

**Angiogenese und
Antiangiogenesetherapie
des Prostatakarzinoms**

Beecken W-D, Blaheta R

Engl T, Jonas D

Blickpunkt der Mann 2005; 3 (1)

14-18

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Angiogenese und Antiangiogenesetherapie des Prostatakarzinoms

W.-D. Beecken, T. Engl, D. Jonas, R. Blaheta

Die Behandlung von fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinomen, insbesondere im androgenunabhängigen Stadium, ist extrem problematisch. Über die letzten 10 Jahre wurden zahlreiche biologische Behandlungsstrategien für das Prostatakarzinom entwickelt. Eine der vielversprechendsten neuen Behandlungsprinzipien des Prostatakarzinoms stellt die Antiangiogenesetherapie dar. Die vorliegende Übersicht beschreibt die Mechanismen der Angiogenese und die Ergebnisse antiangiogener Behandlungskonzepte beim Prostatakarzinom.

*Medical treatment of advanced and metastasized prostate cancer, especially in the androgen independent state, is extremely difficult. However, over the past 10 years several biological treatment options have been developed. One of the most promising new therapeutic options for the systemic treatment of androgen independent prostate cancer is the inhibition of angiogenesis. The following review describes the angiogenic mechanisms in prostate cancer as well as the results of anti-angiogenic therapy in prostate cancer. **Blickpunkt DER MANN 2005; 3 (1): 14–18.***

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes in den westlichen Industrienationen und die zweithäufigste Todesursache. Im Jahr 2000 sind in Europa ungefähr 90.000 Männer an einem Prostatakarzinom gestorben. Heute gilt weiterhin, daß die einzige Möglichkeit auf Heilung in der frühen Diagnosestellung und radikalen Tumorentfernung durch Operation oder Bestrahlungstherapie liegt. Befindet sich der Tumor in einem disseminierten Stadium, haben wir keinen kurativen Therapieansatz zur Hand [1].

Angiogenese, das Aussprossen von vorbestehenden Kapillargefäßen, ist ein biologischer Prozeß, welcher essentiell für bestimmte physiologische Abläufe, aber auch das Wachstum maligner Tumoren ist. Basierend auf dieser Abhängigkeit postulierte Judah Folkman von der Harvard Medical School in Boston, Massachusetts, bereits vor mehr als 30 Jahren, daß eine Antiangiogenesetherapie eine neue Option in der Behandlung maligner Tumoren bilden könnte.

Die vorliegende Übersicht beschreibt die Mechanismen der Angiogenese, erläutert den Wissensstand über die Tumoriangiogenese des Prostatakarzinoms und beschreibt die Studienergebnisse einiger Angiogeneseinhibitoren, welche sich unter anderem beim Prostatakarzinom in klinischer Testung befinden.

Angiogenese

Angiogenese ist ein physiologischer Prozeß. Normalerweise gehören die gefäßwandbildenden Endothelzellen zu den sich am seltensten teilenden Zellen des menschlichen Körpers [2]. Sie stehen unter ständiger Kontrolle von endogenen Angiogenesestimulatoren (z. B. Vascular Endothelial Growth Factor und Basic Fibroblast Growth Factor) und endogenen Angiogeneseinhibitoren (z. B. Thrombospondin-1 und Platelet Factor 4). Unter physiologischen Bedingungen befinden sich diese Faktoren in einem Gleichgewicht (angiogene Balance). Im Rahmen dieses Gleichgewichts

findet ein zum Erhalt der funktionellen Gefäßwand notwendiger Endothelzellumsatz, aber kein quantitativer Zuwachs an Endothelzellen (also keine Angiogenese) statt [2]. Angiogenese wird nur kurzzeitig und sehr kontrolliert für Prozesse wie z. B. Wundheilung und Aufbau der Endometriumschleimhaut aktiviert.

Durch die Entartung einer Körperzelle entsteht ein maligner Zellklon, welcher zu einem malignen Tumor heranwachsen kann. Die Entartung normaler Körperzellen in maligne Tumorzellen ist nicht angiogeneseabhängig [3]. Nach Initiation des malignen Zellklons wächst dieser zunächst unabhängig von der Bildung neuer Blutgefäße (avaskuläre Phase). Zu diesem Zeitpunkt der Tumorprogression befindet sich der Tumor (bzw. Zellhaufen) noch im sogenannten angiogenen Gleichgewicht. Die Versorgung der Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen wird in dieser Phase durch Diffusion aufrechterhalten. Wächst der Tumor über mikroskopische Dimensionen hinaus, kann die Versorgung der Tumorzellen aufgrund der zu weiten Diffusionsstrecke nicht mehr durch Diffusion aufrechterhalten werden [2, 4]. Zu diesem Zeitpunkt ist es für einen Tumor essentiell, Angiogenese zu aktivieren. Dies bedeutet, daß eine weitere Größenzunahme und damit verbunden auch die Möglichkeit zur Metastasierung des Tumors erst möglich ist, nachdem der Tumor Angiogenese induziert hat. Maligne Zellklone, welche zu klinisch relevanten Tumorerkrankungen heranwachsen, durchlaufen an dieser Stelle den sogenannten „angiogenen Switch“ [3]. Das heißt, ein Tumorzellklon wird in die Lage versetzt, Angiogenese zu stimulieren. Hieraus resultiert die Verschiebung des „angiogenen Gleichgewichts“. Es kommt zu einer Nettostimulation von Endothelzellproliferation und Gefäßwachstum (Angiogenese).

Die Verschiebung des angiogenen Gleichgewichts kann auf zweierlei Arten erreicht werden. Entweder durch die gesteigerte Sekretion oder Freisetzung von Angiogenesestimulatoren oder durch Hemmung der Sekretion oder Freisetzung von Angiogeneseinhibitoren [3, 5]. So konnten Machtens und Kollegen zeigen, daß die verminderte Expression des Angiogenesehemmers und Tumorsuppressors Maspin im Prostatakarzinomgewebe mit einer erhöhten Vaskularisation und einer Verschlechterung der Prognose einhergeht [6, 7].

Wird das angiogene Gleichgewicht in Richtung Angiogenesestimulation verschoben, kommt es zur Ein-

Von der Klinik für Urologie und Kinderurologie der J. W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Wolf-D. Beecken, Leitender Oberarzt der Sektionen Uroonkologie und Forschung, Klinik für Urologie und Kinderurologie, J. W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt am Main; E-Mail: beecken@em.uni-frankfurt.de

leitung der „angiogenen Kaskade“. Den ersten Schritt dieser Kaskade bildet die Auflösung der extrazellulären Matrix und der vaskulären Basalmembran durch die Einwirkung von Proteasen wie z. B. Metalloproteinasen. Ist die Basalmembran eröffnet, wandern die Endothelzellen aus ihrem Verbund und orientieren sich in Richtung des angiogenen Stimulus. An der Spitze dieser Migrationssäule proliferieren die Endothelzellen und bilden, durch kreisförmige Verformung, gefäßähnliche Strukturen. Diese Prozesse führen in ihrer Summe zur Entstehung neuer Tumorgefäße, welche die Sicherstellung der Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen bis ins Tumorzentrum ermöglicht. Zusätzlich zu dem nutritiven Effekt haben die Endothelzellen, welche eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren produzieren, einen parakrinen, stimulierenden Effekt auf die Tumorzellproliferation [8]. In dieser „vaskulären Phase“ der Tumorprogression proliferieren die Tumorzellen exponentiell. [3]. Typische Tumorsymptome, wie z. B. Hämaturie beim Blasenkarzinom, treten erst in der vaskulären Phase der Tumorprogression auf. Sämtliche Mechanismen der angiogenen Kaskade stellen potentielle Angriffspunkte für eine Antiangiogenesetherapie dar (Abb. 1).

Angiogenese des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist ein angiogener Tumor. In zahlreichen Studien konnte die Expression von unterschiedlichen Angiogenesefaktoren mit dem klinischen Verlauf des Prostatakarzinoms in Korrelation gebracht werden. So konnte z. B. gezeigt werden, daß die Konzentration von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) im Prostatakarzinomgewebe deutlich höher als im normalen Prostatagewebe ist [9]. Ebenso fanden sich bei Patienten mit Prostatakarzinomen deutlich erhöhte Serumlevel für basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) verglichen mit Kontrollpersonen [10]. Die Expression eines weiteren Angiogenesefaktors, Thymidin Phosphorylase (TP), auch als Platelet-Derived Endothelial Cell Growth Factor (PD-ECGF) bezeichnet, fand sich in enger Korrelation zur Gefäßdichte und zum Gleason-Score im Prostatakarzinomgewebe exprimiert und wird daher als besonders wichtig für die Angiogenese des Prostatakarzinoms angesehen [11].

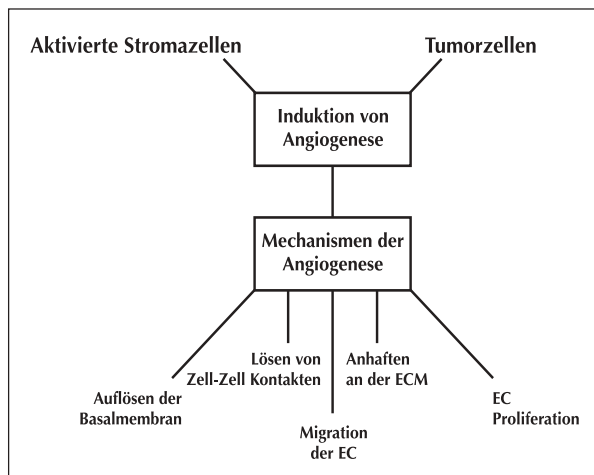


Abbildung 1: Mechanismen der angiogenen Kaskade.

Neben der Expression von Angiogenesestimulatoren wird die Tumorangiogenese häufig anhand der Mikrogefäßdichte eines Tumors bewertet. Bereits in sehr frühen Studien von Weidner und Kollegen zeigte die Mikrogefäßdichte (MVD) beim Prostatakarzinom enge Bezüge zu histologischen und klinischen Tumorparametern, wie Gleason-Score und dem Vorhandensein von Metastasen [12]. In einer kürzlich erschienenen Arbeit zeigten Bono und Kollegen, daß die Bestimmung der Gefäßdichte beim Prostatakarzinom den Krankheitsverlauf nach radikaler Prostataentfernung zuverlässig vorherzusagen vermag [13].

Insgesamt ist das Prostatakarzinom hinsichtlich seiner Angiogenese ein gut untersuchter Tumor. Es wurde bereits vielfach postuliert, daß das Prostatakarzinom ob seiner gut untersuchten Angiogenesemechanismen und aufgrund mangelnder systemischer Therapieoptionen ein geeigneter Tumor für die Antiangiogenesetherapie sei. Aus diesem Grund gibt es zahlreiche, insbesondere tierexperimentelle Untersuchungen zu unterschiedlichen Angiogenesehemmern beim Prostatakarzinom.

Antiangiogenesetherapie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom ist ein extrem chemotherapiereisistenter Tumor, der eine hohe Inzidenz hat. Patienten mit fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinomen werden aufgrund der hohen Prävalenz und der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten vielfach in Studien mit neuen Wirkstoffen behandelt. Hierbei stellt die Antiangiogenesetherapie eine wichtige neue Therapieoption dar.

Die erfolgreichste systemische Therapie beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist derzeit die chirurgische oder medikamentöse Androgendeprivation. Der therapeutische Effekt der Androgendeprivation basiert auf der Androgenabhängigkeit der Prostatakarzinomzellen. Der Einfluß von Androgenen, insbesondere Dihydrotestosteron (DHT), führt zu einer erhöhten Proliferations- und gleichzeitig zu einer gesenkten Apoptoserate der Prostatakarzinomzellen [14]. Wissenschaftliche Untersuchungen des Wirkmechanismus der Androgendeprivation haben gezeigt, daß das Fehlen von Testosteron in der normalen Prostata und auch im Prostatakarzinom primär zur Apoptose von Endothelzellen der Gefäßwände und damit zu einem Rückgang der Kapillardichte im Normal- oder Tumorgewebe führt [15, 16]. Diese Ergebnisse zeigen, daß der therapeutische Effekt der Androgendeprivation beim Prostatakarzinom zumindest teilweise auf einer antiangiogenen Wirkung basiert.

Wie bereits oben erwähnt, wurden zahlreiche neue Wirkstoffe und Moleküle mit Antitumorwirkung beim Prostatakarzinom untersucht. Daher findet sich in der Literatur auch eine große Zahl von Studien, die sich mit der Wirkung antiangiogener Wirkstoffe beim Prostatakarzinom befassen. Ein Großteil der Wirkstoffe ist jedoch unzureichend untersucht und bildet lediglich den Gegenstand von ein bis zwei Publikationen. In diesen Fällen liegen weitere Daten nicht vor. Im folgenden sollen einige Wirkstoffe beschrieben werden,

deren antiangiogene Wirkung, auch auf das Prostatakarzinom, besser dokumentiert ist.

TNP-470

TNP-470 ist ein synthetisches Analog von Fumagillin, einem antiangiogenen Wirkstoff, der aus dem Pilz *Aspergillus fumigatus fresenius* isoliert wurde [17]. Der Wirkmechanismus von TNP ist bis heute nicht vollständig geklärt. In neueren Studien konnte die Methionin-Aminopeptidase (MetAP-2), ein potentieller Zellzyklusregulator, als Zielmolekül von TNP isoliert werden [18]. Nachdem in präklinischen Studien eine gute Antitumoraktivität auf zahlreiche unterschiedliche Tumormodelle und nur unwesentliche Nebenwirkungen festgestellt wurden, wurde TNP im Jahr 1992 für klinische Phase-I-Studien freigegeben. In Phase-I-Studien an fortgeschrittenen Tumoren, Kaposi-Sarkomen, Nierenzellkarzinomen und Zervixkarzinomen wurden Dosen zwischen 9,3 und 235 mg/m² angewendet. Als dosislimitierende Toxizität wurde die Neurotoxizität, welche nach Absetzen des Wirkstoffes komplett reversibel war, identifiziert.

Yamaoka und Kollegen fanden neben der antiangiogenen Wirkung eine direkte Antitumorzellwirkung von TNP auf hormonresistente Prostatakarzinomzellen. Im Tiermodell zeigte TNP eine 96%-Hemmung des Wachstums von hormonresistenten Prostatakarzinomen in Mäusen [19]. In einer Phase-I-Studie an 33 Patienten mit einem hormonresistenten Prostatakarzinom wurde die maximal tolerable Dosis mit 70 mg/m² festgelegt. Dosislimitierende Toxizität war hier ein neurologisch-psychiatrischer Symptomkomplex bestehend aus Anästhesie, Gangunsicherheiten und Agitation. Diese Symptome waren nach Absetzen des Wirkstoffes innerhalb von maximal 14 Wochen vollständig reversibel. Ein definitiver Antitumoreffekt von TNP wurde in dieser Studie nicht beobachtet. Es zeigte sich in einigen Patienten sogar ein vorübergehender PSA-Anstieg [20]. Dieser konnte in einer weiteren Studie mit einer erhöhten Transkriptionsrate des PSA-Proteins, verursacht durch TNP-470, erklärt werden [21].

Derzeit kann noch kein abschließendes Urteil über die Wirkung von TNP-470 beim hormonresistenten Prostatakarzinom gefällt werden. Probleme in der Beurteilung der Effektivität ergeben sich aus dem durch TNP-470 verursachten PSA-Anstieg. Weitere Studien sind auf dem Weg.

Thalidomid

Thalidomid wurde in den 1950er Jahren als Sedativum angewandt, in den 1960er Jahren wegen seiner Embryotoxizität vom Markt genommen und 1994 von D'Amato als Angiogeneseinhibitor identifiziert [22]. Über den antiangiogenen Wirkmechanismus von Thalidomid ist noch nicht viel bekannt. In einer Studie konnte gezeigt werden, daß die Angiogenesestimulatoren Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) im Serum von Thalidomid-behandelten Patienten gesenkt wurde [23]. In der medizinischen Literatur finden sich mehrere Phase-II-Studien mit Thalidomid allein oder in Kombination mit z. B. Docetaxel beim hormonresistenten Prostatakarzinom. In einer Phase-II-Studie vom National Cancer Institute wurden insgesamt 63 Patienten behandelt, davon 50 Patienten in einem Niedrigdosis-

Arm (200 mg/Tag) und 13 Patienten in einem Hochdosis-Arm (200 mg eskalierend bis maximal 1200 mg/Tag) [24]. Ein Rückgang des PSA wurde in 58 % bzw. 68 % der Patienten des Niedrig- bzw. Hochdosis-Arms registriert. Einen > 50 % PSA-Abfall zeigten 18 % der Patienten im Niedrigdosis-Arm. Bei einigen Patienten konnte ein Rückgang von Knochenmanifestationen anhand von Knochenszintigrammen nachgewiesen werden. Vier Patienten, die länger als 9 Monate behandelt wurden, entwickelten periphere Neuropathien.

In einer „open-label“-Phase-II-Studie wurden 20 Patienten mit einem hormonunabhängigen Prostatakarzinom mit Thalidomid in einer Dosis von 100 mg/Tag für maximal 6 Monate behandelt [23]. Fünfzehn Prozent der Patienten zeigten einen PSA-Rückgang > 50 %. Sieben der 20 Patienten führten die Therapie für 6 Monate durch. Vor Beginn der Therapie zeigten vier der sieben Patienten subklinische Zeichen einer peripheren Neuropathie, am Ende der 6monatigen Therapie waren diese subklinischen Zeichen bei allen sieben Patienten nachweisbar.

Eine randomisierte Phase-II-Studie mit Thalidomid (200 mg/Tag) oder in der Kombination Thalidomid (selbe Dosis) und Docetaxel (30 mg/Woche für 3 Wochen mit einer Woche Pause) zeigte Vorteile für die Kombinationstherapie [25]. Ein > 50 %iger PSA-Rückgang zeigte sich bei 35 % der Patienten im Thalidomid-Arm und bei 53 % der Patienten im Kombinationsarm. Nebenwirkungen beschränkten sich größtenteils auf Fatigue, Hyperglykämie und Lungentoxizität und wurden in beiden Armen gesehen. Die Autoren folgerten, daß die Kombination aus zytotoxischer und antiangiogener Therapie eine gute Option in der Behandlung androgenresistenter Prostatakarzinome darstellt.

Kürzlich konnte in einer tierexperimentellen Studie gezeigt werden, daß Thalidomid und Interferon alpha-2b synergistisch die Tumorigenese sowie das Wachstum von Prostatakarzinomen und anderen Tumoren in Mäusen hemmen [26]. Alpha-(3-Aminophthalidomid), ein Thalidomid-Analogon, auch CC5013 genannt, befindet sich derzeit in klinischer Entwicklung und zeigt besonders beim Multiplen Myelom gute therapeutische Effekte [27].

Carboxiamido-Triazole (CAI)

CAI ist ein Signaltransduktionsinhibitor mit Antitumor- und antiangiogener Wirkung. Es wird angenommen, daß CAI seine Wirkung durch die Hemmung von Schlüsselenzymen des Zellmetabolismus entfaltet [28]. In einer Phase-I-Studie kam es bei 47 % der behandelten Patienten zu einer Stabilisierung des Tumors. Die dosislimitierende Toxizität bestand in Ataxie und Konfusion. Die maximal tolerable Dosis wurde in dieser Studie mit 300 mg/m²/Tag festgelegt [29].

In einer Phase-II-Studie wurden 15 Patienten mit einem hormonresistenten Prostatakarzinom behandelt. Alle Patienten zeigten nach einer mittleren Behandlungsdauer von 2 Monaten Tumorprogression [30]. Die Autoren kamen zu der Schlußfolgerung, daß CAI als Monotherapie keine Option in der Therapie des hormonresistenten Prostatakarzinoms darstellt. Kombinationsstudien mit z. B. zytotoxischen Wirkstoffen bleiben abzuwarten.

Konklusion

Die beschriebenen Wirkstoffe sind nur eine kleine Auswahl von Angiogeneseinhibitoren, welche sich zur Zeit in klinischer Testung befinden. Weitere Wirkstoffe und Proteine sind z. B. Marimastat, Angiostatin, Endostatin, SU 6668 und noch viele mehr.

Eine sehr verlockende Vorstellung bei der Anwendung von Angiogeneseinhibitoren in der Krebstherapie ist die Annahme, daß sich aufgrund der primären Beeinflussung von stimulierten, jedoch nicht transformierten Endothelzellen, welche nicht über die Mutagenität von Tumorzellen verfügen, keine Therapieresistenz entwickelt [31]. Nach Ansicht des Verfassers kann dies ein Trugschluß sein. Es ist augenfällig, daß bei vielen Wirkstoffen mit angeblich antiangiogener Wirkung der eigentliche Wirkmechanismus nicht bekannt ist. Ein Wirkstoff wird als Angiogeneseinhibitor klassifiziert, sobald dieser in Endothelzellassays (Endothelzellproliferationsassay, Aortenringassay, Endothelzellmigrationsassay, CAM-Assay etc.) eine entsprechende Wirkung zeigt. Zumeist ist dadurch jedoch weder eine Spezifität der Wirkung auf Endothelzellen noch ein definitiver Wirkmechanismus bewiesen. Es ist bei vielen Wirkstoffen völlig offen, an welcher Stelle der angiogenen Kaskade sie angreifen, ob sie zu einer spezifischen Induktion von Apoptose bei Endothelzellen führen, oder ob sie mit Stimulatoren der Endothelzellproliferation interferieren. Sollte ein Angiogeneseinhibitor mit einem bestimmten Angiogenesestimulator, wie z. B. VEGF interferieren und dadurch seine Wirkung entfalten, ist es sehr wohl denkbar, daß nach anfänglicher Tumorregression, Tumorzellklone selektioniert werden, welche sich eines anderen Stimulators, z. B. bFGF, bedienen und es zur sekundären Tumorprogression (im Sinne einer Resistenz) kommt. Andererseits ist es sehr wohl nachvollziehbar, daß ein Wirkstoff, der direkt und spezifisch auf die Proliferation von Endothelzellen einwirkt und nicht über sekundäre, tumorbeeinflusste Mechanismen wirkt, tatsächlich zur Umgehung der Drogenresistenz führen kann.

Bisher hat sich mit der Antiangiogenesetherapie kein bahnbrechender Durchbruch in der Behandlung des hormonresistenten Prostatakarzinoms gezeigt. Dies mag zum einen in der mangelnden Untersuchung der Wirkmechanismen begründet liegen, zum anderen müssen weitere Studien mit veränderten Applikationsformen durchgeführt werden. Der Verfasser ist der Überzeugung, daß eine Krebstherapie niemals eine Monotherapie mit einem Wirkstoff oder einer Wirkstoffklasse sein kann, sondern immer ein multimodales Konzept sein muß. Insofern müssen insbesondere Kombinationsstudien mit Angiogeneseinhibitoren, Chemotherapeutika, Immuntherapeutika, Hormontherapeutika und weiteren neuen Therapiemodalitäten durchgeführt werden.

Literatur:

1. Weingärtner K, Riedmiller H. Prostatakarzinom. *Urologe* [B] 1998; 38: 186–93.
2. Denekamp J. Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as target for cancer therapy. *Br J Radiol* 1993; 66: 181–96.
3. Hanahan D, Folkman J. Pattern and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353–64.

4. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1995; 1: 149–53.
5. Campbell SC, Volpert OV, Ivanovich M, Bouck NP. Molecular mediators of angiogenesis in bladder cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1298–304.
6. Machtens S, Kuczyk M, Serth J, Jonas U. P53 regulated maspin protein expression determines recurrence-free survival of patients with localised prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3 (S1): S27.
7. Machtens S, Serth J, Bokemeyer C, Bathke W, Minssen A, Kollmannsberger C, Hartmann J, Knuchel R, Kondo M, Jonas U, Kuczyk M. Expression of the p53 and Maspin protein in primary prostate cancer: correlation with clinical features. *Int J Cancer* 2001; 95: 337–42.
8. Rak JW, St. Croix BD, Kerbel RS. Consequences of angiogenesis for tumor progression, metastasis, and cancer therapy. *Anti-cancer Drugs* 1995; 6: 3–18.
9. Mazzucchelli R, Montironi R, Santinelli A, Lucarini G, Pugnali A, Biagini G. Vascular endothelial growth factor expression and capillary architecture in high-grade PIN and prostate cancer in untreated and androgen-ablated patients. *Prostate* 2000; 45: 72–9.
10. Meyer GE, Yu E, Siegal JA, Petteway JC, Blumenstein BA, Brawer M. Serum basic fibroblast growth factor in men with and without prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 2304–11.
11. Kikuno N, Yoshino T, Urakami S, Shigeno K, Kishi H, Hata K, Shiing T, Igawa M. The role of thymidine phosphorylase (TP) mRNA expression in the angiogenesis of prostate cancer. *Anti-cancer Res* 2003; 23: 1305–12.
12. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 401–9.
13. Bono Av, Celato N, Cova V, Salvatore M, Chinetti S, Novario R. Microvessel density in prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 123–7.
14. Szende B, Romics I, Torda I, Bely M, Szegegi Z, Lovasz S. Apoptosis, mitosis, p53, bcl(2), Ki-67 and clinical outcome in prostate carcinoma treated by androgen ablation. *Urol Int* 1999; 63: 115–9.
15. English HF, Drago JR, Santen RJ. Cellular response to androgen depletion and repletion in the rat ventral prostate: autoradiography and morphometric analysis. *Prostate* 1985; 7: 41–51.
16. Lekas E, Johansson M, Widmark A, Bergh A, Damber JE. Decrement of blood flow precedes the involution of the ventral prostate in rat after castration. *Urol Res* 1997; 25: 309–14.
17. Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem H, Folkman J. Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature* 1990; 348: 555–7.
18. Sin N, Meng L, Wang MQ, Wen JJ, Bornmann WG, Crews CM. The anti-angiogenic agent fumagillin covalently binds and inhibits the methionine aminopeptidase, MetAP-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6099–103.
19. Yamaoka M, Yamamoto T, Ikeyama S, Sudo K, Fujita T. Angiogenesis inhibitor TNP-470 (AGM-1470) potently inhibits tumor growth of hormone-independent human breast and prostate carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1993; 53: 5233–6.
20. Logothetis CJ, Wu KK, Finn LD, Daliani D, Figg W, Ghaddar H, Gutterman JU. Phase I trial of the angiogenesis inhibitor TNP-470 for progressive androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1198–203.
21. Horti J, Dixon SC, Logothetis CJ, Gua Y, Reed E, Figg WD. Increased transcriptional activity of prostate-specific antigen at the presence of TNP-470, an angiogenesis inhibitor. *Br J Cancer* 1999; 79: 1588–93.
22. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082–5.
23. Drake MJ, Robson W, Mehta P, Schofield I, Neal DE, Leung HY. An open-label phase II study of low-dose thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 822–7.
24. Figg WD, Dahut W, Duray P, Hamilton M, Tompkins A, Steinberg SM, Jones E, Premkumar A, Linehan WM, Floeter MK, Chen CC, Dixon S, Kohler DR, Kruger EA, Gubish E, Pluda JM, Reed E. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1888–93.
25. Figg WD, Arlen P, Gulley J, Fernandez P, Noone M, Fedenko K, Hamilton M, Parker C, Kruger EA, Pluda J, Dahut WL. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 62–6.

26. Bauer JA, Morrison BH, Grane RW, Jacobs BS, Borden EC, Lindner DJ. IFN-alpha2b and thalidomide synergistically inhibit tumor-induced angiogenesis. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23: 3–10.
27. Offidani M, Marconi M, Corvatta L, Olivieri A, Catarini M, Leoni P. Thalidomide plus oral melphalan for advanced multiple myeloma: a phase II study. *Haematologica* 2003; 88: 1432–3.
28. Kohn EC, Jacobs W, Kim YS, Alessandro R, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA. Calcium influx modulates expression of matrix metalloproteinase-2 (72-kDa type IV collagenase, gelatinase A). *J Biol Chem* 1994; 269: 21505–11.
29. Kohn EC, Figg WD, Sarosy GA, Bauer KS, Davis PA, Soltis MJ, Thompkins A, Liotta LA, Reed E. Phase I trial of micronized formulation carboxyamidotriazole in patients with refractory solid tumors: pharmacokinetics, clinical outcome, and comparison of formulations. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1985–93.
30. Bauer KS, Figg WD, Hamilton JM, Jones EC, Premkumar A, Steinberg SM, Dyer V, Linehan WM, Pluda JM, Reed E. A pharmacokinetically guided Phase II study of carboxyamidotriazole in androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2324–9.
31. Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Reilly MS. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997; 390: 404–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)