

TRENDY SYSTÉMOVÉ LÉČBY KARCINOMU PROSTATY

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.

Urologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Současné trendy systémové léčby karcinomu prostaty se soustřeďují na neoadjuvantní a adjuvantní androgenní deprivaci u klinicky lokalizovaného androgen-dependentního karcinomu prostaty minimalizující vedlejší účinky, užití taxanů v léčbě hormonálně independentního karcinomu a na adjuvantní prevenci kostních metastáz pomocí bisfosfonátů. Preferuje se včasná androgenní blokáda s použitím monoterapie a intermitentní androgenní blokáda s cílem omezení vedlejších účinků a při užití bisfosfonátů jejich parenterální aplikace.

Klíčová slova: prostata, karcinom, generalizovaný karcinom prostaty, androgenní deprivace, hormonálně rezistentní karcinom prostaty.

TRENDS IN MEDICAL TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Current trends in medical treatment of prostate cancer are focused on neoadjuvant and adjuvant androgen deprivation in clinical localized androgen dependent prostate cancer minimizing side-effects, use of taxanes in the treatment of hormone-refractory disease and on adjuvant prevention of bone metastases using bisphosphonates. Early androgen blockade using monotherapy, intermittent androgen suppression leading to side effect reductions and parenteral bisphosphonates are preferred.

Key words: prostate, cancer, advanced prostate cancer, androgen deprivation, hormone-refractory disease.

Úvod

Zatímco před érou PSA bylo začátkem 80. let minulého století vyléčitelných jen 20 % mužů s karcinomem prostaty, dnes lze vyléčit až 50 % těchto nemocných. Nespornou roli v tomto pokroku hraje včasná detekce karcinomu prostaty díky širokému užití PSA.

Během posledních 15 let došlo k posunu stadia u nemocných v době stanovení diagnózy. Dle studie CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor) bylo v letech 1989–1990 diagnostikováno 40,9 % pacientů s karcinomem T3b, s PSA > 20 ng/ml a Gleasonovým skóre (GS) 8–10 (pacienti s velkým rizikem progresu), kdežto v letech 2001–2002 již jen 14,8 %. Ve stejném období byl nárůst počtu pacientů se středním rizikem progresu (PSA 10–20 ng/ml, T2–3a GS 6) z 28 na 37,5 % a nemocných s nízkým rizikem (PSA < 10 ng/ml, T1–2a, GS 4 a 5) z 31,3 na 47,7 % (8).

Mortalita na karcinom prostaty skutečně v některých zemích v období let 1988–1990 poklesla. Nárůst používání hormonální léčby po zavedení LHRH agonistů a nesteroidních antiandrogenů může pokles mortality alespoň částečně vysvětlovat. Dostupné důkazy naznačují, že včasná androgenní deprivace může prodloužit přežití (10). Přesto je však léčba skutečně úspěšná jen tehdy, jedná-li se o lokalizované onemocnění. Jakmile nádor „překročí“ prostatu a vytvoří metastázu, přestává být léčba kurativní s výjimkou mikrometastázy, která by byla odstraněna při lymfadenektomii.

Bohužel není dosud možné garantovat, že se při stanovení diagnózy lokalizovaného

karcinomu jedná o skutečně lokalizované onemocnění. Dokonce ani po radikální prostatektomii nelze diagnostikovat zbytkový nádor pomocí PSA, pokud není tvořen více než 10^7 až 10^8 nádorových buněk.

Opustí-li nádor prostatu, jedná se o generalizované, systémové onemocnění, které je léčitelné jen systémově. Systémové onemocnění je léčitelné, nikoli však vyléčitelné.

Androgenní stimulace růstu karcinomu prostaty je všeobecně známá stejně jako fakt, že karcinom může růst i bez této stimulace. Je to dáno heterogenitou buněčných klonů díky genetické nestabilitě již záhy po jejich maligní transformaci. Absence androgenů vede k selektivnímu růstu androgenně independentních buněk a progresi onemocnění. Tso prokázal v experimentu, že recidivující tumor po androgenní deprivaci obsahuje zejména androgen independentní nádorové buňky (46). Za vznik androgenní nezávislosti patrně zodpovídají mutace genu androgenních receptorů (17). Buňky androgen independentního karcinomu mají specifické mutace androgenních receptorů, které nejsou přítomny u karcinomu před androgenní deprivací.

Systémová léčba je proto zaměřena v první řadě na potlačení růstu hormonálně dependentní nádorové buněčné populace hormonálně deprivací, později na potlačení růstu hormonálně independentní nádorové buněčné populace. Prostředky hormonální deprivace zahrnují chirurgickou nebo medikamentózní kastraci a antiandrogeny. V léčbě hormonálně independentního karcinomu se používají cytostatika, v současné době nejčastěji taxany. Další léčebné úsilí je zaměřeno na léčbu kost-

ních komplikací metastazujícího onemocnění a na léčbu bolesti.

Nejčastějším cílovým místem metastáz je skelet. Nádorové buňky se dostanou krevní cestou do cév kostní dřeni a vytvoří zde metastatická ložiska. Ložiska jsou tvořena zejména androgen independentními buněčnými klony s antiapoptotickými vlastnostmi, jako je mutace p53 nebo overexprese onkogenu bcl-2. Androgen independentní buňky karcinomu prostaty získávají dokonce osteomimetické schopnosti syntetizovat a ukládat proteiny kostní matrix. Prostředky, které mohou specificky inhibovat adhezi nádorových buněk v kosti, jsou bisfosfonáty.

Z výše uvedeného vyplývá, že neúčinněji může v léčbě karcinomu prostaty působit kromě radikální prostatektomie nebo radioterapie kombinace hormonální deprivace, taxanů a bisfosfonátů.

Genové inženýrství či vakcinace indukující produkci protilátek proti LHRH je zatím stále na úrovni experimentu (31, 32).

Slovinová prokázala tolerabilitu adjuvantní vakcinace rekombinantem solubilního specifického membránového prostatického antigenu (rsPSMA) ve studii fáze I (44).

Jiná experimentální studie například ukázala redukci nádorové angiogeneze kombinací doxorubicinu a zkráceného peptidu angiogenetického trombospondinu 1 (DI-TSP) (29).

Adjuvantní hormonální blokáda

Adjuvantní hormonální blokáda zahájená spolu s ozářením má své místo ve standardní radioterapii karcinomu prostaty. Kombinovaná léčba s použitím LHRH analog má ve srovnání se

samotnou radiací celkové přežití 78 oproti 62% a pětileté specifické přežití 94 oproti 79% (5).

Obvykle se začíná s hormonální blokádou o něco dříve, neboť termín zaměření a vlastní radiace podléhá provozním možnostem.

Crook nenašel žádný rozdíl v pětiletém přežití mezi 3 a 8 měsíční aplikací androgenní deprivace s flutamidem a goserelinem před radioterapií (9).

Indikace neoadjuvantní léčby a indikace a časová strategie adjuvantní léčby je podmíněna rizikem selhání radikální prostatektomie nebo radioterapie. Neoadjuvantní léčba před radikální prostatektomií má jen málo zastánců, neboť není objektivně prokázáno, že by mohla snížit stádium onemocnění. Specifická mortalita na karcinom prostaty po radikální prostatektomii se pohybuje po biochemickém selhání (elevace PSA) kolem 13 let (33). Rizikovými faktory pro selhání radikální prostatektomie nebo radioterapie je pokročilejší karcinom: T3, hodnota PSA před léčbou > 10 ng/ml a Gleasonův grade 4 a vyšší. U mužů s PSA > 10 ng/ml a aneuploidním karcinomem s Gleasonovým skóre 7 a vyšším je medián do biochemické recidivy kratší než jeden rok (1).

Gleasonovo skóre 8–10 je často sdruženo s přítomností primárně hormonálně refrakterních nádorových buněk s následkem včasné biochemické recidivy.

Dalšími rizikovými faktory jsou: pozitivní uzlinový nález či pozitivní molekulární a buněčné markery jako Ki-67, p53 nebo bcl-2 (3, 4).

Významným rizikovým faktorem specifické úmrtnosti na karcinom prostaty je zdvojovací čas hodnoty PSA po operaci či aktinoterapii. Je-li zdvojovací čas kratší než 12 měsíců, je prognóza méně příznivá (35).

Fakt, že 75% nemocných po radikální prostatektomii s pozitivním uzlinovým nálezem do 5 let progreduje, podmiňuje u těchto pacientů indikaci k adjuvantní androgenní deprivaci s cílem oddálit další progresi. Jedná se totiž o systémové onemocnění.

Podobně je adjuvance indikována v případě ohraničeného pozitivního okraje, kde je 40% riziko progresu během 5 let a v případě rozsáhlých pozitivních okrajů je riziko 65% (21).

Ve studii Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se prokázalo při včasné androgenní blokádě signifikantní prodloužení přežití u nemocných s regionálním uzlinovým nálezem s mediánem sledování 7,1 roku (27).

Přesto, že byl prokázán delší beznádorový interval u včasné androgenní blokády u nemocných s pozitivními váčky, nejsou zatím žádné ukončené studie, které by prokázaly prodloužené specifické přežívání. Časné adjuvantní podání bicalutamidu ke standardní péči prodloužilo dobu přežívání bez progresu

se onemocnění u 607 nemocných ve studii SPCC-6 ve srovnání s placebem (18).

Ve skupině 8 113 nemocných s lokalizovaným karcinomem prostaty ze dvou randomizovaných studií zlepšilo signifikantně podávání bicalutamidu přežití bez progresu během sledování s mediánem 5,4 let (43).

Přežívání bez progresu u pacientů s vyšším rizikem prodlouží bicalutamid v monoterapii dávkou 150 mg o 32% – 77,5 měsíců proti 48 měsícům u placeba (19).

Bicalutamid 150 zlepšuje přežívání bez elevace PSA o 58% u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem a o 45% u pacientů s lokalizovaným karcinomem. Medián sledování byl 5,4 roku (41).

Biochemické selhání zjistil Wirth při léčbě bicalutamidem u 136 (15,6%), zatímco u placeba u 170 nemocných (20%) (50).

Včasně podání bicalutamidu v monoterapii po radikální prostatektomii hodnocené za 3 roky po nasazení léčby (medián) v rámci studie Early Prostate Cancer (EPC) snížilo výskyt zdvojení hodnoty PSA. Ke zdvojení hodnoty PSA došlo u 15% nemocných s bicalutamidem oproti 26% u nemocných bez adjuvance (42).

Vedlejšími účinky hormonální deprivace je snížení mužské agresivity, všípivosti, snížení libida, sexuální dysfunkce, únava, návaly a úbytek kostní density spojený se zvýšeným rizikem fraktur.

V popředí vedlejších účinků bicalutamidu je gynekomastie, někdy bolestivá, kterou lze dobře ovlivnit ozářením prsních žláz před nasazením léčby nebo tamoxifenem. Podávání tamoxifenu může výskyt gynekomastie snížit na 9% oproti 73% bez léčby (6). Tamoxifen stačí podávat v dávce 20 mg 1x týdně (14).

Návaly horka jsou dalším nepříjemným vedlejším účinkem androgenní suprese. U pokročilého karcinomu prostaty významně snižuje četnost a intenzitu návalů medroxyprogesteron (23).

Standardní odpovědi citlivé nádorové buněčné populace na supresi androgenů je v konečném důsledku apoptóza. Adaptací kmenových buněk na prostředí chudé na androgeny dochází ke vzniku androgeně nezávislých buněk. Doplnění androgenů po cyklu apoptotické regrese vede k regeneraci diferencovaných nádorových buněk, které mají schopnost nové hormonální odpovědi. Principem intermitentní androgenní suprese je přerušit kontinuální supresi androgenů a zabránit progresi hormonálně nezávislých klonů buněk (26).

Intermitentní androgenní suprese je jednou z cest zmírňujících nežádoucí účinky hormonální deprivace a může mít i výraznější efekt než kontinuální léčba. V každém případě výrazně zlepší kvalitu života v obdobích bez léčby, zejména u nemocných bez větší metastatické zátěže. Omezuje vedlejší účinky

ky androgenní suprese a v období bez léčby umožňuje sexuální život. Toxicita léčby je menší a je třeba vzít v úvahu i snížení ceny léčby. Zejména u nemocných bez metastáz může oddálit progresi.

Dušek hodnotil výsledky totální intermitentní androgenní blokády u 24 nemocných, z nich mělo 17 generalizovaný karcinom a 7 pacientů bylo léčeno pro biochemickou recidivu po radikální prostatektomii nebo radioterapii. Ve skupině bez generalizace nezaznamenal při mediánu doby sledování 8 měsíců progresi onemocnění (11).

Kawaciuk v rozšířené skupině 43 nemocných referoval o prodloužení mediánu bez progresu u negeneralizovaných nemocných na 18 (9–35) měsíců (20).

Matoušková zjistila, že doba do progresu u generalizovaného onemocnění při intermitentní léčbě je shodná s dobou při kontinuální hormonální supresi (26).

Kontinuální kompletní androgenní deprivaci s leuprorelinem a cypoteron acetátem porovnal Tunn s intermitentní léčbou. Obě schémata jsou ve smyslu hodnocení PSA srovnatelná (47).

Kompletní androgenní blokáda je léčbou druhé řady, v současné době je preferována monoterapií.

Adjuvantní chemohormonální léčba

Protože androgen independentní buňky karcinomu prostaty proliferují velmi pomalu, lze při minimálním objemu karcinomu efektivně uplatnit moderní chemoterapeutické postupy (30).

Bagley et al. hodnotil dlouhodobé výsledky adjuvantní chemoterapie po radiaci u 25 pacientů s pozitivními váčky nebo uzlinami (2). Pacienti dostávali kombinaci vinblastinu, doxorubicinu a mitomycinu spolu s androgenní deprivací. Nulová hodnota PSA za 10 let byla u 73% léčených mužů, specifické přežívání bylo 81%.

U nemocných s pozitivním uzlinovým nálezem byl 10letý beznádorový interval ve 82%, což je evidentně lepší výsledek než kombinace záření a deprivace proti záření s deprivací a chemoterapií.

V současné době běží několik prospektivních studií hodnotících časnou adjuvantní chemoterapii: docetaxel u rizikových pacientů po radikální prostatektomii, studie RTOG-9902 srovnávající samotnou androgenní deprivaci kombinací androgenní deprivace, estramustinfosfátu, paclitaxelu a etoposidu po zevní radioterapii, srovnávací studie goserelin plus bicalutamid s goserelin plus mitoxantron u rizikových pacientů po radikální prostatektomii a studie Association of Urological Oncology (AUO) německé German Cancer Society srov-

návající androgenní deprivaci plus ibandronát a proti androgenní deprivaci s ibandronátem a čtyřmi cykly docetaxelu (48).

Klein prokázal signifikantní pokles PSA po monoterapii docetaxelem u lokálně pokročilého karcinomu prostaty (šest cyklů docetaxelu v dávce 40 mg/m² i. v. týdně po 6 týdnů před radikální prostatektomií) (22).

Kombinace paklitaxelu s estramustinfosfátem přinesla dle Duška objektivní odpověď u 62,5 až 72,7% nemocných, u jednoho z 11 nemocných se vyvinula febrilní neutropénie (12, 13).

Millikan hodnotil účinek doxorubicinu či ketokonazolu, podávaného spolu s LHRH antagonisty nebo po orchiektomii. Zjistil, že kombinace prodloužila dobu do nástupu androgenní independence (28).

Wilkinson zaznamenal u 55% pacientů pokles PSA o více než 50% při dávce ketokonazolu 3×300 mg denně. Toxické účinky byly mírné a doporučuje proto ketokonazol užit po selhání hormonální léčby (49).

Bisfosfonáty

Komplikace hormonálně independentního karcinomu se týkají zejména kostních meta-

stáz. Až u 12% nemocných s karcinomem prostaty se vyskytují míšní komprese a vedou k devastující morbiditě (45).

Specifickou roli v prevenci a léčbě kostních metastáz hrají bisfosfonáty. Jsou to nehydrolyzovatelná organická analoga pyrofosfátu, která zasahují do kostního metabolismu. Bisfosfonáty jsou krevním oběhem transportovány do míst aktivní kostní přestavby, kde se vážou s vysokou afinitou na povrchy kostních minerálů. Bisfosfonáty se dostávají při osteolýze do osteoklastů, kde interferují s klíčovými buněčnými mechanismy a inhibují další kostní resorpci.

Perorální bisfosfonáty jsou pro redukci kostních komplikací u nemocných s metastatickým onemocněním podstatně méně účinné nežli parenterální, neboť jejich biologická dostupnost činí méně než 1% (25).

Vysoce účinné bisfosfonáty obsahující dusík mohou bránit zrání osteoklastů a jejich pronikání do kosti (15, 36). Bisfosfonáty se proto efektivně zaměřují na osteolytickou kostní destrukci, proces, který je zodpovědný za většinu skeletální morbidity při metastatickém onemocnění (7). Bisfosfonáty jsou účinné

v prevenci skeletální morbidity sdružené se stařeckou osteoporózou, Pagetovou chorobou a osteolytickými kostními lézemi při mnohočetném myelomu nebo karcinomu prsní žlázy (16, 34).

Parenterální přípravek, kyselina zoledronová je účinná u nemocných s osteoplastickými kostními lézemi karcinomu prostaty při různých stadiích progresu (24). Efektivita kyseliny zoledronové u karcinomu prostaty byla prokázána v randomizované dvojité slepé studii fáze III (37). Kyselina zoledronová snižuje počet pacientů s kostními komplikacemi (38 oproti 49% v kontrolní skupině), oddaluje vznik kostních komplikací o více než 5 měsíců a celkově snižuje riziko vzniku kostních komplikací o 36%. Její analgetický efekt je oproti placebo statisticky významný (38, 39, 40).

Současné trendy systémové léčby karcinomu prostaty se tedy soustřeďují na neoadjuvantní a adjuvantní androgenní deprivaci u klinicky lokalizovaného androgen dependentního karcinomu prostaty minimalizující vedlejší účinky, užití taxanů v léčbě hormonálně independentního karcinomu a na adjuvantní prevenci kostních metastáz pomocí bisfosfonátů.

Literatura

- Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Zincke H. Prostate cancer progression rate following radical prostatectomy in patients with seminal vesicle involvement. *J Urol* 1998; 159: 149 (493).
- Bagley CM, Lane RF, Blasko JC, Grimm PD, Ragde H, Cobb OE. Adjuvant chemohormonal therapy of high risk prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2728–2732.
- Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996; 156: 1511–1516.
- Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Moul JW. Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 1064–1068.
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103–108.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 Suppl.: 1588–1594.
- Conti G, Cretarola E, Boccardo F, Battaglia M, Di Tanno P, Bertaccini A, De Antoni P, Zattoni F, Galassi P, Durand F. Tamoxifen is a safe and effective in preventing gynaecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer and does not alter treatment efficiency. *Eur Urol* 2004; 3, suppl.: 58, 221.
- Cooperberg MR, Lubek DP, Mehta SS, Carroll PR. CaPSURE. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol* 2003; 170: 21–27.
- Crook JM, Ludgate C, Lim J, Malone S, Eapen L, Perry G, Bowen J, Robertson S, Lockwood G. Multicenter canadian phase iii randomized trial of 3 months vs 8 months neoadjuvant androgen deprivation prior to conventional dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 312 (1182).
- Damber JE. Decreasing mortality rates for prostate cancer: possible role of hormonal therapy? *BJU International* 2004; 93: 695–701.
- Dušek P, Hyršl L, Kawaciuk I. Kompletní intermitentní androgenní blokáda v léčbě karcinomu prostaty. Vybrané otázky z onkologie V. Galén 2002: 45–46.
- Dušek P, Jarolím L, Kawaciuk I, Hyršl L. Chemoterapie hormonálně independentního karcinomu prostaty. in J. Abrahámová: Vybrané otázky onkologie VII. Galén 2003; 47–48.
- Dušek P, Jarolím L, Kawaciuk I, Hyršl L. Výsledky chemoterapie u hormonálně independentního karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2003; 7: 22–23.
- Eaton AC, Makris A, Makris A. Once weekly tamoxifen in the prevention of gynaecomastia and breast pain secondary to bicalutamide therapy. *J Urol* 2004; 171: 282 (1069).
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80–100.
- Green JR. Bisphosphonates in cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 609–615.
- Grossman ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1687–1697.
- Iversen P, McLeod DG, See WA, Wirth MP, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150mg for early non-metastatic prostate cancer in patients who would otherwise undergo watchful waiting: latest results at a median 5.4 years' follow-up. *J Urol* 2004; 171: 280 (1061).
- Iversen P. Bicalutamide 150mg in addition to standard care in patients with early, non-metastatic prostate cancer: results from the SPCG-6 study at a median follow-up of 5.3 years. *J Urol* 2004; 171: 311–312 (1181).
- Kawaciuk I, Dušek P, Teršipová L. Předběžné výsledky intermitentní androgenní suprese u karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2002; 6: 74–75.
- Khan MA, Partin AW, Mangold LA, Epstein JI, Walsh PC. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology* 2003; 62: 866–871.
- Klein E, Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Zippe CD, Fergany A, Ulchaker JC, Rothenberg J, Reuther AM. Neoadjuvant docetaxel prior to radical prostatectomy induces a significant PSA response in men with locally advanced prostate cancer: results of a phase II trial. *J Urol* 2004; 171: 306 (1060).
- Langenstroer P, Poulton T, Kramer B, Cutting B, Amling CL, Lance RS, Thrasher JB. Multi-institutional evaluation of depo-provera for the treatment of hot flashes associated with androgen ablation for prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 384 (1457).
- Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M. The new bisphosphonate, ZOMETA (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20 Suppl. 2: 45–54.
- Major PP, Lipton A, Berenson J, Hortobagyi G. Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88: 6–14.
- Matoušková M, Hanuš M. Intermitentní androgenní suprese (IAS) v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*, 2003; 7: 11–15.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781–1784.
- Millikan RE, Brown M, Mooney B, Logothetis CJ. Preliminary results of a phase III trial of hormonal therapy vs. Chemohormonal therapy as initial treatment for non-localized prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 384 (1459).
- Nelius T, AJ Quesada AJ, Alfranca A, Yap RL, Zaichuk T, Redondo JM, Volpert OV. Treatment with doxorubicin and a truncated TSP1 peptide synergistically inhibits tumor angiogenesis in prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 293 (1112).
- Oh WK, Kanthoff PW. Treatment of locally advanced prostate cancer: is chemotherapy the next step? *J Clin Oncol* 1999; 17: 3664–3675.
- Parkinson RJ, Simms MS, Broome P, Humphreys JE, Bishop MC. A castration strategy for the long-term suppression of androgens in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 171–175.

32. Porkka KP, Visakopi T. Molecular mechanisms of prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 683–691.
33. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–1597.
34. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002; 346: 653–661.
35. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 576–581.
36. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692–2696.
37. Saad F, Gleason D, Murray R, Venner P, Tchekmedyian S, Lacombe L, Chin J, Vinholes J, Goas JA, Cen BL, Seaman J. Zoledronic acid is well tolerated for up to 24 months and significantly reduces skeletal complications in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *J Urol* 2003; 169: 394 (1472).
38. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468.
39. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468.
40. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol*, 2004; 45: 26–34.
41. See W, Iversen P, Wirth M, McLeod D, Garside L, Morris T. Immediate treatment with bicalutamide 150 mg as adjuvant therapy significantly reduces the risk of PSA progression in early prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 512–518.
42. See WA, Iversen P, McLeod DG, Wirth MP, Carroll K, Morris T. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care significantly improves prostate specific antigen progression-free survival in patients with early, non-metastatic prostate cancer: median 5.4 years' follow-up. *J Urol* 2004; 171: 280–281 (1062).
43. See WA, Iversen P, McLeod DG, Wirth MP, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150 mg alone or as adjuvant to standard care significantly improves progression-free survival in patients with early, non-metastatic prostate cancer (median 5.4 years' follow-up). *J Urol* 2004; 171: 214 (810).
44. Slovin SF, Gardner JP, Morrissey DM, Gardner JP, Donovan GP, Surowitz KG, Olson WC, Scher HI, Israel RJ. Phase I trial of an adjuvanted recombinant soluble prostate-specific membrane antigen (RSPSMA) vaccine. *J Urol* 2004; 171: 286–287 (1087).
45. Tazi H, Manunta A, Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B, Guillé F. Spinal Cord Compression in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 527–532.
46. Tso CL, McBride WH, Sun J, Patel B, Tsui KH, Paik SH. Androgen deprivation induces selective outgrowth of aggressive hormone-refractory prostate cancer clones expressing distinct cellular and molecular properties not present in parenteral androgen-dependent cancer cells. *Cancer J* 2000; 6: 220–233.
47. Tunn U, Kurek R, Kienle E, Maubach L. Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy (RP). *J Urol* 2004; 171: 384 (1458).
48. Vaishampayan U, Hussain M. Adjuvant chemo/hormonal therapy trials for locally advanced prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 402–408.
49. Wilkinson S, Chodak G. An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 581–585.
50. Wirth M, Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris C, Morris T, Carroll K. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as adjuvant to radical prostatectomy significantly increases progression free survival in patients with early non-metastatic prostate cancer: analysis at a median follow-up of 5.4 year. *Eur Urol* 2004; 3, Suppl.: 48 (No 181).