

SOUČASNÝ POHLED NA HORMONÁLNĚ REFRAKTERNÍ KARCINOM PROSTATY Z HLEDISKA PŘEŽITÍ V ZÁVISLOSTI NA DRUHU TERAPIE

MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., doc. MUDr. Michael Urban, MUDr. Jiří Heráček,
MUDr. Miroslav Záleský, MUDr. Jitka Kuncová, MUDr. Martin Lukeš
Urologická klinika 3. LF UK Praha

Potlačení produkce androgenů pomocí medikamentózní nebo chirurgické kastrace je už více než pět desetiletí tradičním způsobem léčby pokročilých stadií karcinomu prostaty. U všech takto léčených však nakonec dojde k rozvoji hormonální rezistence, která se projeví stoupajícím PSA, progresí nádoru zjištěnou zobrazovacími metodami a zhoršením subjektivních potíží. Léčba pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty, která byla donedávna považována za marné vynaložené úsilí, se s rozvojem nových preparátů v posledních letech významně změnila. Jedním z nejdůležitějších nových terapeutických strategií je sekundární hormonální léčba aplikovaná po selhání primární androgenní deprivace. U některých léčebných postupů může být pozorována příznivá odpověď na tuto alternativní hormonální léčbu, nehledě na přítomné kastracní hodnoty testosteronu. Další možností léčby je chemoterapie.

Klíčová slova: hormonálně refrakterní karcinom prostaty, sekundární hormonální léčba, chemoterapie.

PRESENT VIEW ON HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER FROM THE PERSPECTIVE OF SURVIVAL DEPENDENT ON TYPE OF THERAPY

For more than five decades, the preferred treatment for advanced prostate cancer has been suppression of androgen production by medical or surgical castration. However, all patients treated with androgen deprivation eventually develop resistant disease as manifested by increasing prostate-specific antigen levels, progressive disease on imaging studies and ultimately worsening symptoms. The treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer, once thought to represent a relatively futile endeavor, has changed significantly in the past several years with the development of new therapeutics. One of the most important new treatment strategies involves secondary hormonal manipulation after the failure of primary androgen deprivation. Some patients may respond to alternative hormonal interventions despite the presence of castrate levels of testosterone. Furthermore, the application of chemotherapeutic regimens has provided viable treatment options.

Key words: hormone-refractory prostate cancer, secondary hormonal manipulation, chemotherapy.

Karcinom prostaty zůstává ve všech stadiích alespoň částečně hormonálně senzitivní. Svědčí o tom například to, že neustále přibývá důkazů o nutnosti udržet kastracní hladiny testosteronu u nemocných s progresí nádoru po primární androgenní deprivaci a o negativním klinickém dopadu vysazení medikamentózní androgenní deprivace u těchto pacientů. Silver et al. pozorovali vzestup PSA a hladiny testosteronu po vysazení goserelinu acetátu (1). Jejich výsledky byly potvrzeny čtyřmi nezávislými studiemi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) s celkovým počtem 341 pacientů, z nichž u 16 % byla vysazena medikamentózní androgenní deprivace. Většina klinických dat nasvědčuje tomu, že i karcinom prostaty, který si vyvinul schopnost proliferace při kastracní hladině testosteronu, zůstává androgen-senzitivní. Nehledě na finanční nároky, které tento postup přináší, musíme proto považovat pokračování androgenní suprese za standardní léčbu pacientů s progredujícím hormonálně refrakterním karcinomem prostaty (HRKP).

Vývoj nových prostředků k léčbě HRKP je znesnadňován obtížností vyhodnocování odpovědi na léčbu. Více než 70 % nemocných s metastatickým karcinomem prostaty má pouze kostní metastázy, jejichž rozsah není žádným vyšetřením přesně zjistitelný. Ve většině studií se proto k hodnocení používá zprostředkovaný marker odpovědi na léčbu – PSA. Přitom víme, že existuje populace pacientů, kde stoupající hladina PSA je jediným ukazatelem nádorové progresie po primární androgenní ablaci. Léčbou indu-

kovaný pokles PSA u této skupiny pacientů má v současné době naprosto nejasný klinický význam. Při hormonální léčbě karcinomu prostaty bylo prokázáno, že pokles PSA o více než 50 % vede k delšímu přežití (2–4).

Hormonální terapie

Vysazení antiandrogenů u pacientů s totální androgenní blokádou

Většina pacientů s pokročilým karcinomem prostaty je léčena antiandrogeny již v době, kdy je provedena iničiální chirurgická nebo medikamentózní kastrace, nebo při progresi onemocnění po původně samotné chirurgické nebo medikamentózní kastraci. Užití totální androgenní ablace je však i dnes stále kontroverzní. Velké randomizované studie ani retrospektivní meta-analýzy neprokázaly její jednoznačný přínos (5). Někteří pacienti, u nichž při léčbě antiandrogeny dochází k progresi onemocnění, se subjektivně i objektivně po vysazení antiandrogenů zlepšují. Pokles PSA, zlepšení subjektivní symptomatologie i objektivních parametrů onemocnění bylo pozorováno nejdříve u flutamidu, později i u bicalutamidu a nilutamidu (6–8). Formálně bylo vysazení antiandrogenů hodnoceno u více než 200 pacientů (tabulka 1). Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 15–30 % nemocných, nebyly však nalezeny žádné parametry, které by umožnily tuto pozitivní odpověď předpokládat (hodnoceny byly: způsob kastrace, nasazení antiandrogenu ihned nebo až při progresi, věk, celkový stav, PSA, hemoglobin, kreatinin, ALP). U většiny pacientů, kteří příznivě reagují

Tabulka 1. Studie hodnotící vysazení antiandrogení terapie

autor	antiandrogen	pacienti	pacienti (%) s poklesem PSA více než o 50 %	délka trvání odpovědi
Small a Srinivas (39)	flutamid	82	12 (15)	3,5 měsíce
Figg et al. (40)	flutamid	21	7 (33)	3,7 měsíce
Herrada et al. (41)	flutamid	39	11 (28)	3,3 měsíce
Schellhammer et al. (9)	flutamid	8	4 (50)	neudáno
	bicalutamid	14	4 (29)	neudáno
Nieh (7)	bicalutamid	3	1 (33)	6 měsíců
Small et al. (42)	všechny	132	17 (13)	neudáno
CELKEM		299	56 (28,7)	

Tabulka 2. Studie hodnotící sekundární terapii antiandrogeny nebo jinými hormonálně působícími preparáty

autor	antiandrogen	pacienti	% poklesu PSA více než o 50 %	délka trvání odpovědi
Small et al. (16)	ketokonazol a HCT	50	63	3,5 měsíce
Small et al. (42)	ketokonazol a HCT	128	27	neudáno
Dawson et al. (28)	megestrol acetát	149	12	neudáno
Scher et al. (11)	bicalutamid	51	14	4 měsíce
Joyce et al. (12)	bicalutamid	31	23	neudáno
CELKEM			28	

na vysazení flutamidu, dochází k poklesu PSA do 4 týdnů. U bicalutamidu může odpověď na léčbu vzhledem k jeho delšímu biologickému poločasu trvat déle (9). Proto by se u klinicky stabilizovaných nemocných po vysazení bicalutamidu nebo nilutamidu mělo vyčkat alespoň 6–8 týdnů ke zjištění odpovědi na vysazení antiandrogeny. Střední doba trvání odpovědi na léčbu vysazením antiandrogeny je přibližně 4 měsíce, ale někteří mohou z tohoto léčebného postupu profitovat až několik let.

Léčba antiandrogeny u pacientů s pouhou chirurgickou nebo medikamentózní kastrací

Většina pacientů s pokročilým karcinomem prostaty je dnes primárně léčena totální androgenní blokádou. Pokud jsou však tyto pacienti léčeni pouze chirurgickou nebo medikamentózní kastrací, mohou později profitovat ze sekundární léčby antiandrogeny (tabulka 2).

Fowler et al. (10) podali flutamid 90 pacientům s lokálně pokročilým (40 pacientů) a metastatickým (50 pacientů) karcinomem prostaty při biochemické progresi po kastraci. Pozorovali 80% biochemickou odpověď u pacientů s lokálně pokročilým a 54% odpověď u pacientů s metastatickým karcinomem. Sekundární léčba antiandrogeny může tedy mít vliv na biochemickou progresi onemocnění, ale její vliv na celkové přežití je zatím neznámý.

Různé antiandrogeny mají pravděpodobně odlišné funkční interakce s androgenním receptorem buňky. Bicalutamid má významně delší biologický poločas (1 týden oproti 5–6 hodinám flutamidu) a větší vazebnou afinitu k androgennímu receptoru než flutamid. Proto je možné, nehledě na vzájemnou podobnost těchto preparátů, že u všech pacientů s HRKP nemusí být přítomna zkřížená rezistence na tyto preparáty. Tato hypotéza byla hodnocena minimálně ve dvou klinických studiích. Scher et al. (11) léčili 51 pacientů s progredujícím metastatickým

karcinomem prostaty vysokou dávkou bicalutamidu (200 mg denně). U 10 z 26 pacientů, kteří byli dříve léčeni flutamidem, došlo k více než 50% poklesu PSA. Odpověď byla zaznamenána jak u pacientů s (5 z 12), tak i bez (5 ze 14) předchozí odpovědi na vysazení léčby flutamidem. Ve druhé studii zjistili Joyce et al. (12) 22,5% odpověď na léčbu vysokou dávkou bicalutamidu (150 mg) u 31 pacientů. Většina (6 ze 7) pacientů byla dříve léčena flutamidem a dvě nejvýznamnější odpovědi na léčbu byly zaznamenány u pacientů, kteří měli příznivou odpověď na vysazení tohoto antiandrogeny. Je tedy zřejmé, že u určité skupiny pacientů léčených flutamidem vyvolává bicalutamid pozitivní odpověď. Nedávno provedená retrospektivní studie dále zjistila, že u 7 ze 14 pacientů, léčených nilutamidem po předchozí odlišné antiandrogenní terapii, došlo k více než 50% poklesu PSA (13).

Inhibice adrenálních steroidů

Ketokonazol potlačuje testikulární a adrenální produkci androgenů a působí rovněž cytotoxicky na buňky karcinomu prostaty (14). Původně, před zavedením standardního vyšetřování PSA, byl používán k terapii pokročilého karcinomu prostaty. Objektivní klinická odpověď na léčbu byla pozorována přibližně u 10% pacientů (15).

Nedávno provedené studie se zaměřily na sekundární terapii ketokonazolem u pacientů s progresí po vysazení primární antiandrogenní léčby. V jedné ze studií s 50 pacienty, léčenými vysokou dávkou ketokonazolu (1 200 mg denně) a hydrokortizonem, byl v 62,5% případů pozorován pokles PSA o více než 50% (16). Předchozí odpověď na vysazení flutamidu efekt ketokonazolu neovlivňovala. Střední doba odpovědi byla 3,5 měsíce, ale u některých nemocných byl pozorován i dlouhodobý účinek. Druhá studie, která simultánně hodnotila vysazení antiandrogeny a léčbu ketokonazolem a hydrokortizonem, zana-

Tabulka 3. Studie hodnotící terapii steroidy

autor	druh léčby	pacienti	% poklesu PSA více než o 50 %	délka trvání odpovědi
Kelly et al. (21)	hydrokortizon	30	20	4 měsíce
Storlie et al. (24)	dexametazon	38	61	neudáno
Tannock et al. (18)	prednison	81	22	4 měsíce
Dawson et al. (22)	hydrokortizon	34	17	1,8 měsíce
Sartor et al. (43)	hydrokortizon a aminoglutetimid	29	48	4 měsíce
Small et al. (42)	hydrokortizon a ketokonazol	230	16	2,3 měsíce
Fossa et al. (20)	prednison	101	21	neudáno
CELKEM		543	29	

menala obdobné výsledky. V této studii však byla střední doba trvání odpovědi 8,5 měsíců (17). Další právě probíhající studie porovnává simultánní a sekundární léčbu ketokonazolem u nemocných, jimž byla vysazena antiandrogenní terapie. Průběžné výsledky hovoří ve prospěch simultánního podání ketokonazolu (pokles PSA větší než 50 % u 27 % oproti 13 % pacientů), avšak bez efektu na celkové přežití.

Léčba ostatními steroidy

Prednison

Glukokortikoidy jsou již po desetiletí užívány k paliativní terapii HRKP. Validní hodnocení této terapie přineslo až používání parametrů jako PSA a kvality života pacientů (tabulka 3). V jedné z dříve provedených studií léčili Tannock et al. (18) 37 pacientů s HRKP nízkou dávkou prednisonu (7,5–10 mg denně). Zlepšení kvality života po 1 měsíci léčby udávalo 40 % pacientů, u 20 % pacientů trvalo toto zlepšení 4 měsíce. Ve druhé velké randomizované studii byla porovnávána léčba mitoxantronem s prednisonem a prednisonem samotným. Ve skupině léčené samotným prednisonem se kvalita života, měřená snížením bolesti nebo snížením spotřeby analgetik, zlepšila u 17 z 81 pacientů (21 %) (19). V této skupině došlo u 22 % pacientů k více než 50% poklesu PSA, ale mezi poklesem PSA a zlepšením kvality života nebyla prokázána žádná korelace.

Nedávno byla zveřejněna analýza randomizované studie EORTC, porovnávající léčbu flutamidem a prednisonem u pacientů s pokročilým symptomatickým HRKP (20). Subjektivní odpověď na léčbu byla pozorována u 56 % pacientů užívajících 5 mg prednisonu čtyřikrát denně a u 45 % pacientů užívajících flutamid 250 mg třikrát denně. Střední doba trvání subjektivní odpovědi byla u těchto skupin pacientů 4,8 a 4,2 měsíce. Biochemická odpověď (více než 50% pokles PSA) byla pozorována u 21 % a u 23 % pacientů. Biochemická odpověď v celém souboru pacientů korelovala se subjektivní odpovědí. V hodnocení kvality života měla příznivější výsledky skupina léčená prednisonem, statisticky významné rozdíly byly zjištěny pro bolest, nauzeu, zvracení, únavu a nechutenství. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl v celkovém přežití. Tyto výsledky svědčí o tom, že oba výše zmíněné způsoby terapie jsou klinicky prakticky rovnocenné při aplikaci u pacientů s HRKP, kteří nebyli dříve léčeni antiandrogeny.

Hydrokortizon

Kelly et al. (21) léčili 30 pacientů s HRKP hydrokortizonem v dávce 40 mg denně a zjistili 20% biochemickou odpověď. Dvaadvaceti z těchto nemocných byla předtím ukončena léčba flutamidem. Dawson et al. (22) hodnotili současné vysazení flutamidu a léčbu hydrokortizonem (30 mg denně) a prokázali 17% biochemickou odpověď. Tito autoři však na rozdíl od Kellyho et al. nezaznamenali žádnou biochemickou odpověď v souboru 18 pacientů po předchozím vysazení flutamidu. Randomizovaná, multicentrická, prospektivní studie porovnávající léčbu suraminem a hydrokortizonem (30 mg denně) s placebem a hydrokortizonem prokázala 16% biochemickou odpověď u pacientů léčených samotným hydrokortizonem (23). Není zcela jasné, zda rozdílné dávkování může mít vliv na výsledky provedených studií. Je možné, že při léčbě glukokortikoidy je efekt závislý na dávce preparátu.

Dexametazon

V nedávno provedené retrospektivní studii bylo zjištěno, že léčba dexametazonem vede k symptomatickému zlepšení u 30 z 38 pacientů (79 %) (24). U 23 pacientů (61 %) byl rovněž zaznamenán pokles PSA. Tyto výsledky jsou velmi důležité, protože dexametazon bývá podáván také pacientům před zahájením terapie paclitaxelem a docetaxelem a může tak ovlivňovat odpověď na léčbu u těchto preparátů. Ani jedna provedená studie, která se touto problematikou zabývala, neprokázala, že by toto krátkodobé podávání kortikoidů ovlivňovalo výsledky chemoterapie (25).

Megestrolacetát

Tento preparát disponuje několika účinky, které mohou přispívat k jeho efektu při léčbě HRKP: snížení produkce LH, inhibice vazby dihydrotestosteronu na androgenní receptor a inhibice 5- α reduktázy. Před zavedením PSA jako rutinního vyšetření, bylo prokázáno, že megestrol acetát má při léčbě HRKP mírný efekt. Patel et al. (26) léčili 29 pacientů s HRKP a zaznamenali objektivní odpověď na léčbu v 10 % a stabilizaci onemocnění u 20 pacientů (68 %). Crombie et al. (27) pozorovali rovněž nízkou (méně než 10 %) odpověď na léčbu u mužů s metastatickým karcinomem prostaty progredujícím po terapii diethylstilbestrolem nebo orchiektomií. Nedávno provedené studie tyto dřívější výsledky potvrdily. Dawson et al. (28) zjistili

12% celkovou odpověď hodnocenou pomocí poklesu PSA u pacientů léčených nízkou (160 mg) i vysokou (640 mg) denní dávkou. Tedy ačkoli může mít megestrolacetát u některých pacientů léčebný efekt, je jeho účinek obecně nižší než jiné způsoby hormonální terapie. Jeho užití by mělo být vyhrazeno pro nemocné, kteří jinou léčbu nesnášejí, nebo u kterých se vyskytuje „hot flush“.

Chemoterapie

Chemoterapie byla donedávna na základě nízké objektivní odpovědi (méně než 20%) považována za neefektivní způsob léčby u pacientů s HRKP (29). Autoři dvou souhrnných článků z poloviny 80. let dospěli k závěru, že chemoterapie hraje v léčbě HRKP pouze malou roli (30, 31). Většina dříve provedených klinických studií však neměla možnost využít nádorového markeru PSA a byla založena na hodnocení velikosti měřitelných metastáz, které jsou však přítomny pouze u 20–30% pacientů. Moderní studie, které zjistily až 73% biochemickou odpověď (pokles PSA) a v některých případech i jasný symptomatický přínos pro pacienty, vedly k obnovení zájmu o chemoterapii u HRKP.

Mitoxantron

Mitoxantron byl zkoušen v kombinaci s prednisonem. Na základě příznivých výsledků provedli Tannock et al. (19) randomizovanou studii se 161 pacienty, porovnávající léčbu kombinací mitoxantronu a prednisonu s prednisonem samotným. Primární cíle studie zahrnovaly snížení bolesti, měřené standardizovanou škálou bolesti, spotřebou analgetik a zlepšení kvality života. Snížení bolesti bylo pozorováno u 29% pacientů léčených kombinací oproti 12% léčených prednisonem. Ve skupině léčené kombinací bylo navíc zjištěno významnější zlepšení kvality života, týkající se například ústupu obštipace a zlepšení nálady pacientů. Celkem 33% pacientů léčených kombinací mělo větší než 50% pokles PSA oproti 22% pacientů léčených samotným prednisonem. Přežití bylo v obou skupinách stejné, ale tato studie nebyla v tomto ohledu správně navržena, a proto výsledek nelze považovat za relevantní. Tyto výsledky, které byly potvrzeny i v další randomizované studii (32), dokazují, že mitoxantron má u pacientů s HRKP nevelký účinek, a to zejména na zmírnění subjektivních potíží.

Estramustin

Estramustin je k léčbě HRKP užíván ve vysokých dávkách (12–14 mg/kg), odpověď na léčbu je však obvykle nízká. Navíc jeho toxicita je vysoká a projevuje se zejména nauzeou, zvracením, tromboembolickými příhodami a retencí tekutin. Estramustin je dnes zkoušen v nízkých dávkách v kombinaci s jinými preparáty, např. vinblastinem, etoposidem a taxany.

Literatura

1. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167–2172.
2. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607–615.

Docetaxel

Docetaxel je charakteristický různými mechanismy protinádorového působení a u pacientů s HRKP byl vyhodnocován jak v monoterapii, tak v kombinaci s jinými preparáty. Všechny taxany inhibují funkci mikrotubulů (33). Zdá se, že buňky karcinomu prostaty jsou schopny taxany, včetně docetaxelu, koncentrovat, což umožňuje dosáhnout intracelulární vazebné koncentrace docetaxelu pro tubulin při jeho nízkých extracelulárních koncentracích. Navázání docetaxelu na tubulin vede k zastavení mitózy v G2/M fázi buněčného dělení a následně apoptóze. Taxany jsou dále schopny vazby na antiapoptotický protein bcl-2, který je u pokročilého karcinomu prostaty velmi často přítomen ve zvýšeném množství. Dosud není prokázáno, zda je tato vazba přímo odpovědná za zvýšenou apoptózu buněk karcinomu prostaty. Taxany také indukují fosforylaci (= inaktivaci) bcl-2 a způsobují tak narušení buněčné rovnováhy na stranu zvýšené apoptózy.

Poprvé byl docetaxel použit pro léčbu pacientů s HRKP v kombinaci s estramustinem. Petrylak et al. (34) a Kreis et al. (35) publikovali jako první výsledky fáze I klinických studií, které hodnotily tuto kombinaci. Efekt této léčby byl poté potvrzen fázi II klinických studií, provedených Petrylakem et al. (36) a Savaresem et al. (37). Tyto studie prokázaly více než 50% pokles PSA u 69%, respektive 74% pacientů a objektivní klinickou odpověď na léčbu u 23%, resp. 57% pacientů. Tento léčebný režim prokazuje vyšší biochemickou i objektivní odpověď na léčbu než terapie založená na mitoxantronu a představuje tak pravděpodobně klinicky efektivnější způsob terapie. Tyto léčebné postupy jsou nyní hodnoceny randomizovaně, s cílem zjistit především rozdíl v délce přežití.

Další alternativou využití taxanů je hledat možnosti zvýšení celkové dávky chemoterapie pomocí dalšího preparátu, např. karboplatiny. Kelly et al. (38) publikovali výsledky kombinace paclitaxelu, extramustinu a karboplatiny u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Více než 50% pokles PSA byl zjištěn u 67% pacientů.

Závěr

Suprese produkce androgenů pomocí medikamentózní nebo chirurgické kastrace je tradičním způsobem primární léčby pokročilých stadií karcinomu prostaty. U všech takto léčených pacientů však nakonec dojde k rozvoji hormonální rezistence, která se manifestuje stoupajícím PSA, progresí nádoru zjištěnou zobrazovacími metodami a zhoršením subjektivní symptomatologie. Léčba nemocných s hormonálně refrakterním karcinomem se s rozvojem nových preparátů v posledních letech významně změnila. Jedním z nejdůležitějších nových léčebných postupů je sekundární hormonální léčba aplikovaná po selhání primární androgenní deprivace. Další možností léčby je aplikace chemoterapeutik.

3. 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: 1835–1843.
4. Small EJ, McMillan A, Meyer M, et al. Serum prostate-specific antigen decline as a marker of clinical outcome in hormone-refractory prostate cancer patients: association with progression-free survival, pain end points, and survival. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1304–1311.

5. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
6. Small EJ, Carrol PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43: 408-410.
7. Nieh PT. Withdrawal phenomenon with the antiandrogen casodex. *J Urol* 1995; 153: 1070-1072.
8. Huan SD, Gerridzen RG, Yau JC, Steward DJ. Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. *Urology* 1997; 49: 632-634.
9. Schellhammer PF, Venner P, Haas GP, et al. Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or flutamide in patients receiving combined androgen blockade. *J Urol* 1997; 157: 1731-1735.
10. Fowler JE, Pandey P, Seaver LE, et al. Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 1860-1865.
11. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2928-2938.
12. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998; 159: 149-153.
13. Desai A, Stadler WM, Vogelzang NJ. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001; 58: 1016-1020.
14. Dixon SC, Zalles A, Giordano C, et al. In vitro effect of gallium nitrate when combined with ketoconazole in the prostate cancer cell line PC-3. *Cancer Lett* 1997; 113: 111-116.
15. Johnson DE, Babaian RJ, von Eschenbach AC et al. Ketoconazole therapy for hormonally retractive metastatic prostate cancer. *Urology* 1988; 31: 132-134.
16. Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 157: 1204-1207.
17. Small EJ, Baron A, Bok R. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1755-1759.
18. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590-597.
19. Tannock I, 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 and points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-1764.
20. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62-71.
21. Kelly WK, Curley T, Leibretz C, et al. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2208-2213.
22. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, et al. Antitumor activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995; 76: 453-462.
23. Small EJ, Meyer M, Marshall ME, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1440-1450.
24. Storie JA, Buckner JC, Wiseman GA, et al. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 96-100.
25. Weitzman AL, Shelton G, Zuech N, et al. Dexamethasone does not significantly contribute to the response rate of docetaxel and estramustine in androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 834-837.
26. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, et al. A phase II randomized trial of megestrol acetate of dexamethasone on the treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66: 655-658.
27. Crombie C, Raghavan D, Page J et al. Phase II study of megestrol acetate for metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1987; 59: 443-446.
28. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181. *Cancer* 2000; 88: 825-834.
29. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology* 1997; 11: 1551-1560.
30. Tannock IF. Is there evidence that chemotherapy if of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 1985; 3: 1013-1021.
31. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 827-841.
32. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, 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; 17: 2506-2513.
33. Stein CA. Mechanisms of action of taxanes in prostate cancer. *Semin Oncol* 1999; 26: 3-7.
34. Petrylak DP, MacArthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 958-967.
35. Kreis W, Budman DR, Fettes J, et al. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 33-38.
36. Petrylak DP. Docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 24-29.
37. Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001; 19: 2509-2516.
38. Kelly WK, Curley T, Slovin S, et al. Paclitaxel, estramustine phosphate and carboplatin in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 44-53.
39. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome: experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995; 76: 1428-1434.
40. Figg WD, Sartor O, Cooper MR, et al. Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. *Am J Med* 1995; 98: 412-414.
41. Herrada J, Dieringer P, Logothetis CJ, et al. Characterization of patients with androgen-independent prostatic carcinoma whose serum prostate specific antigen decreased following flutamide withdrawal. *J Urol* 1996; 155: 620-623.
42. Small E, Halabi S, Picus J, et al. A prospective randomized trial of antiandrogen withdrawal in combination with high dose ketoconazole in androgen independent prostate cancer: results of CALGB 9583 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 695.
43. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of „hormone-refractory“ prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 222-227.