

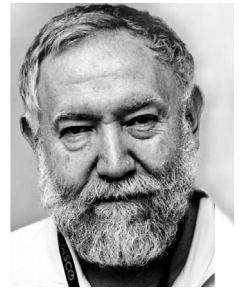
Jak planuję hormonoterapię u chorego z rakiem gruczołu krokowego – spojrzenie eksperta

Planning hormonal therapy in prostate cancer patients – expert view

dr n. med. Wojciech Poborski

Oddział Onkologiczny Szpitala im. Stanisława Leszczyńskiego w Katowicach

Ordynator: dr n. med. Wojciech Poborski



STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat stał się jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn oraz jedną z głównych przyczyn zgonów na nowotwory. Ponieważ jest nowotworem hormonozależnym, od lat 40. XX wieku leczy się go przy użyciu preparatów hormonalnych. Obecnie najczęściej stosowana jest blokada hormonalna z użyciem analogów LHRH w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego. Terapia hormonalna może być stosowana w wielu etapach leczenia tego nowotworu, od leczenia neoadiuwantowego przed radioterapią, uzupełniającego po radioterapii lub leczeniu operacyjnym, do leczenia po niepowodzeniach terapii radykalnych. Po progresji po leczeniu hormonalnym możliwe jest uzyskanie odpowiedzi terapeutycznej na leczenie kolejnego rzutu.

SŁOWA KLUCZOWE: rak gruczołu krokowego, hormonoterapia neoadiuwantowa, uzupełniająca, zmiany przerzutowe

ABSTRACT

In last decades prostate cancer became one of the most common cancers in the World, and one of the most common cancer death diagnosis. As a hormone-dependent entity for almost 70 years prostate cancer is treated with hormonal manipulation. At present hormonal blockade with LHRH analogues is used in therapy of the advanced prostate cancer, however hormonal manipulation is useful in different stages of disease from neoadjuvant setting prior to radiotherapy, adjuvant therapy post surgery or radiotherapy and in relapses after radical treatment. Post progression on the hormonal therapy next line hormone manipulation may result in objective response

KEY WORDS: prostate cancer, hormonal therapy, neoadjuvant, adjuvant, advanced cancer, castration resistant

EPIDEMIOLOGIA

Rak gruczołu krokowego jest schorzeniem, które jeszcze w latach 70. XX wieku traktowane było przede wszystkim jako niewygodne znalezisko anatomopatologiczne, niewpływające w sposób istotny na postępowanie kliniczne. Obecnie jest to jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn, jak również istotna przyczyna zgonów na nowotwory. W Polsce w 2008 roku raportowano 8268 nowych zachorowań na ten nowotwór (co stawia go na drugim miejscu po raku płuc), był on przyczyną 3892 zgonów (trzecia przyczyna zgonów po raku płuc i nowotworach jelita grubego) [1]. W odniesieniu do populacji polskiej brak jest kompleksowych danych pozwalających określić zaawansowanie raka prostaty w momencie rozpoznania. Wycinkowe dane sprzed kilku lat przemawiały za postacią ograniczoną do prostaty w blisko 70% [2], jednak na podstawie własnych obserwacji wydaje się, że odsetek ten może być jeszcze niższy.

WSKAZANIA DO HORMONOTERAPII

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym, co udowodnili w latach 40. ubiegłego wieku Huggins i Hodges [3]. Od tego czasu w leczeniu tego schorzenia w użyciu pozostają różne formy terapii hormonalnej.

Rokowanie, a co za tym idzie dobór terapii w raku gruczołu krokowego powiązane są zarówno ze stopniem zaawansowania, złośliwością histopatologiczną, jak i z wiekiem pacjenta, chorobami współistniejącymi i związanym z tym oczekiwanym okresem przeżycia. Szeroko stosowany jest podział na grupy ryzyka D'Amico i wsp. dla ograniczonej postaci raka gruczołu krokowego oparty na oznaczeniu stężenia PSA, najwyższym wyniku oceny biopsji w skali Gleasona oraz stopniu zaawansowania w skali TNM [4].

Mimo pozorów mniejszej agresywności i toksyczności niż chemioterapia, radioterapia lub leczenie operacyjne terapia hormonalna obarczona jest znaczną liczbą działań ubocznych, które znacząco mogą obniżyć jakość życia (osteoporoza, zaburzenia funkcji seksualnych) bądź nawet stanowić zagrożenie życia (np. powikłania zatorowo-zakrzepowe). Implikuje to próby ograniczenia hormonoterapii lub stosowanie tzw. hormonoterapii przerywanej.

Hormonoterapia stosowana jest przede wszystkim w postaci rozsianej raka prostaty, jednak ma swoje miejsce również w postaci ograniczonej w leczeniu skojarzonym, w tym w leczeniu neoadiuwantowym przed radioterapią [5]. Stosowanie tego postępowania przed leczeniem operacyjnym,

wobec braku wpływu na czas przeżycia i czas do progresji choroby, nie ma uzasadnienia. Wykazano także zysk z hormonoterapii stosowanej po napromienianiu w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu lub wydłużenia czasu do nawrotu, a w kilku badaniach także wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, przy czym w badaniu RTOG 92-02 wykazano wydłużenie czasu całkowitego przeżycia jedynie w grupie chorych z nowotworem nisko zróżnicowanym (Gleason 8–10) [6]. Większość badań dotyczyła chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem, co nie pozwala na przenoszenie wyników na wszystkie stopnie zaawansowania. Wydaje się, że szczególnie dużą korzyść odnoszą chorzy z zajęętymi przerzutowo węzłami chłonnościami miednicy [7]. Podobne wskazanie jest sugerowane również dla leczenia operacyjnego.

Hormonoterapia w raku prostaty może być prowadzona w celu wyeliminowania lub zablokowania produkcji testosteronu albo zahamowania oddziaływania krążących androgenów na komórki prostaty. Wyeliminowanie produkcji testosteronu to kastracja chirurgiczna. Zablokowanie może być osiągnięte różnymi sposobami: kastracją farmakologiczną (przy użyciu agonistów LHRH lub rzadko stosowanych antagonistów LHRH), użyciem estrogenów. Zastosowanie ketokonazolu powoduje również szybki spadek stężenia testosteronu, jednak jest używane wyjątkowo. Stosowanie agonistów LHRH wiąże się z przejściowym wzrostem stężenia LH i pośrednio stężenia androgenów, co klinicznie manifestuje się jako „zespół zaostżenia” (*flare response*). Efektu tego pozbawione są leki z grupy antagonistów GnRH, jednak w Polsce praktycznie nie są one używane w leczeniu raka prostaty.

Antyandrogeny blokują wiązanie DHT (dihydrotestosteron) z receptorem androgenowym i przemieszczanie tego kompleksu do jądra komórkowego. Do tzw. steroidowych antyandrogenów należą cyproteron i megesterol, natomiast najczęściej używane są substancje niesterydowe: flutamid, bikalutamid. Preparaty te nieco różnią się powinowactwem do receptora oraz profilem działań ubocznych (hepatotoksyczność flutamidu). Skuteczność antyandrogenów bywa porównywana ze skutecznością analogów LHRH, jednak w nowszych obserwacjach, szczególnie u chorych z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami, monoterapia dawała nieznacznie krótszy okres przeżycia. Korzystniejszy jest za to profil działań ubocznych, dlatego monoterapia antyandrogenami może być opcją u chorych ze złą tolerancją analogów LHRH. Antyandrogeny bywają również stosowane w leczeniu tzw. nawrotu PSA.

Tak zwana całkowita blokada hormonalna, tj. blokowanie zarówno receptorów androgenowych, jak i produkcji androgenów, nie jest oceniana jednoznacznie. W większości doniesień nie odnotowano przewagi tego sposobu leczenia nad terapią agonistami LHRH [8], natomiast sugerowana jest niewielka korzyść z blokady antagonistami GnRH w połączeniu z antyandrogenami innymi niż cyproteron. Jednak metoda ta wiąże się ze znaczną ilością działań ubocznych, co znalazło odbicie w amerykańskich zaleceniach uzgodnienia postępowania z pacjentem.

Należy wspomnieć również o tzw. terapii przerywanej. W związku z działaniami niepożądanymi ta opcja wydaje się korzystna, tym bardziej że badania przedkliniczne sugerują wydłużenie okresu do wystąpienia hormonooporności [9], jednak zastosowanie tego sposobu postępowania powinno być rozważane tylko w niektórych sytuacjach klinicznych, tym bardziej że dane z badań randomizowanych nie potwierdzają znaczącego wydłużenia czasu do hormonooporności [10].

Innymi formami hormonoterapii mogą być monoterapia finasterydem, tzw. minimalna blokada androgenowa (niesterydowy antyandrogen wraz z finasterydem), potrójna blokada androgenowa (kastrowanie chirurgiczne lub farmakologiczne z podawaniem niesterydowych antyandrogenów i finasterydu). Metody te jednak nie zostały potwierdzone badaniami o odpowiedniej wiarygodności [11, 12].

Większość chorych na raka gruczołu krokowego to pacjenci ze starszych grup wiekowych, z obecnością schorzeń innych narządów. Decyzja o rozpoczęciu leczenia hormonalnego wymaga przeprowadzenia bilansu zysków i strat. Schorzenia współistniejące oraz powikłania sercowo-naczyniowe (w tym zależne od hormonoterapii) powinny wpływać na decyzję o włączeniu terapii. W dużym badaniu, w którym pacjenci byli randomizowani do obserwacji i włączenia terapii w momencie progresji z obecnością objawów klinicznych lub do natychmiastowej hormonoterapii (orchidektomia lub analog LHRH), stwierdzono mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zatrzymania moczu, złamań patologicznych oraz ucisku rdzenia kręgowego w grupie leczonej natychmiastowo. Ocena przeżycia była utrudniona, ponieważ wielu pacjentów w grupie z opóźnionym leczeniem zmarło (z przyczyn niezależnych od raka prostaty) przed rozpoczęciem leczenia raka gruczołu krokowego, a badanie nie wykazało korzyści w zakresie przeżycia zależnego od raka gruczołu krokowego w grupie z natychmiastowym i w grupie z opóźnionym leczeniem (między innymi [13, 14]).

Decyzja odnośnie do sposobu leczenia w raku prostaty, zarówno ograniczonym, jak i zaawansowanym, musi być podejmowana indywidualnie, w zależności od sytuacji konkretnego pacjenta. Poza stanem zaawansowania nowotworu gruczołu krokowego istotne są dynamika choroby (mierzona np. czasem podwojenia PSA), schorzenia współistniejące oraz parametr określany jako oczekiwany czas przeżycia, tj. czas, jaki statystycznie może przeżyć człowiek w danym wieku (a nie średni czas życia mężczyźni!), z uwzględnieniem ryzyka zgonu z powodu schorzeń współistniejących.

Podstawowym sposobem leczenia w zaawansowanym raku prostaty jest zahamowanie produkcji androgenów. Kastrowanie chirurgiczne jest w tym zakresie niewątpliwie najbardziej skuteczne (stężenie testosteronu zazwyczaj jest wyraźnie niższe niż po kastrowaniu farmakologicznym) oraz wymaga najmniejszych nakładów finansowych, jednak wiąże się ze znacznymi oporami psychicznymi pacjenta, zaburzeniami metabolicznymi oraz niemożnością zastosowania terapii przerywanej. W warunkach polskich najczęściej stosowana jest terapia agonistami LHRH. Z powodu obserwowanego zjawiska „zespołu zaostżenia”, związane z przejściowym wzrostem stężenia LHRH i androgenów (po włączeniu agonistów LHRH może dochodzić do przejściowego wzrostu stężenia PSA i zwiększania się wielkości przerzutów), należy rozważyć włączenie w pierwszej kolejności antyandrogenów, zwłaszcza w grupie chorych, u których istnieje ryzyko istotnych klinicznie powikłań: nasilenia bólów, zatrzymania moczu, lub w przypadku zmian w kręgosłupie – ryzyko kompresji rdzenia kręgowego. Rozpoczęcie terapii od antyandrogeny wydaje się również zmniejszać hormonalne objawy wypadowe. Należy także pamiętać, że wzrost stężenia PSA i nasilenie się objawów klinicznych w okresie początkowym leczenia nie świadczą o jego nieskuteczności i nie są podstawą do jego przerwania. Wziąwszy pod uwagę wspomniane wcześniej dane dotyczące całkowitej blokady hormonalnej, u zdecydowanej większości pacjentów jej okres powinien być ograniczony, następnie należy kontynuować leczenie analogami LHRH. Odpowiedź na leczenie w zakresie spadku PSA do wartości 4 ng/ml lub poniżej jest istotnym czynnikiem prognostycznym przeżycia [15].

HORMONOOPORNOŚĆ W RAKU GRUCZOŁU KROKOWEGO

Rozpoznanie tzw. hormonooporności (lub androgenoniezależności, a właściwie niezależności od kastrowacyjnych stężeń

testosteronu) wraz z upowszechnieniem oznaczania PSA uległo ewolucji. Niezależnie od dokładnej definicji uznaje się, że pacjent z postępującym rakiem gruczołu krokowego ze stężeniem kastracyjnym testosteronu (<50 ng/dl) ma odmienne rokowanie i inne opcje prognostyczne. Do lat 90. XX wieku byli to zwykle chorzy z zaawansowanym rozsiałym procesem nowotworowym oraz objawami ogólnymi, jak ból i utrata wagi. Obecnie bardzo często progresja stwierdzana jest tylko w zakresie wzrostu PSA. Pierwszym krokiem do potwierdzenia hormonooporności u pacjentów leczonych blokadą androgenową powinno być potwierdzenie kastracyjnego stężenia testosteronu. W badaniach prospektywnych u blisko 1% analogi LHRH nie były w pełni wchłaniane lub odpowiednio aktywne pomimo prawidłowego sposobu podania [16]. Pacjenci z progresją raka leczeni tylko antyandrogenem lub antyandrogenem z inhibitorem 5 alfa-reduktazy mogą odpowiedzieć na leki obniżające stężenie androgenów [17]. Pacjenci z progresją raka gruczołu krokowego pomimo kastracyjnych stężeń testosteronu powinni mieć kontynuowaną terapię analogami LHRH – w jednym badaniu retrospektywnym wykazano zysk z kontynuowania terapii w zakresie przeżycia, jednak nie potwierdzono tego w innym [18, 19], natomiast brak jest badań randomizowanych prospektywnych. Pewne znaczenie w leczeniu tej grupy pacjentów ma również obserwowana reakcja „z odstawienia” [20], która klinicznie może przejawiać się zmniejszeniem bólów, obniżeniem PSA, zmniejszeniem anemii, zmniejszeniem się choroby mierzalnej (rzadko). Efekt ten jest obserwowany po kilku tygodniach, w przypadku bikalutamidu, charakteryzującego się długim okresem półtrwania osoczowego, efekt ten może nie być obserwowany do 8 tyg. od odstawienia. Odpowiedzi w zakresie PSA stwierdzane bywają u 14–80% chorych, a odpowiedź kliniczna – u 15–30% chorych. Osiągnięta poprawa może utrzymywać się przez kilka miesięcy. Ponadto wykazano brak pełnej krzyżowej oporności między różnymi antagonistami receptorów androgenowych, co uzasadnia próby sekwencyjnego leczenia różnymi antyandrogenami. Glikokortykoidy w tym stadium choroby mogą mieć działanie paliatywne oraz powodować spadek stężenia PSA [21]. Od dawna w terapii hormonoopornego raka prostaty używane były estrogeny, aczkolwiek mechanizm ich działania nie jest jasny, chociaż obserwowane są spadki stężenia testosteronu, dehydroepiandrosteronu i podwyższenie stężenia globulin wiążących hormony płciowe. Działanie to związane jest z dużą ilością działań ubocznych, w tym istotnych powikłań za-

krzepowo-zatorowych. Można stosować blokadę hormonalną nadnerczy, np. aminoglutetimidem lub ketokonazolem, w skojarzeniu z hydrokortyzonem (zapobieganie przełomowi nadnerczowemu), co pozwala na obniżenie stężenia PSA i poprawę kliniczną, chociaż związane jest z dużą ilością działań niepożądanych [22, 23]. Ketokonazol w dawce 600–1200 mg/dobę z niewielkimi dawkami glikokortykoidów może powodować obniżenie stężenia PSA o co najmniej 50% nawet u blisko 70% pacjentów [24]. Ponieważ ketokonazol powoduje zahamowanie aktywności wielu enzymów (m.in. CYP17, CYP11B1), może w znaczący sposób wpływać na metabolizm innych leków. Chociaż w leczeniu hormonoopornego raka prostaty znaczącą rolę odgrywają leki cytostatyczne (docetaksel, kabazitaksel, dawniej mitoksantron), nowy lek hormonalny – octan abirateronu – wykazuje działanie w skojarzeniu z prednizonem, blokując aktywność w przerzutowym hormonoopornym raku prostaty i blokując androgeny endogenne [25] (rejestracja FDA w kwietniu 2011 roku). W schorzeniu tym zastosowanie może mieć również immunoterapia (np. Sipuleucel-T), prowadzone są badania nad zastosowaniem radioizotopów sprzęgniętych z cząstkami biologicznymi.

PROPONOWANE POSTĘPOWANIE W HORMONOTERAPII RAKA PROSTATY

U pacjentów ze spodziewanym krótkim okresem przeżycia (zarówno grupy zaawansowane wiekowo, jak i z chorobami współistniejącymi, np. z rozsiałym innym nowotworem), w szczególności z postacią zlokalizowaną raka prostaty w grupie niskiego ryzyka, należy rozważyć, czy wdrożenie leczenia nie będzie wiązało się z obciążeniami przewyższającymi potencjalny zysk. Przykładowo – u pacjenta z postacią rozsianą drobnokomórkowego raka płuc stwierdzenie zaawansowanego raka prostaty w stadium rozsiewu nie będzie miało wpływu na rokowanie ani na leczenie tego nowotworu – jego znaczenie będzie marginalne wobec rozpoznania nowotworu o znacznie wyższej dynamice. Należy również zastanowić się nad wskazaniami do leczenia raka prostaty u osób ze znaczną niewydolnością krążenia (przeciwwskazania do operacji, ryzyko zmian zakrzepowo-zatorowych) oraz u chorych w zaawansowanym wieku z niskimi stopniami zaawansowania nowotworu prostaty – prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn przewyższa ryzyko związane z chorobą prostaty. Decyzja o tzw. bacznej obserwacji wymaga współpracy ze strony pacjenta, a świadoma decyzja powinna zostać podjęta

przez pacjenta po uzyskaniu pełnej informacji, np. w celu zmniejszenia działań ubocznych.

U chorych z postacią ograniczoną, ze spodziewanym długim przeżyciem należy dążyć do leczenia radykalnego: prostatektomii, bądź radioterapii z ewentualną terapią hormonalną. Opinie na temat stosowania terapii uzupełniającej, w szczególności przy zajęciu węzłów chłonnych oraz w guzach T3 (cytowane wcześniej), przemawiają za stosowaniem tego typu leczenia. Czas stosowania tej terapii nie jest jednoznacznie określony. Wartość uzupełniającej terapii hormonalnej we wczesnych stadiach jest niejednoznaczna i jej stosowanie wydaje się nieuzasadnione [26]. Narastanie stężenia PSA po leczeniu radykalnym jest wskazaniem do operacji ratunkowej po radioterapii (wykluczenie zmian przerzutowych!), radioterapii po prostatektomii oraz, ewentualnie, hormonoterapii. Ocena nawrotu, zwłaszcza jedynie w oparciu o stężenie PSA, nie jest jednoznaczna, może obejmować zarówno niepowodzenie miejscowe, jak i chorobę przerzutową. Po radioterapii za nawrót uważany jest wzrost stężenia PSA o 2 ng/ml w stosunku do wartości nadiru.

W pierwszej linii hormonoterapii podstawowe znaczenie ma zablokowanie produkcji androgenów. W związku z oporami psychicznymi pacjenta kastracja operacyjna jest w Polsce rzadko stosowana, pomimo swojej radykalności i skuteczniejszego niż w terapii farmakologicznej obniżania stężenia testosteronu. W zakresie kastracji farmakologicznej dostępnych jest wiele preparatów – analogów LHRH. Uważam, że znaczenie ma nie, który z dostępnych preparatów jest stosowany, lecz skuteczność blokady oceniana stężeniem testosteronu. Preparaty o przedłużonym działaniu wydają się korzystniejsze ze względu na lepszą współpracę ze strony pacjenta (*compliance*). Ze względu

na wspomniane wcześniej zjawisko „flare response”, a w konsekwencji ryzyko nasilenia objawów klinicznych, wskazane jest skojarzenie z antyandrogenem – leki te stosowane są stosunkowo krótko, dlatego na tym etapie rekomendowałbym flutamid (mniejsze ryzyko niepożądanych działań, w tym hepatotoksyczności). Pełna blokada hormonalna w długim okresie praktycznie nie ma uzasadnienia, a zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych oraz znacznie obniża jakość życia. W przypadku narastania stężenia PSA w pierwszym rzędzie wskazane jest sprawdzenie skuteczności blokady hormonalnej stężeniem testosteronu. Inne postaci blokady hormonalnej (przerwana, minimalna) – w świetle wspomnianych wcześniej doniesień – mają marginalne znaczenie.

Hormonoterapia drugiej linii może być brana pod uwagę u chorych z progresją po leczeniu I rzutu. U pacjentów, u których stosowano kastrację farmakologiczną, wskazane jest utrzymanie kastracyjnych stężeń testosteronu. W zależności od leków wcześniej stosowanych należy rozważyć: mechanizm odstawienia (uwaga na długi czas odpowiedzi po bikalutamidzie), zastosowanie antyandrogeny innego typu (np. bikalutamid), zastosowanie innej grupy hormonalnej (sterydy nadnerczowe, estrogeny, ketokonazol – aminoglutetimid praktycznie niedostępny). Odpowiedź na to leczenie jest zazwyczaj krótkotrwała. Po stwierdzeniu androgenoniezależności (a właściwie niezależności od kastracyjnych stężeń testosteronu) pozostaje rozważenie wskazań do chemioterapii. Można spodziewać się kolejnego rzutu hormonoterapii po leczeniu cytostatycznym wraz z wprowadzeniem octanu abirateronu jako leku działającego na przekształcanie prekursorów w testosteron wewnątrzkomórkowo.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii – Instytut M. Skłodowskiej-Curie.
2. Dobruch J., Modzelewska E., Popiel M. et al.: Stopień klinicznego zaawansowania raka stercza w momencie rozpoznania. *Urol. Pol.* 2006; 59: 269-274.
3. Huggins C., Hodges C.V.: Studies on prostatic cancer. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-297.
4. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974.
5. Pilepich M.V., Vinter K., John M. et al.: Phase III radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definite radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 1243-1252.
6. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al.: Phase II trial on long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate; the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3972-3978.
7. Lawton C.A., Winter K., Grignon D. et al.: Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage d1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate; updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 800-807.

8. Eisenberger M.A., Blumenstein B.A., Crawford E.D.: Bilateral orchidectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Eng. J. Med.* 1998; 339: 1036-1042.
9. Sato N., Gleave M.E., Bruchovsky N. et al.: Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1996; 58: 139-146.
10. Show G.L., Wilson P., Curick J. et al.: International study into the use of intermittent hormonal therapy in the treatment of carcinoma of the prostate; a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int.* 2007; 99: 1056-1065.
11. Omstein D.K., Rao G., Johnson B.: Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 901-905.
12. Brufsky A., Fontaine-Roth P., Berlane K.: Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997; 49: 913-920.
13. Byar D.P., Carele D.K.: Hormone therapy for prostate cancer; results of the Veteran Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monographs* 1988; 7: 165-170.
14. Schroder F.H., Kurth K.H., Fossa S.D.: Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor; results of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846 – a phase III study. *J. Urol.* 2004; 172: 923-927.
15. Hussain M., Tangen C.M., Higano C. et al.: Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3984-3990.
16. Cradford E.D., Sartor O., Chu F. et al.: A 12-month clinical study of LA2585 (45.0mg): a new 6 month subcutaneous delivery system for leuproide acetate for the treatment of prostate cancer. *J. Urol.* 2006; 175: 533-536.
17. Oh W.K., Manola J., Bittmann L. et al.: Finasteride and Flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration et long-term follow up. *Urology* 2003; 62: 99-104.
18. Hussain M., Wolf M., Marshall E. et al.: Effect of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer; a Southwest Oncology Group report. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1868-1875.
19. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L.: Importance of continued testicular suppression in the hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 2167-72.
20. Dupont A., Gomez J.L., Cusan L. et al.: Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J. Urol.* 1993; 3: 908-913.
21. Tannock L., 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.
22. Ryan C.J., Small E.J.: Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent prostate cancer. *Urology* 2003; 62(supl. 1): 87-94.
23. Lam J.S., Leppert J.T., Vernulapalli S.N. et al.: Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J. Urol.* 2006; 175: 27-34.
24. Figg W.D., Liu Y., Arlen P. et al.: A randomized, phase II trial of ketoconazole plus aledronate versus ketoconazole alone in patients with androgen independent prostate cancer and bone metastases. *J. Urol.* 2005; 173: 790-796.
25. Ryan C.J., Harzstark A.L., Lin A.M. et al.: Abiraterone acetate (AA) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and prior therapy with ketoconazole: A Prostate Cancer Clinical Trials Consortium study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(supl.): abstr. 4500.
26. Senkus-Konefka E., Antoniewicz A., Borkowska A. et al.: Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego – konferencja okrągłego stołu. *Onkol. Prak. Klin.* 2007; 3: 103-11.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wojciech Poborski
Oddział Onkologiczny
Szpital im. Stanisława Leszczyńskiego w Katowicach
ul. Raciborska 27, 40-074 Katowice
tel.: (32) 251-52-31 wew. 254
e-mail: wojtek_po@poczta.onet.pl