

LÉČBA POKROČILÉHO A GENERALIZOVANÉHO KARCINOMU PROSTATY

MUDr. Vít Vachalovský

Urologická klinika VFN a I. LF UK Praha

Prostata roste a funguje v multihormonálním prostředí, které je tvořeno androgeny, estrogeny, gonadotropiny, gonadotropin-releasing hormony a gestageny. V přehledu uvádím možné způsoby léčby pokročilého a generalizovaného karcinomu prostaty s ohledem na časování léčby a vedlejší nežádoucí účinky.

Klíčová slova: karcinom prostaty, androgenní deprivace, totální androgenní blokáda, vedlejší nežádoucí účinky.

THE TREATMENT OF ADVANCED AND METASTATIC PROSTATE CANCER

The prostate grows and functions withing a multihormonal environment. It consists of androgens, oestrogens, gonadotrophins, gonadotrophin-releasing hormones and gestagens. I show all possibilities of treatment of advanced and metastatic prostate cancer.

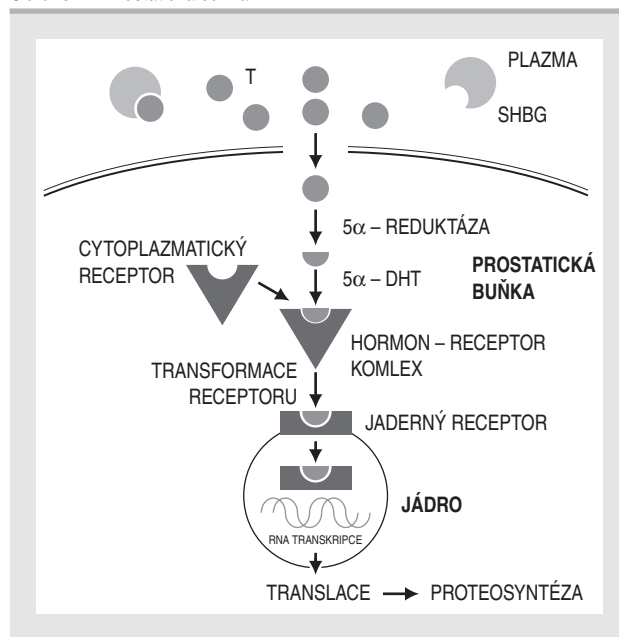
Key words: Prostate cancer, Androgen deprivation, Complete androgene blockade, Adverse side-effects.

Základní principy endokrinologie prostaty: vývoj, růst a aktivita prostaty jsou závislé na hladině cirkulujících androgenů, ale i dalších hormonů a faktorů (obrázek 1). Zhruba 90 % androgenů tvoří testosteron (T), produkovaný Leydigovými buňkami varlat. Zbytek androgenů (androstendion a dehydroepiandrosteron) pochází ze zona fasciculata a reticularis nadledvin a ze vzájemné konverze estrogenů a androgenů tzv. periferním metabolismem. Volný testosteron vstupuje do prostatické buňky (obrázek 2). Zde se mění pomocí enzymu 5-alfa-reduktáza na dihydrotestosteron (DHT). V cytoplazmě buňky se T i DHT naváží na specifický bílkovinný androgenní receptor, čímž vznikne androgen-receptorový komplex. Komplex androgen-receptor vstupuje do jádra buňky a váže se na specifická místa v DNA molekule. Dochází k transkripci androgen-dependentních genů a stimulaci proteosyntézy.

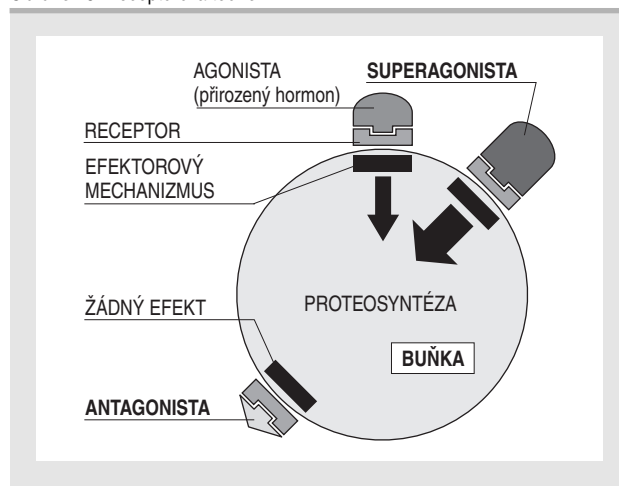
Interakce specifického buněčného receptoru a hormonu je základem pro hormonální aktivitu. Na receptor může kromě přirozeného hormonu nasednout i jiná molekula,

tzv. analog hormonů. Podle stupně aktivity je nazýváme **agonisty**, **antagonisty** a **superagonisty** (obrázek 3). Superagonisté mohou způsobit tzv. down-regulation efekt,

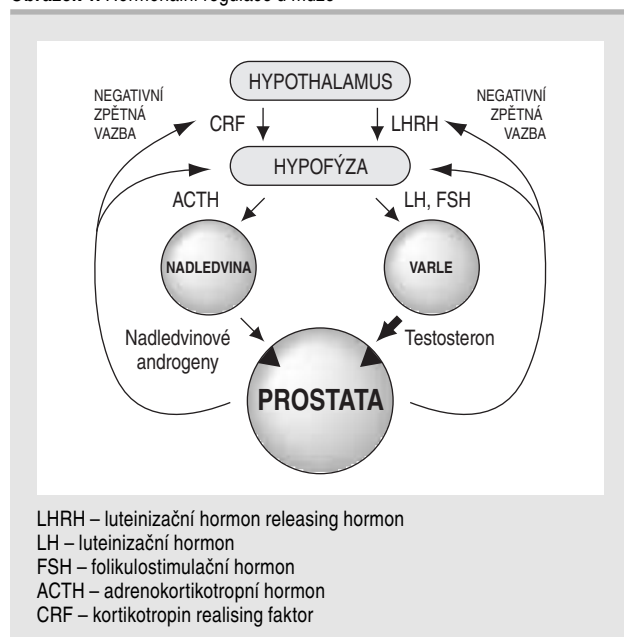
Obrázek 2. Prostatická buňka



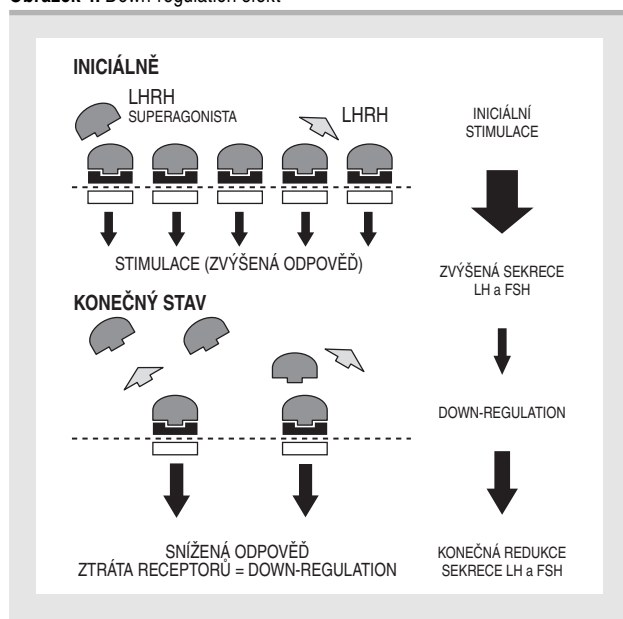
Obrázek 3. Receptorová teorie



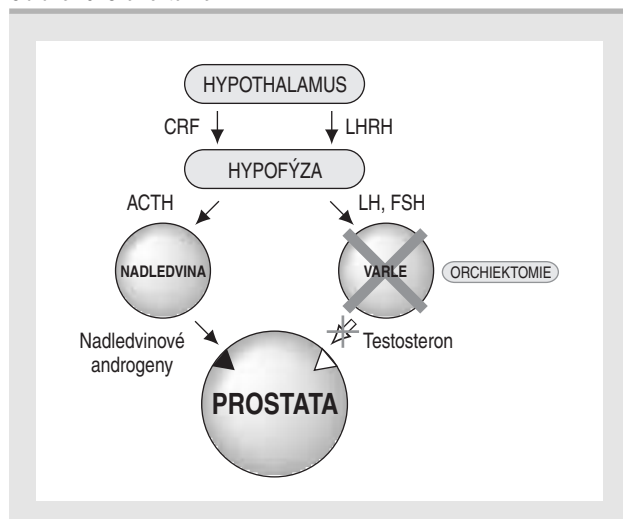
Obrázek 1. Hormonální regulace u muže



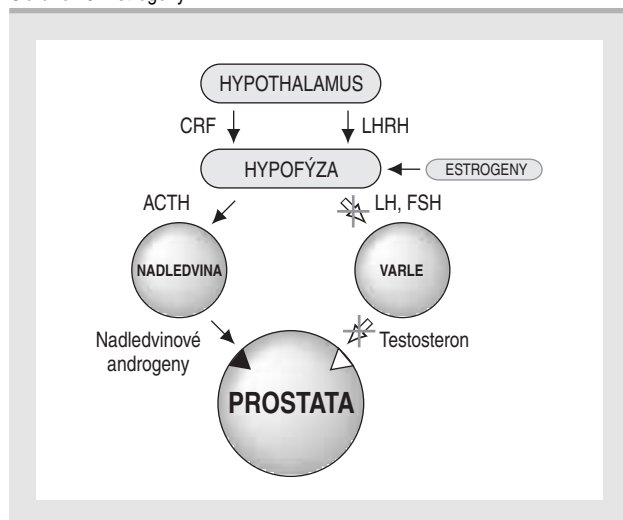
Obrázek 4. Down-regulation efekt



Obrázek 5. Orchiektomie



Obrázek 6. Estrogeny



což je základním principem působení LH-RH agonistů (superagonistů) v hypofýze (obrázek 4).

Endokrinní léčba karcinomu prostaty

Většina léčebných postupů lokálně pokročilého a generalizovaného karcinomu prostaty je založena na hormonální manipulaci, hovoříme o **androgenní deprivaci**. Vycházíme z toho, že prostatická žláza i prostatický karcinom jsou většinou závislé na androgenních receptorech, pokud jde o jejich růst a funkci. Androgen-dependentních a androgen-senzitivních nádorů je přibližně 80 %, androgen-independentních nádorů je zbývajících 20 %.

Ačkoliv až uvedených 80 % pacientů s pokročilým karcinomem prostaty je androgen-dependentních a mají prospěch z androgenní deprivace, relaps choroby se dostaví za 12–18 měsíců a průměrné přežití po relapsu je již jen 6–12 měsíců.

Dostupné způsoby androgenní deprivace spočívají v eliminaci nebo supresi cirkulujících androgenů. Patří sem: primární ablace zdroje androgenů, nepřímá gonadální suprese, podání antagonistů na úrovni cílového orgánu a metody panandrogenní suprese.

Primární ablace zdroje androgenů: oboustranná orchiektomie (obrázek 5): je zlatým standardem léčby z mnoha důvodů. Její efekt je okamžitý, dochází k 95% redukci sérové hladiny testosteronu, kastracích hodnot je docíleno během 3 hodin pooperačně (1), docílené kastracích hodnoty jsou trvalé, výkon lze provést i ambulantně v lokální anestézii, většina mužů akceptuje zákrok bez dlouhodobých psychických problémů, vedlejšími nežádoucími účinky jsou jen impotence a návaly horka. **Aminoglutethimid (Orimeten)** inhibuje nadledvinovou steroidogenezu, vede k tzv. medikamentózní adrenalectomii. Vedlejší nežádoucí účinky zahrnují anorexii, nauzeu, kožní rash, únavu, vertigo, nystagmus, hyperthyroidismus. Je nutná substituce glukokortikoidy i mineralokortikoidy (2). **Spironolacton** blokuje nadledvinovou i gonadální steroidogenezu (3, 4). **Ketokonazol (Nizoral)** blokuje nadledvinovou i gonadální steroidogenezu. Jde o derivát imidazolu, snižuje sérový testosteron na kastracích hodnotu během 4 hodin po podání. K vedlejším nežádoucím účinkům patří slabost, únavu, těžká jaterní dysfunkce, impotence, gastrintestinální obtíže, gynekomastie (5). Ketokonazol u generalizovaného karcinomu prostaty může, podobně jako orchiektomie, rychle zmírnit skeletové bolesti. Je nutné současné podávání Prednisonu 5 mg/den. Sérová hladina testosteronu však znovu stoupá po 1 měsíci léčby a za 5 měsíců dosahuje původních hodnot. Ketokonazol proto není vhodný k dlouhodobé léčbě (6).

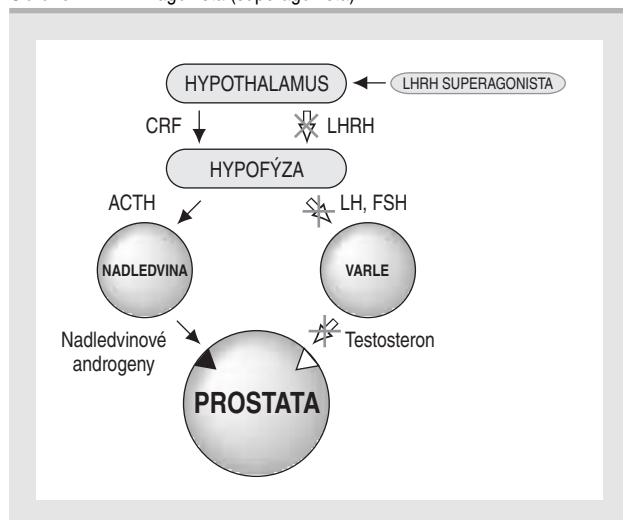
Nepřímá gonadální suprese: znamená nepřímou inhibici syntézy testikulárních androgenů inhibicí hypofyzární sekrece gonadotropinů pomocí estrogenů, gestagenů nebo LH-RH agonistů. **Estrogeny** (obrázek 6) působí přes negativní zpětnou vazbu na snížení releasing-hormonů a gonadotropinů a tím i produkce testosteronu ve varlatech. Mezi estrogeny patří: **diethylstilbestrol (DES) (Agostilben)**, **depotní ethinylestradiol sulfonát (Turisteron)**, **konjugované estrogeny (Premarin)**, **diethylstilbestrol difosfonát (Difostilben, Honvan)**, **polyestradiolfosfát**. Studie hodnotící efekt

estrogenů a orchiektomie ukazují signifikantní zmírnění bolesti, zlepšení performance status, zmenšení primárního nádoru, zmenšení ureterální obstrukce a neurologických symptomů u obou způsobů léčby. Neprokázaly však signifikantní rozdíly v celkovém přežití (7). Z vedlejších nežádoucích účinků estrogenů lze jmenovat gynekomastii, impotenci, retenci tekutin s oběhovými poruchami a tromboembolickou nemoc. Jejich použití je dnes minimalizováno a v praxi se uplatňují: **chlortrianisene (Tace)** a **estramustin fosfát (Estracyt)**. **Estramustin fosfát (Estracyt)** je sloučenina estradiolu a nitrogenmustardu. Původně se předpokládalo, že estrogen se naváže na cílovou buňku a nitrogenmustard působí cytotoxicky (alkylačně). Nověji bylo zjištěno, že intaktní celistvá molekula steroid-nitrogenmustard přímo inhibuje mikrotubuly (8). U primární léčby bývá odpověď na léčbu u 80 % nemocných s diseminovaným karcinomem prostaty. V primoléčbě je vhodné užití Estracytu zejména u pacientů s málo diferencovaným karcinomem prostaty. Jako sekundární léčba po selhání původní androgenní deprivace může podávání Estracytu přinést přechodný objektivní efekt u 26–63 % pacientů (9, 10). Z vedlejších nežádoucích účinků, kromě již uvedených u estrogenů, bývají časté GIT obtíže. **LH-RH agonisté** (obrázek 7) jsou syntetické preparáty, které mají obdobnou chemickou strukturu jako LH-RH hormony hypotalamu. Způsobují tzv. **reverzibilní medikamentózní kastraci**. Těto reverzibility, kdy po vysazení léku se hladina testosteronu vrací k původní hodnotě, je využito u tzv. intermitentní androgenní deprivace. Jejich účinku je dosaženo aktivací zmíněného „down-regulation“ efektu po předchozí hyperstimulaci hypofýzy, jejímž výsledkem je pokles produkce LH a testosteronu. Iničiální až trojnásobný vzestup hladiny LH a testosteronu trvá 1–3 týdny. Přechod ke kastračním hodnotám nastává během 2–4 týdnů. Podání těchto léků v monoterapii u pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty vede k přechodné stimulaci tumoru se zhoršením skeletových bolestí a zhoršením markerů prostatického antigenu (PSA) v důsledku iničiálního vzestupu testosteronu. Tomuto „flare“ fenoménu (vzplanutí) lze zabránit podáním DES nebo an-

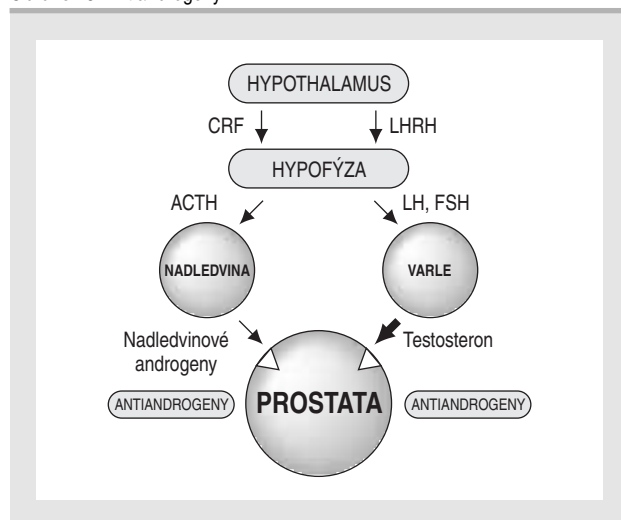
tandrogenů 4 týdny před a po zahájení léčby. Randomizované klinické studie ukázaly, že LH-RH agonisté jsou při léčbě metastazujícího karcinomu prostaty stejně účinné jako orchiektomie (11). Z vedlejších nežádoucích účinků lze jmenovat impotenci a návaly horka u většiny pacientů (11). Tyto vedlejší efekty jsou menší než při léčbě DES a stejně jako po orchiektomii (12, 13). Z preparátů lze jmenovat **buserelin (Suprefact)**, **goserelin (Zoladex depot)**, **leuprorelin acetát (Lucrin depot)** a **triptorelin (Decapeptyl depot)**.

Podání antagonistů na úrovni cílového orgánu – antiandrogeny (obrázek 8): jde o látky, které působí přímo v cílové tkáni, kde se kompetitivně váží na prostatické androgenní receptory (14), i když některé preparáty působí navíc i na jiné úrovni (**cyproteron acetát-CPA-Androcur**). Rozlišujeme dva typy antiandrogenů: steroidní a nesteroidní (čisté). Z nesteroidních (čistých) antiandrogenů, které působí kompetitivně v cílové buňce, lze jmenovat **flutamid (Flucinom, Eulexin, Prostrandil)**, **bicalutamid (Casodex)**, **nilutamid (Anandron)** a **propanamid**. Flutamid tím, že snižuje hladinu testosteronu, může v monoterapii zachovat libido a potenci. Hladinu testosteronu je však nutné pečlivě sledovat, neboť flutamid kromě kompetitivního působení v prostatické buňce má též afinitu k androgenním receptorům v hypotalamo-hypofyzárním systému a může paradoxně sekreci testosteronu zvyšovat. Rovněž vznik gynekomastie je častější při monoterapii. Výhodné je podání flutamidu v kombinované léčbě jako tzv. kompletní androgenní blokáda (CAB). Ze steroidních antiandrogenů je znám především **cyproteron acetát (Androcur)**, který jednak potlačuje produkci testosteronu inhibicí hypofyzárního LH (antigonadotropní efekt), jednak blokuje aktivitu C21-19 desmolázy (antiandrogenní efekt). Z těchto důvodů lze Androcur podat u pacientů s lokálně pokročilým nebo generalizovaným karcinomem prostaty jak v monoterapii, tak i v kombinované léčbě po oboustranné orchiektomii nebo léčených LH-RH agonisty jako CAB. Výhodou podání Androcuru v kombinované léčbě je to, že významně snižuje návaly horka. **Bicalutamid (Casodex)** je nesteroidní antiandrogen. Výhodou je podávání jednou denně, vyšší gastrointestinální tolerabilita, nízký výskyt závažných

Obrázek 7. LHRH agonista (superagonista)



Obrázek 8. Antiandrogeny



jaterních komplikací. V dávce 50 mg je indikován pro kombinovanou léčbu (CAB), v dávce 150 mg je srovnatelně účinný s oboustrannou orchiektomií u pacientů s lokálně pokročilým onemocněním při signifikantní výhodě zachování libida a potence. **Nilutamid (Anandron)** má dlouhý poločas rozpadu a umožňuje dávkování jednou za 24 hodin. Podobně jako jiné antiandrogeny blokuje „flare“ fenomén po zahájení léčby LH-RH agonisty (15). Vedlejšími nežádoucími účinky nilutamidu jsou antabuzový efekt (intolerance alkoholu) v 19 %, poruchy adaptace na světlo – tmu a možný vznik intersticiální pneumonie.

Metody panandrogenní suprese – totální androgenní blokáda (**maximální androgenní deprivace, kompletní androgenní blokáda – CAB**): pod tímto pojmem rozumíme blokádu působení jak **testikulárních**, tak i **nadledvinových androgenů**. Lze použít dva způsoby CAB: **oboustrannou orchiektomií + antiandrogen nebo LH-RH agonistu + antiandrogen**. Výsledky studie SWOG (Eisenberger 1998) (16) a metaanalýzy (vychází ze zpracování 22 randomizovaných studií, které byly zahájeny před prosincem 1989 a publikované byly v roce 1995 skupinou PCTCG – Prostate Cancer Trialists Cooperative Group) (17), byly vzaty jako směrodatné pro hodnocení CAB. Metaanalýza zahrnuje celkem 5 710 pacientů, z kterých 3 283 v době hodnocení zemřelo. Ukazuje výhodu CAB v pětiletém přežívání o 3,5 % pacientů, což není statisticky významné. Později byla tato metaanalýza zhodnocena znovu s vyšším počtem pacientů (celkem 7 500 pacientů, z nichž 5 200 v době hodnocení zemřelo). Ukazuje výhodu CAB v pětiletém přežívání o 3 %. Tento rozdíl je vzhledem k obrovskému počtu pacientů statisticky významný. Otázka však zní: měl by každý pacient s metastazujícím karcinomem prostaty dostat CAB kvůli pouhé 3 % výhodě v pětiletém přežívání? Vedlejší nežádoucí účinky, kvalitu života a cenu léčby je nutno v tomto kontextu pečlivě uvážit.

Zmíněná studie SWOG/Intergroup (Eisenberger 1998) (16) zahrnovala 1 387 pacientů (OE + Flucinom X OE + placebo). Pacienti byli stratifikováni („minimal and extensive disease“). Byla sledována doba do progresu a celkové přežívání. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi CAB a monoterapií, výhoda CAB byla prokázána pouze u pacientů s „minimal disease“ (řádově několik měsíců).

Lze proto v současné době uzavřít: **CAB není metodou volby u metastazujícího karcinomu prostaty**, určitou výhodu lze zaznamenat pouze ve skupině pacientů s „minimal disease“.

V kterých případech jsme oprávněni užít CAB?

- v určitých případech u pacientů s „minimal disease“
- při zahájení léčby LH-RH agonisty musíme současně podávat antiandrogen k zabránění fenomenu vzplanutí nemoci (flare-up)
- tumor markery a symptomy se při použití CAB upraví mnohem rychleji a výrazněji, než při monoterapii LH-RH agonistou či OE, proto je vhodné použít CAB při přítomnosti výrazných symptomů (kostní bolest, neurologické symptomy, zhoršení mikce)

- přidání antiandrogenu jako léčby druhé řady po selhání primární léčby. Bude však nutno iniciovat a dokončit nové studie, neboť dosavadní jsou staré a nerandomizované.

Časná verus pozdní léčba

Problém časování endokrinní léčby nastal hlavně s érou obecného užívání PSA, objevily se totiž tyto nové faktory:

- karcinom prostaty je diagnostikován mnohem dříve a procento pacientů s M1 v době diagnózy je podstatně nižší (oproti původním 50 %)
- progresi karcinomu prostaty je rovněž diagnostikována mnohem dříve a lze předpokládat dlouhé přežívání pro rapidní nárůst pacientů s biochemickým selháním po radikální léčbě
- radikálně se změnila definice pokročilého karcinomu prostaty
- od velkého objemu metastáz nádoru vzdálených či uzlinových po mnohem nižší rozsah tumoru jako je pT3 (mikroskopicky lokálně pokročilý karcinom prostaty), nebo biochemické selhání (růst PSA) nebo dokonce molekulární selhání (pozitivní RT-PCR).

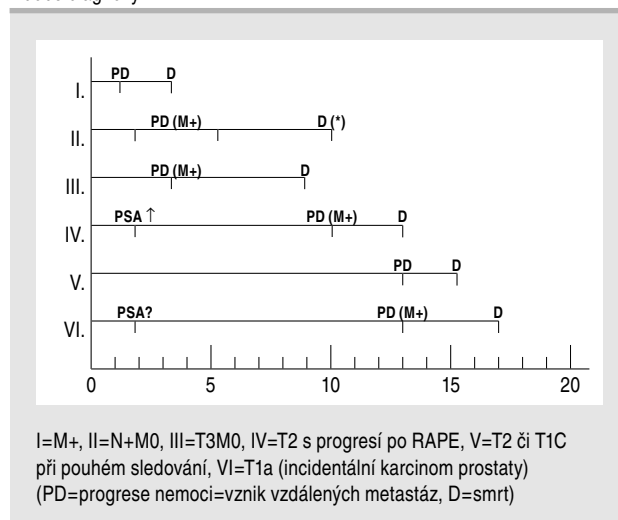
Tento významný posun směrem k méně pokročilým případům s dlouhým očekávaným přežíváním má významné následky. Je-li léčba zahájena v době diagnózy, bude její trvání mnohem delší a její vedlejší nežádoucí účinky budou těžší a cena vyšší.

V tomto kontextu si rovněž musíme položit otázku, co vlastně rozumíme pod pojmem časná endokrinní léčba. Je to léčba podaná:

- v době diagnózy metastáz?
- v době diagnózy pozitivních uzlin?
- v době progresu PSA?
- v době diagnózy jakéhokoliv stádia karcinomu prostaty?

Schroeder (18) (obrázek 9) se pokusil na základě různých dostupných studií kvantifikovat střední dobu do vzniku progresu a smrti v různých stádiích nemoci a v různých léčebných situacích u pacientů bez endokrinní léčby do

Obrázek 9. Střední doba do vzniku progresu a smrti v různých stádiích nemoci v době diagnózy



vzniku metastáz. I = M+, II = N+M0, III = T3M0, IV = T2 s progresí po radikální prostatektomii, V = T2 či T1c při pouhém sledování, VI = T1a (incidentální karcinom prostaty). Například u pacientů s biochemickým selháním po radikální prostatektomii (IV) je střední doba do vzniku vzdálených metastáz (bez endokrinní léčby) 10 let a střední doba do smrti 13 let!

Argumenty pro časnou endokrinní léčbu

- větší odpověď nastává pravděpodobněji u menších nádorů
- pokročilejší nádory se stávají méně citlivými k hormonální manipulaci
- několik studií ukázalo delší přežití při časně léčbě
- endokrinní léčba prodlouží dobu do progresu a omezí potřebu dodatečných zásahů (TURP při obstrukci hrdla, stent při obstrukci ureterů)
- vážné komplikace (patologické fraktury, míšní komprese, paraplegie) jsou méně pravděpodobné
- progresi karcinomu není ve skutečnosti asymptomatická, pacient trpí malátností, pocitem nemoci
- psychické problémy, není-li léčen.

Argumenty proti časně endokrinní léčbě

- zahrnuje všechny důvody doporučující pozdní léčbu včetně pečlivého sledování zabraňující ztrátu pacienta z evidence.

Argumenty pro opožděnou léčbu

- vyhneme se androgenní ablaci, kterou asymptomatický pacient těžko snáší
- progresi a komplikace brzo rozpoznáme, neboť pacient je pečlivě sledován
- observace dovolí určit profil PSA, což má velký diagnostický a prognostický význam (rychlá a časná progresi PSA většinou ukazuje na vznik vzdálených metastáz, lokální progresi je obvykle doprovázena pomalým a pozdním vzestupem PSA)
- cena léčby je redukována
- dobře diferencovaný nádor progreduje většinou pomalu, pacient často umírá na jiné onemocnění
- celková doba přežití se neliší od časně léčby
- máme k dispozici efektivní léčbu, objeví-li se symptomatická progresi
- nejsou vedlejší nežádoucí účinky.

Argumenty proti pozdní léčbě

- zahrnuje všechny argumenty pro časnou léčbu včetně anxiety pacienta, který není léčen a stoupá mu PSA
- není-li pacient pečlivě sledován, může se ztratit z evidence.

Mnohé již dokončené i současně běžící randomizované studie jsou ve svých výsledcích často kontroverzní, proto definitivní závěr dosud není možný. Symptomatické pacienty nebo pacienty vysoce rizikové ve smyslu progresu bychom však měli léčit časně, naopak pacienty s malým rizikem progresu je možné pouze sledovat. U největší

skupiny středně rizikových pacientů, kteří nejsou zařazeni do některé z randomizovaných studií, musí být **léčba určena podle individuálních preferencí po úplné informovanosti pacienta.**

V důsledku možné dlouhodobé endokrinní léčby vyvstávají do popředí její vedlejší nežádoucí účinky

- **ztráta libida a potence**
- **intelektuální deprese a ztráta intelektuální vitality**
- **návaly horka**
- **gynekomastie**
- **kardiovaskulární účinky vlivem estrogenů** (ischemická choroba srdeční, ischemie mozku, ischemie dolních končetin, retence tekutin, hypertenze, dekompenzace srdeční, edémy, tromboembolická nemoc). Za příčinu těchto účinků je považováno zvýšení hladiny faktoru VIII a lipoproteinů, snížení hladiny SHBG, ovlivnění hladin albuminu a reninu. Parenterálním podáváním estrogenů je možné se této toxicitě vyhnout (Estraderin).
- **anémie** – je způsobena snížením stimulace erytroblastů a erytropoetinu androgeny. Již po 6 měsících CAB má až 90 % pacientů snížený hemoglobin o 10 %, 10 % pacientů má snížený Hb o 25 % a 13 % má klinické známky anémie.
- **osteoporóza** – je charakterizována úbytkem kostní tkáně, změnou mikroarchitektury a zvýšenou fragilitou kostí. Pro hodnocení se stanovuje BMD (bone marrow density). Po léčbě CAB již po 1 roce dochází ke snížení BMD u 10 % pacientů, po 8 letech 10 % pacientů má osteoporózu s možností fraktur.

Užití inhibitorů 5-alfa-reduktázy: enzym 5-alfa-reduktáza konvertuje testosteron na dihydrotestosteron (DHT) v prostatické buňce. Inhibitor 5-alfa-reduktázy **finasterid (Proscar)** snižuje hladinu DHT. Teoretickými možnostmi finasteridu je jeho užití v chemoprevenci karcinomu prostaty, v kombinované léčbě generalizovaného karcinomu prostaty a v adjuvantní léčbě po radikální prostatektomii. Finasterid dosud nepatří ke standardním lékům, které by bylo možné užít v prevenci nebo v léčbě karcinomu prostaty.

Intermitentní androgenní suprese: změny hormonálního prostředí vlivem odstranění androgenů hrají signifikantní roli v indukci androgen-independentních buněk. Akakura vyslovil otázku, zda konečné objevení se androgen-independentního stavu lze oddálit intermitentní androgenní supresí. V pokusu na zvířeti tuto hypotézu ověřil. V roce 1992 publikoval výsledky léčby intermitentním podáváním cyproteronu acetátu a goserelinu 4 pacientům s generalizační nemocí. Cyklus podání opakoval 2 až 4× a dosáhl přežití 21 až 47 měsíců. Největší sestavu 47 pacientů takto léčených publikoval Goldenberg v roce 1995 a Bruchovsky v roce 1996 (19), kdy tuto sestavu rozšířil na 60 pacientů. Léčili intermitentně totální androgenní bloádou preparáty s reverzibilní schopností – cyproteron acetát s DES nebo LH-RH agonisty s antiandrogenem (cyproteron acetát nebo flutamid). Tento terapeutický přístup vede ke zlepše-

ní kvality života pacientů v době vysazení léčby a snižuje toxicitu a cenu léčby. Zda léčba prodlouží dobu do progresu nebo přežívání, musí prokázat randomizované prospektivní studie.

Léčba hormon-refrakterního karcinomu prostaty

Po selhání androgenní deprivace 50 % pacientů umírá do 1 roku. Při výběru vhodné léčby v této fázi nemoci je nutno citlivě balancovat mezi krátkodobým prospěchem a výraznými vedlejšími nežádoucími účinky zvolené léčby. Biochemická progresse předchází zhruba 6 měsíců klinické progresi. Nejčastěji progredují kostní metastázy, postižení měkkých částí se vyskytuje u 15 %, plicní metastázy u 6 % a játerní metastázy u 4 % pacientů. Při hodnocení úspěchu léčby v této fázi nemoci hodnotíme hladinu PSA, stupeň bolesti a kvalitu života (QOL). Není stanoveno, jaká výše a trvání poklesu PSA definuje „odpověď“ na léčbu. Obvykle se za „odpověď“ považuje pokles hladiny PSA o 50 % a více. Klinická odpověď na léčbu však koreluje s poklesem

PSA jen u 2/3 všech pacientů, proto pro hodnocení efektu léčby jen pokles PSA není dostačující. Možnosti léčby hormon-refrakterního karcinomu prostaty:

- anti-androgen withdrawal
- second line endokrinní léčba
- aktinoterapie zevní analgetická a systémová (radioizotopy: Sr, Rh, Sm)
- opiáty, kortikoidy, bisfosfonáty
- chemoterapie.

Možnosti chemoterapie hormon-refrakterního karcinomu prostaty

- ketokonazol + doxorubicin
- vinblastin + estramustin
- etoposid + estramustin
- mitoxantron + estramustin
- paclitaxel + estramustin

U 35–67 % pacientů dochází k poklesu PSA pod 50 % a u 20 % pacientů dochází k prodloužení přežívání.

Literatura

1. Maatman T.J., Gupta M.K., Montie J.E.: Effectiveness of castration versus intravenous estrogen therapy in producing rapid endocrine control of metastatic cancer of the prostate. *J. Urol.*, 133, 4, 1985, 620–621.
2. Sanford E. J., Drago J. R., Rohner T. J. Jr., Santen R., Lipton A.: Aminoglutethimide medical adrenalectomy for advanced prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 115, 1976, 2, 170–174.
3. Baba S., Murai M., Jitsukawa S., Hata M., Tazaki H.: Antiandrogenic effects of spironolactone: hormonal and ultrastructural studies in dogs and men. *J. Urol.*, 119, 1978, 3, 375–380.
4. Walsh P. C., Siiteri P. K.: Suppression of plasma androgens by spironolactone in castrated men with carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 114, 1975, 2, 254–256.
5. Trachtenberg J., Pont A.: Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet*, II, 1984, 8400, 433.
6. Vanuytsel L., Ang K. K., Vantongelen K., Drochmans A., Baert L., Schueren E.: Ketoconazole therapy for advanced prostatic cancer: feasibility and treatment results. *J. Urol.*, 137, 1987, 5, 905–908.
7. Byar D. P., Corle D. K.: Hormone therapy for prostate cancer results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monograph*, 7, 1988, 165–170.
8. Scher H. L., Cordon-Cordo C.: Current and future therapeutic strategies in metastatic hormonal-resistant prostate cancer. *Problems Urol.*, 7, 1993, 226.
9. Benson R. C., Wear J. B., Gill G. M.: Treatment of stage D hormone-resistant carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *J. Urol.*, 121, 1979, 4, 452–454.
10. Mittelman A., Shukla S. K., Murphy G. P.: Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. *J. Urol.*, 115, 1976, 4, 409–412.
11. Koutsilieris M., Tolis G.: Long term follow-up of patients with advanced prostatic carcinoma treated with either buserelin (HOE 766) or orchiectomy: classification of variables associated with disease outcome. *Prostate*, 7, 1985, 1, 31–39.
12. Chodak G. W.: Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists for treatment of advanced prostatic carcinoma. *Urology*, 33, 1989, 5, suppl. 1, 42–44.
13. Peeling W. B.: Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology*, 33, 1989, 5, suppl. 1, 1989, 45–52.
14. Sufrin G., Coffey D. S.: Flutamide: mechanism of action of a new nonsteroidal antiandrogen. *Invest. Urol.*, 13, 1976, 6, 429–434.
15. Janknegt R. A., Abbou C. C., Bartoletti R., Bernstein-Hahn L., Bracken B. a ost.: Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J. Urol.*, 149, 1993, 1, 77–83.
16. Eisenberger M. A., Blumenstein B. A., Crawford E. D. a ost.: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 339, 1998, 1036–1042.
17. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group (PCTCG): Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a metaanalysis of 22 randomised trials. *Eur. Urol. Update Series*, 4, 1995, 186–194.
18. Schroeder F.H.: Endocrine treatment of prostate cancer-recent developments and the future. Part 1: maximal androgen blockade, early vs delayed endocrine treatment and side-effects. *Brit. J. Urol.*, 83, 1999, 161–170.
19. Bruchovsky N., Goldenberg S. L., Gleave M. E., Akakura K., Sato N., Rennie P.S.: Intermittent androgen blockade. In: Abrahamsson P.: Sborník přednášek „International conference on prostatic carcinoma, Copenhagen, 1995, 43–46.