endothelial growth factor) augmentent avec la progression métastatique²⁹. Ils sont corrélés avec la survie globale lors du diagnostic et prédisent la progression clinique et biologique du PSA³⁰. Ces données ont conduit à l'évaluation des inhibiteurs de l'angiogénèse (thalidomide, bevacizumab, sunitinib) associés au docétaxel. Les résultats préliminaires de l'essai du Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90006 montrent des résultats intéressants avec l'association bevacizumab, docetaxel et estramustine chez les patients avec un CPHRm³¹. Le taux de réponse du PSA était de 77% et le temps moyen jusqu'à la progression du PSA était de 10,3 mois. Un essai Phase II a randomisé docetaxel (d) hebdomadaire et docetaxel plus thalidomide (dT). La survie globale était respectivement de 42,9% et 68,2%. La survie sans progression était de 3,7 mois avec d et 5,9 mois avec dT (p<0,3)³². Le National Cancer Institute a mis en place un essai Phase II évaluant l'association docetaxel, prednisone, thalidomide et bevacizumab et le CALGB coordonne un essai Phase III, en double-aveugle, contre placebo de docetaxel plus prednisone avec ou sans bevacizumab.

Les radioisotopes

L'utilisation de radioisotopes, strontium-89 et samarium 153, peut être envisagée comme une option thérapeutique palliative pour les multiples métastases osseuses douloureuses des CPHRm. L'émetteur alpha radium 223 (Ra 223) est un nouveau traitement prometteur des métastases du CPHR³³. Il est bien toléré avec peu de toxicité hématologique et a un effet significatif sur

la concentration de phosphatase alcaline osseuse. Des essais sont en cours pour étudier l'impact du Ra 223 sur la prévention des complications osseuses et la survie globale des patients avec un CPHRm.

Perspectives thérapeutiques

Presque tous les patients avec un cancer de la prostate métastatique deviennent résistants au traitement qui bloque la prolifération cellulaire médiée par les androgènes. Les récents travaux de Chen et al. et de Holzbeierlein et al. montrent que l'expression du récepteur aux androgènes (RA) est au centre du processus d'hormono-résistance acquise. Les cellules deviennent hypersensibles à de faibles concentrations d'androgènes plutôt qu'indépendantes de ceux-ci. La réduction de l'expression et de la fonction du RA est nécessaire pour ralentir la croissance tumorale, induire l'apoptose voire prévenir l'hormonorésistance. La connaissance de voies de signalisation alternatives parmi ces tumeurs hétérogènes conduit à de nouvelles stratégies thérapeutiques. D'autres récepteurs comme les récepteurs oestrogéniques, les cytokines et les facteurs de croissance du stroma qui contribuent à l'hormonorésistance peuvent être la cible de traitements spécifiques et complémentaires³⁴.

En conclusion, le docetaxel est actuellement le traitement standard des CPHRm. D'autres chimiothérapies tels le cyclophosphamide oral, la vinorelbine, le saraplatine ou l'isabepilone peuvent être proposées aux patients en progression tumorale après docetaxel. Chez ces patients, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques, il est raisonnable de proposer l'acide zoledronique seul ou associé à la chimiothérapie. Les nouvelles cibles moléculaires ou les voies de signalisation alternatives au RA conduiront à de nouvelles approches thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327 -H adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1981; Dec;41(12 Pt 1):5070-5.

2. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J.UROL.* 2004;171(4):1525-8.
3. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, 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; Jun;14(6):1756-64.
4. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J.Clin.Oncol.* 1999; Aug;17(8):2506-13.
5. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl.J.Med.* 2004; OCT 07;351(15):1502.
6. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J.Clin.Oncol.* 2008; Jan 10;26(2):242-5.
7. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl.J.Med.* 2004; OCT 07;351(15):1513.
8. Michels J, Montemurro T, Murray N, Kollmannsberger C, Nguyen CK. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: Does sequence matter? *Cancer.* 2006; Mar 1;106(5):1041-6.
9. Oh WK, Manolaa J, Babcsica V, Harnama N, Kantoffa PW. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urol.* 2006; Jun;67(6):1235-40.
10. Glode LM, Barqawi A, Crighton F, Crawford ED, Kerbel R. Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;98(8):1643.
11. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, Kliment J, Breza J, Selvaggi FP, et al. Randomised phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann.Oncol.* 2004;15(11):1613-21.
12. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PH, Vekemans K, 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(1):2-9.
13. Sternberg CN, Petrylak D, Witjes F, Ferrero J, Eymard J, Falcon S, et al. Satraplatin (S) demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPC: Results of a randomized phase III trial. *J.Clin.Oncol.* 2007; Jun 20;25(18S):5019.
14. Hussain M, Tangen CM, Lara PN, Jr, Vaishampayan UN, Petrylak DP, Colevas AD, et al. Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group trial S0111. *J.Clin.Oncol.* 2005; Dec 1;23(34):8724-9.
15. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, 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; Nov 1;110(9):1959-66.
16. Vogelzang NJ, Nelson JB, Schulman CC, Dearnaley DP, Saad F, Sleep DJ, et al. Meta-analysis of clinical trials of atrasentan 10 mg in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2005; Jun 1;23(16S):4563.
17. Paule B. Bisphosphonates in prostate cancer [Les Bisphosphonates dans Le Cancer de La Prostate]. *Oncologie.* 2004;6(6):445-9.
18. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, 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; SEP 01;21(17):3335-42.
19. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. 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; Dec 01;21(23):4277-84.
20. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 2002; Oct 2;94(19):1458-68.
21. Paule B, Terry S, Kheuang L, Soyeux P, Vacherot F, de la Taille A. The NF-kappaB/IL-6 pathway in metastatic androgen-independent prostate cancer: New therapeutic approaches? *World J.Urol.* 2007; Oct;25(5):477-89.
22. Papandreou CN, Daliani DD, Nix D, Yang H, Madden T, Wang X, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with advanced solid tumors with observations in androgen-independent prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(11):2108-21.
23. Dreicer R, Petrylak D, Agus D, Webb I, Roth B. Phase I/II study of bortezomib plus docetaxel in patients with advanced androgen-independent prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; Feb 15;13(4):1208-15.
24. Paule B, Brion N. EGF receptors in urological cancer. Molecular basis and therapeutic involvements. *Ann Med Interne.* 2003;154(7):448.
25. Kim SJ, Uehara H, Yazici S, Busby JE, Nakamura T, He J, et al. Targeting platelet-derived growth factor receptor

- on endothelial cells of multidrug-resistant prostate cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 2006; Jun 7;98(11):783-93.
26. Mathew P, Thall PF, Bucana CD, Oh WK, Morris MJ, Jones DM, et al. Platelet-derived growth factor receptor inhibition and chemotherapy for castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Clin.Cancer Res.* 2007; Oct 1;13(19):5816-24.
 27. Mathew P, Thall PF, Jones D, Perez C, Bucana C, Troncoso P, et al. Platelet-derived growth factor receptor inhibitor imatinib mesylate and docetaxel: A modular phase I trial in androgen-independent prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(16):3323-9.
 28. Paule B. Les voies de signalisation EGF R/PDGF R dans les metastases osseuses du cancer de prostate: Leurs implications therapeutiques potentielles. [Potential therapeutic implications of EGF R/PDGF R signalling pathways in bone metastases of prostate cancer]. *Prog. Urol.* 2005; Sep;15(4):616-20.
 29. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am.J. Pathol.* 1993; Aug;143(2):401-9.
 30. George DJ, Halabi S, Shepard TF, Vogelzang NJ, Hayes DF, Small EJ, et al. Prognostic significance of plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with hormone-refractory prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin.Cancer Res.* 2001; Jul;7(7):1932-6.
 31. Picus J, Halabi S, Rini B, Vogelzang NJ, Whang Y, Kaplan Eea. The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): Initial results of CALGB 90006. *Proceeding of the American Society of Clinical Oncology.* 2003;22:393.
 32. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(13):2532-9.
 33. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007; Jul;8(7):587-94.
 34. Paule B. Reappraisal of the concept of hormone therapy in metastatic prostate cancer and implications for treatment. *Eur.Urol.* 2005; Jun;47(6):729-35.

ABSTRACT

Treatment of Hormone-Resistant Prostate Cancer

Two recent randomized Phase-III studies (TAX 327 and SWOG 9916) have demonstrated that Docetaxel improved the survival rate of patients with hormone-resistant prostate cancer. Other drugs such as Mitoxantrone, Vinorelbine, Saraplatin and Etoposide are recommended as second-line treatment where Docetaxel treatment has failed. Treatment with Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist, or other inhibitors of angiogenesis combined with Docetaxel is presently under evaluation. Zoledronic acid, alone or in association with chemotherapy, and the use of radioisotopes (strontium-89, samarium 153 and radium 223) are palliative treatment options for multiple painful bone metastases in hormone-resistant cancer. Collectively, these treatment options reduce the risk of mortality, prevent the complications associated with disease progression and improve the patients' quality of life. Better understanding of the alternative pathways for androgen receptor signaling, the role of estrogen receptors, cytokines and stromal growth factors contributing to hormone resistance may lead to new treatment strategies.