

# Chemotherapie bei Prostatakrebs:

## "Wozu überhaupt?"<sup>1</sup>

von Brad W. Guess<sup>†2</sup>, PA-C Executive Director, PCRI  
*übersetzt mit freundlicher Genehmigung des Prostate Cancer Research Institute<sup>3</sup>  
von Ralf-Rainer Damm, August 2006  
Das Korrekturlesen übernahm Jürg van Wijnkoop*

---

### Einführung

Kürzlich hatte ich Gelegenheit, an einer Konferenz bei einem Journal zum Prostatakrebs (PK) teilzunehmen, bei dem auch PK-Experten diverser medizinischer Fachrichtungen anwesend waren. Der Schwerpunkt der Konferenz war die Anwendung von Chemotherapie beim PK, insbesondere von Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>), einem Medikament, das kürzlich von der Food and Drug Administration FDA für die Anwendung beim metastasierten, hormonrefraktären Prostatakrebs zugelassen wurde. Ein Konferenzteilnehmer, der seit elf Jahren fortgeschrittenen PK hat, Patientenvertreter und Laienexperte ist, stellte eine wichtige und schwierige Frage zu den Ergebnissen zweier klinischer Phase-III-Studien, die die FDA veranlasst hatten, das Medikament zuzulassen.

"Ich spreche täglich mit Männern, die fortgeschrittenen Krebs haben", sagte er. "Die lesen diese Studien, und dann sagen sie zu mir 'Du machst wohl Witze; wenn ich eine Chemotherapie mache, dann lebe ich 2 bis 2½ Monate länger. Wozu dann überhaupt?'"

In diesem Artikel will ich versuchen, diese Frage zu beantworten, die Anwendung von Docetaxel in früheren Stadien von PK zu diskutieren, sowie einige neuartige Medikamente vorzustellen, die sich in der klinischen Entwicklung für fortgeschrittenen Prostatakrebs befinden, und von denen viele mit Chemotherapie kombiniert werden.

### Das erste Chemotherapeutikum, das beim metastasierten hormonrefraktären Prostatakrebs das Überleben verlängert

Bevor Docetaxel im Mai 2004 zugelassen wurde, war Mitoxantron das einzige Chemotherapeutikum, das von der FDA für fortgeschrittenen PK zugelassen worden war.

Obwohl Mitoxantron in zwei großen randomisierten klinischen Phase-III-Studien (1996 und 1999) keine Anzeichen für einen Überlebensvorteil gezeigt hatte, erteilte das FDA ihm die Zulassung, weil es bei etwa einem Drittel der symptomatischen Patienten eine Schmerzverbesserung zeigte [1,2].

Dann, im Oktober 2004, wurde im *New England Journal of Medicine* über zwei Studien berichtet, bei denen Docetaxel bei fortgeschrittenem PK angewandt wurde. Die erste war TAX327, bei der 1006 Männer für Docetaxel plus Prednison bzw. Mitoxantron plus Prednison randomisiert worden waren. Nach Abschluss der Studie erreichte das mittlere Überleben der mit Docetaxel behandelten Männer 18,2 Monate, verglichen mit 16,4 Monaten bei denen, die mit Mitoxantron behandelt worden waren [3]. Die zweite Studie war SWOG 9916, bei der 770 Männer für Docetaxel und Estramustin oder Mitoxantron und Prednison randomisiert wurden. In dieser Studie ergab sich ein Überlebensvorteil bei Docetaxel (18,9 Monate gegenüber 16 Monaten bei Mitoxantron) [4].

### Wozu überhaupt?

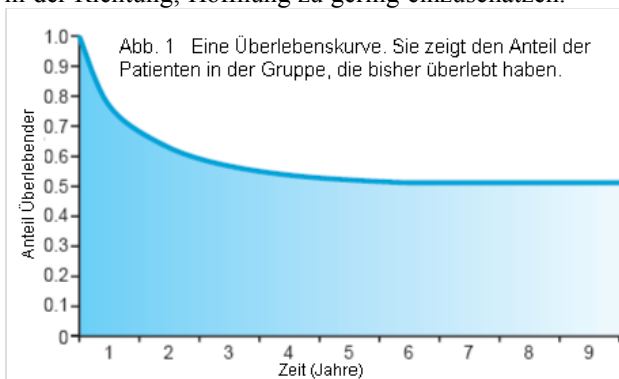
Mark Twains berühmte Witzelei (die manchmal Disraeli zugeschrieben wird) über die Praxis des Lügens nennt drei Sorten, jede schlimmer als die vorherige – Lügen, verdammte Lügen und Statistiken. "Überlebensanalysen" mit der Darstellung von "Überlebenskurven" (siehe Abb. 1) sind die für das Beurteilen eines neuen Medikaments für Krebspatienten zum Zweck der FDA-Zulassung am häufigsten angewandte statistische Methode. Diese Form der Analyse vergleicht das "mediane Überleben" einer Gruppe von Patienten, die mit einem neuen Medikament oder einem neuen Verfahren behandelt wurden, mit dem medianen Überleben in einer Patientengruppe, die mit einem herkömmlichen Medikament behandelt wurden (oder einem Placebo, wenn es kein herkömmliches Medikament gibt). Das mediane Überleben (siehe Abb. 2) ist

1 Chemotherapy for Prostate Cancer: "Why Bother?", aus PCRI *Insights*, MAY 2006 VOL 9: NO 2, © PCRI

2 Brad W. Guess verstarb am 30. Juni 2006 im Alter von 42 Jahren an einem Herzschlag.

3 Prostate Cancer Research Institute (PCRI) · 5777 West Century Boulevard, Suite 800 · Los Angeles, CA 90045, USA

die Zeit, nach der die Hälfte der Patienten gestorben sind, oder – um es optimistischer auszudrücken – die Zeit, bei der das prozentuale Überleben 50 % beträgt. Bei den beiden oben genannten Docetaxel-Studien war es eine Steigerung des medianen Überlebens bei den mit Docetaxel behandelten Männern, verglichen mit den Männern in der konventionellen Gruppe, was die Zulassung bewirkte. Angesichts der Tatsache, dass Docetaxel im Vergleich mit Mitoxantron (einer Behandlung, die keinen Überlebensvorteil ergab) das mediane Überleben um nur 2 bis 2½ Monate verbesserte, ist es keine Überraschung, dass viele Ärzte und informierte Patienten fragen: "Was bringen uns zusätzliche 2 bis 2½ Monate?". Trotzdem sollte diese Schlussfolgerung vermieden werden, weil eine Überlebensanalyse sehr leicht fehlinterpretiert werden kann, oft in der Richtung, Hoffnung zu gering einzuschätzen.



## Überlebensanalyse

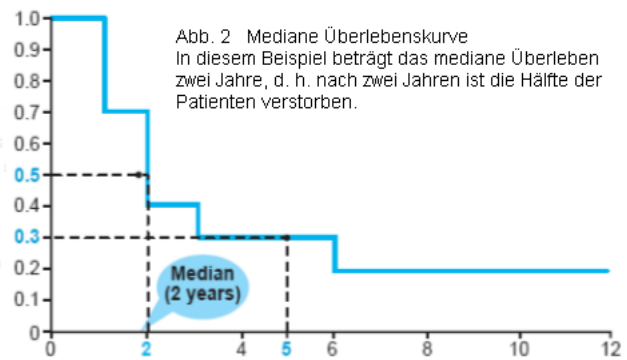
Es gibt zu der Überlebensanalyse in diesen Studien einiges zu bemerken. Erstens wurde die Behandlung von Männern (zu Docetaxel) geändert, die zunächst mit Mitoxantron behandelt worden waren und nicht angesprochen hatten. Mit anderen Worten: einige Männer, die mit Mitoxantron behandelt worden waren, erhielten schließlich Docetaxel (die bessere Behandlung), aber erst nach einer beträchtlichen Verzögerung. Dieser Wechsel brachte die Unterschiede beim Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen in eine Schiefelage, indem es bei einigen der mit Mitoxantron behandelten Männer das Überleben verbesserte.

Zweitens überdeckt eine Überlebensanalyse, die das mediane Überleben zweier Gruppen vergleicht, das verbesserte Überleben, wenn bei weniger als der Hälfte der Männer das Leben verlängert wird. Dies aus dem Grunde, weil eine solche Analyse alle Patienten einschließt, nicht nur diejenigen, die ansprechen, sondern auch diejenigen, die dies nicht tun. Ferner kann das Überleben jedes Individuums viel länger sein (in einigen Fällen einige Jahre) als das mediane der Studienpopulation.

Der dritte zu betrachtende Punkt ist, dass die mediane Überlebensanalyse wenig über die Patienten auf der rechten Seite der Überlebenskurve aussagt (die Männer, die trotz einer schlechten Prognose auf die Behandlung ansprechen). In einer Studie zu den Daten von 217.573 Patienten mit Brust-, Kolorektal-, Lungen oder Prostatakrebs analysierten Kato et al. das bedingte mediane Überleben [5]. Das Vorhandensein einer kleinen Gruppe Überlebender weit über den "Median"-Punkt hinaus, sogar

bei Krebsen mit einer schlimmen Prognose, wie fortgeschrittenem PK, sollte reale Hoffnung geben, selbst wenn die Prognose düster ist.

Als letztes, und unter einem eher praktischen Gesichtspunkt: Wenn Männer, die nicht in eine klinische Studie eingeschlossen sind, mit Chemotherapie behandelt werden und nicht ansprechen, wird ihre Behandlung flugs geändert, und sie gehen zu anderen potenziell vorteilhaften Therapien über, die auch das Potenzial haben können, das Leben zu verlängern. Diese Tatsachen werden bei Überlebensanalysen nicht ins Kalkül mit einbezogen. (Zu einer weitaus umfangreicheren und gut verständlichen Behandlung der Überlebensstatistiken und anderer verwandter Themen siehe Steve Dunns ausgezeichnete Webseite [www.cancerguide.org](http://www.cancerguide.org).)



## Ein genauerer Blick auf den Nutzen von Docetaxel bei Männern mit Prostatakrebs

Zusätzlich zum Überleben wurden bei Männern, die mit Docetaxel behandelt worden waren, zwei weitere wichtige Vorteile beobachtet. Der erste Nutzen war, dass bei Männern, die Docetaxel erhielten, im Vergleich zu solchen, die mit Mitoxantron behandelt wurden, häufiger Schmerzen vermindert wurden. Jeder, der es selbst erlebt hat oder einen Mann betreut hat, der wegen fortgeschrittenem PK Knochenschmerzen hatte, versteht die Bedeutung dieses Nutzens. Der zweite Vorteil, der bei der Anwendung von Docetaxel, verglichen mit Mitoxantron, bei Männern mit fortgeschrittenem PK beobachtet wurde, war eine Verbesserung der Lebensqualität. Der größte Nutzen bei der Docetaxelgruppe bezüglich der Lebensqualität lag auf dem Gebiet von Gewichtsverlust, Appetit, Schmerzen, körperlichem Wohlbefinden und den Funktionen des Verdauungs- und des Urogenitaltrakts. Es ist wohlbekannt, dass unbehandelter fortgeschrittener Prostatakrebs die Lebensqualität eines Mannes ruiniert, oft für viele Monate oder sogar Jahre, bevor er der Erkrankung erliegt.

## Wie steht es mit der Chemotherapie bei Prostatakrebs in früheren Stadien?

Da der Nutzen einer Therapie auf Docetaxel-Basis nun bekannt ist, wird ihre potenzielle Rolle bei PK in früheren Stadien zu einer viel wichtigeren Frage. Es müssen meh-

rere Gruppen von PK-Patienten im Frühstadium betrachtet werden. In der ersten Gruppe sind Männer, bei denen ein "Hochrisiko"-PK neu diagnostiziert worden ist. Allgemein gesprochen, ist ein Hochrisiko-PK definiert als einer mit einem PSA > 20 ng/ml oder einer Gleason-Summe von 8 oder höher oder einem klinischen Stadium T3 oder höher, das per digital-rektaler Untersuchung bestimmt wurde (der Tumor dehnt sich bereits über die Prostata hinaus aus). Männer mit einem Hochrisiko-PK haben eine hohe Wahrscheinlichkeit (im Allgemeinen > 50 %) für ein Rezidiv auch nach einer definitiven lokalen Therapie wie Operation, Bestrahlung oder Kryotherapie. Der Hauptgrund dafür ist das Vorliegen einer mikroskopischen Erkrankung außerhalb der Prostata und jenseits der Reichweite der lokalen Behandlung. Kliniker und Patienten sind durch die Anwendung von Nomogrammen jetzt besser in der Lage, solche Männer zu erkennen (siehe Dr. Glenn Tismans Artikel "Using Nomograms to Predict PC Treatment Outcomes" in den PCRI *Insights*, Nov 2005 Vol. 8, No. 4<sup>4</sup>).

Chemotherapie bei Hochrisikopatienten wird "neoadjuvant" oder "adjuvant" angewandt. (bei einer neoadjuvanten Chemotherapie wird diese vor jeder anderen Therapie wie Operation oder Bestrahlung durchgeführt. Eine adjuvante Chemotherapie wird zur gleichen Zeit wie eine oder mehrere andere Therapien durchgeführt). Seit kurzem unterstützen präklinische Daten zum optimalen Einsatz und zur Kombination von Chemotherapie mit Hormonblockade das Anwenden einer gleichzeitigen Therapie [6]. Es wurden zahlreiche kleine Phase-II-Studien mit neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapien an Männern mit Hochrisiko-PK durchgeführt, mit ermutigenden Ergebnissen [7]. Eine kleine, aber interessante Studie, die für frühzeitige Chemotherapie bei Hochrisiko-Patienten spricht, wurde von Wang et al. durchgeführt [8]. Sie teilten nach dem Zufallsprinzip 96 Männer mit Hochrisiko-PK oder fortgeschrittenem metastasierten PK für Mitoxantron plus kombinierte Hormonblockade (CHB) und nur CHB auf. Bei den 38 Patienten ohne metastatische Erkrankung, die mit Mitoxantron und CHB behandelt worden waren, war das mediane Überleben signifikant besser (80 Monate gegenüber 36 Monaten für nur mit CHB behandelte Männer). Im Gegensatz dazu wurde bei Männern mit metastatischer Erkrankung bei der Kombination von Mitoxantron und CHB kein Überlebensvorteil festgestellt. Mehrere große randomisierte klinische Phase-III-Studien laufen derzeit oder sind in Planung und sollten uns bessere Antworten auf die Frage geben, ob die Hinzunahme einer Chemotherapie bei Männern mit Hochrisiko-PK wirksam ist.

Die zweite Studie, in der Männer mit frühzeitiger Chemotherapie behandelt werden, setzte den Schwerpunkt bei Männern mit steigendem PSA nach lokaler Therapie (üblicherweise als "PSA-Rezidiv" bezeichnet), insbesondere

Männer mit einer kurzen PSA-Verdoppelungszeit (< 6 Monate) und dem Risiko verkürzten Überlebens [9]. Husain et al. untersuchten 39 Männer (sieben mit klinischen Metastasen und 32 ohne) mit einem steigenden PSA von > 4 ng/ml nach Operation oder Bestrahlung, die mit Docetaxel behandelt wurden, gefolgt von 12 bis 20 Monaten einer CHB. Die interessanteste Feststellung bei dieser Studie war, dass fünf der mit der Kombination behandelten Männer ein niedriges und stabiles PSA von 0,1 ng/ml für eine mediane Zeit von 18,9 Monaten nach der Therapie beibehielten. Drei dieser fünf Männer hatten zu Beginn Weichteilmetastasen, verblieben aber in vollständiger Remission [10].

Eine dritte Gruppe bestand aus Männern mit hormonrefraktärem Prostatakrebs (HRPK). HRPK wird allgemein definiert als steigendes PSA trotz eines Testosteronspiegels im Kastrationsbereich ( $\leq 0,2$  ng/ml), aber keinem sichtbaren Krebs außerhalb der Prostata, wie etwa in den Knochen oder den Lymphknoten. Männer, die einen HRPK entwickeln, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, eine sichtbar metastasierte Erkrankung zu entwickeln (gemäß einer Analyse innerhalb von etwa neun Monaten [11]), insbesondere, wenn sie nach dem Einleiten der CHB nie einen PSA-Nadir von unter 0,05 ng/ml erreichen [12]. Das Argument, dass eine Chemotherapie eingesetzt werden sollte, sobald ein HRPK diagnostiziert worden ist, wird durch die Erfahrung und den nachgewiesenen Nutzen bei anderen soliden Tumoren wie Brust- und Kolorektalkrebs nahegelegt, wo eine adjuvante Chemotherapie als Standard betrachtet wird [13].

## Das Kombinieren von Chemotherapie beim fortgeschrittenen Prostatakrebs mit neuartigen Wirkstoffen

Eine wichtige Betrachtung für eine Therapieentscheidung bei metastasiertem HRPK ist die Heterogenität der Erkrankung. Heterogenität bei fortgeschrittenem PK bedeutet einfach, dass bei einem Patienten mehrere oder multiple Klonformen der PK-Zellen vorhanden sind. Deshalb macht die Kombination von Chemotherapie mit einem neuartigen oder innovativen Wirkstoff sich unser wachsendes Verständnis der Biologie von fortgeschrittenem Prostatakrebs zunutze.

Tabelle 1 enthält eine Auflistung neuartiger Wirkstoffe, die für sich oder zusammen mit Docetaxel bei fortgeschrittenem PK untersucht werden. Einer der aufregendsten dieser neuartigen Wirkstoffe für fortgeschrittenen PK ist Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), das von der FDA bereits für Nierenkrebs zugelassen wurde. Bevacizumab ist ein anti-vascular endothelial growth factor (VEGF-) Antikörper und wirkt, indem es die Blutzufuhr zu Tumoren hemmt (Antiangiogenese). In einer Phase-II-Studie an 79 Männern mit fortgeschrittenem PK erbrachte die Kombination aus Docetaxel, Estramustin und Bevacizumab bei 81 % der Patienten einen PSA-Abfall, eine mediane Zeit bis zur Progression der Erkrankung von 9,7 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 21 Monaten [14].

Ein anderer antiangiogener Wirkstoff, Thalidomid, ist in Phase-II-Studien sowohl allein als auch in Kombination

4 Anm. des Übers.: Dieser Artikel liegt auch in deutscher Übersetzung vor ("Das Anwenden von Nomogrammen zur Vorhersage des pathologischen Stadiums und des Behandlungsergebnisses bei Prostatakrebspatienten", zu finden im Internet auf der Seite <http://www.prostatakrebs.de> ⇒ Texte ⇒ Tisman).

mit Docetaxel an Männern mit fortgeschrittenem PK erprobt worden [15]. Als Thalidomid mit Docetaxel kombiniert wurde, waren die Ansprechraten besser als bei Docetaxel allein, und das Überleben verbesserte sich. Kürzlich wurde über eine Dreifachkombination aus Docetaxel, Thalidomid und Bevacizumab bei fortgeschrittenem PK berichtet [16]. Erste Ergebnisse dieser Phase-II-Studie an 60 Patienten zeigen PSA-Ansprechraten von 86 % und bei vielen dieser Patienten eine signifikante Verbesserung der messbaren Erkrankung.

## Schlussfolgerung

Jetzt, da der Nutzen einer Therapie auf der Basis von Docetaxel bei fortgeschrittenem PK bekannt ist, wird wahrscheinlich mehr Männern bei fortgeschrittener Erkrankung eine Chemotherapie angeboten werden. Die Schlussfolgerung, dass der einzige zu erwartende Nutzen in einer Erhöhung des medianen Überlebens von 2 bis 2½ Monaten bestünde, täuscht. Diese kurze Zeitspanne ist ein verwässerter Durchschnittswert, in den alle Männer eingeschlossen sind, die nicht so gut ansprechen wie Männer, die mit Mitoxantron, aber danach mit Docetaxel behandelt worden waren. Es muss auch auf anderen Nutzen hingewiesen werden, der bei dieser Gruppe von Männern aus einer Chemotherapie gezogen wird, wie Schmerzreduktion und eine allgemein verbesserte Lebensqualität. Nach aller Wahrscheinlichkeit wird die Anwendung von neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapien bei Patienten mit hohem Risiko, PSA-Rezidiv und HRPC immer häufiger werden. Und schließlich ist die Kombination von Docetaxel mit neuartigen Wirkstoffen

gegen Krebs eine logische Erweiterung, und es zeigt sich aufregendes Ansprechen, das in der Vergangenheit nie für möglich gehalten worden wäre.

**Tabelle 1** Ausgewählte im Frühstadium einer Studie befindliche neuartige Wirkstoffe (viele davon im Kombination mit einer Chemotherapie) gegen metastasierten hormonrefraktären Prostatakrebs

Zielgebiet	Wirkstoff(e)
Mikrotubulus	Epotholone, Halichondrin, B-Analogon, SB715992
VEGF, VEGFR, Integrin	Bevacizumab, EMD121974, PTK787, SU11248
Histondeacetylase	SAHA, Aplidin
EGFR, PDGF, HER-2	Sorefanib, Imatinib, Trastuzumab
AKT, mTOR	CCI779, RAD001
Endothelinrezeptor	Atrasentan
Immunmodulation	Vaccine (GVAX, APC8105), Lenalindomid, Revamid, Prostatovac-VF, Provenge
Apoptotischer Pfad	Gossypol, Bcl-2-Antisense, Anticlusterin
Proteosom-Hemmung	Bortezomib
Antiangiogen	Thalidomid

Ein anderer neuartiger Wirkstoff, DN-101, eine hochdosierte Form von Calcitriol, das eine biologisch aktive Form des Vitamin D ist, hat bei fortgeschrittenem PK in Kombination mit Docetaxel ermutigende Ergebnisse gezeigt. Beer et al. berichteten kürzlich über erste Ergebnisse der AIPC-Studie zu Taxotere-Verstärkung durch Calcitriol (ASCENT) [17]. Diese Ergebnisse deuten auf einen verbesserten Überlebensvorteil mit dieser Kombination gegenüber nur Docetaxel hin. Allerdings läuft die Analyse noch, und größere Studien sind für die Zukunft geplant. Interessanterweise scheint die Zugabe von DN-101 gegen Nebenwirkungen der Chemotherapie zu schützen, wie Antriebschwäche, Magen-Darm- und thrombotische Ereignisse (eine umfassende Diskussion dieser Nebenwirkungen von Chemotherapie wird in einer der nächsten Ausgaben der *Insights* präsentiert werden).

Von radiopharmakologischen Wirkstoffen, nämlich Strontium-89 und Samarium-189, ist gezeigt worden, dass sie bei Männern mit metastasiertem PK Knochenschmerzen mildern [18,19] (dies wurde in Oliver Sartors Artikel "Newer Concepts in the Treatment of HRPC with Bone Metastases" in den PCRI *Insights* Mai 2005, Vol. 8, No. 2 beschrieben). Man glaubt, dass diese Wirkstoffe durch das Freisetzen von Strahlen über kurze Strecken PK-Zellen im Knochen abtöten können, was eine Schmerzbefreiung bewirkt. Die Daten einer kleinen Phase-I-Studie, bei der Samarium und Docetaxel kombiniert wurden, haben eindrucksvolle Ergebnisse gezeigt, mit einem PSA-Rückgang von > 80 % bei vier von sechs Patienten [20]. Weitere Studien laufen derzeit.

### Schrifttum:

1. Tannock IF, et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative endpoint. *J Clin Oncol* 14:1756-1764, 1996.
2. Kantoff PW, et al: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol* 17:2506-2513, 1999.
3. Tannock IF, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502-1512, 2004.
4. Petrylak DP, et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513-1520, 2004.
5. Kato I, et al: Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: Surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer* 92(8):2211-19, 2001.
6. Eigel B, et al: Timing is everything: Pre-clinical evidence supporting simultaneous rather than sequential chemo-hormonal therapy for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11:4905-4911, 2005.
7. Gleave M, et al: High-Risk localized prostate cancer: A case for early chemotherapy. *J Clin Oncol* 23(32):8186-8191, 2005.
8. Wang J, et al: Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in

- advanced prostate cancer. *BJU Int* 86:675-680,2000.
9. D'Amico AV, et al: Prostate specific antigen failure and mortality. *Prostate Cancer Sym (suppl; abstr 204:195)* 2006.
  10. Hussain A, et al: Docetaxel followed by hormone therapy in men experiencing increasing prostate-specific antigen after primary local treatment for prostate cancer. *J Clin Oncol* 23(12):2789-2796, 2005.
  11. Bianco FJ, et al: Duration of response to androgen deprivation therapy and survival after subsequent biochemical relapse in men initially treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 22:394s,(suppl; abstr 4552),2005.
  12. Scholz, et al: Ultra-sensitive PSA nadir on testosterone-inactivating pharmaceutical accurately predicts early prostate cancer progression. *Prostate Cancer Sym (suppl; abstr 40:113)*, 2006.
  13. Ryan CJ, et al: Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: Now it's a question of "when?" *J Clin Oncol* 23(32):8242-8246, 2005.
  14. Picus J, 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 (suppl; abstr 1578)* 2003.
  15. Salimichokami M, et al: Combining angiogenesis with cytotoxic chemotherapy enhances PSA response in hormone refractory prostate cancer: a randomized study of weekly docetaxel alone or in combination with thalidomide. *Proc Am Soc Clin Oncol (suppl; abstr 1725)* 2003.
  16. Ning, YM, et al: A phase II trial of docetaxel, thalidomide, bevacizumab, and prednisone in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Prostate Cancer Sym (suppl; abstr 224:205)* 2006.
  17. Beer TM, et al: "ASCENT: A double-blinded randomized study of DN-101 plus docetaxel vs. placebo plus docetaxel in androgen independent prostate cancer (AIPC)". *ECCO (abstr 811)*, 2005.
  18. Oosterhof GO, et al: Strontium-89 versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: A phase III study. *Eur Urol* 44:519-526,2003.
  19. Sartor O, et al: Samarium-153 for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 63:940-945, 2004.
  20. Widmark A, et al: Optimizing the time of co-administration of docetaxel and samarium-153 for advanced androgen independent carcinoma of the prostate [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:433,2003.