

Hormona refrakter prostat kanserinde tedavi

Dr. Çağ Çal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre her altı erkekten birisi yaşamı sırasında prostat kanseri (PKa) tanısı almaktadır (1). PKa tanılı olguların yaklaşık yarısı ise radyoterapi veya prostatektomi gibi lokal kalıcı tedaviler sonrasında nüks eden ileri evre hastalıkla karşılaşmaktadır (2, 3). İleri evre PKa sağıtımında tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Bu tedaviye %80 olguda objektif ve/veya subjektif yanıt alınırsa da elde edilen yanıt kalıcı değildir. Sonuçta, hastalık androjen baskılanmasına yanıtız hale gelmekte ve "Hormona Rezistan Prostat Kanseri" (HRPK) olarak tanımlanmaktadır.

Hastaların sahip oldukları prognostik faktörlere bağlı değişim görülmekle birlikte androjen baskılanması uygulanan olgularda ortanca 1-4 yıl içerisinde HRPK gelişmektedir (4, 5). HRPK olgularında ise serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyindeki artışın belirlenmesinden sonraki ortanca yaşam süresi 12-18 aydır (6).

HRPK NEDİR?

İlk tanı anında hormon-duyarlı ve hormon-duyarsız hücreler prostat kanseri dokusunda birlikte bulunduğu için hastalığın heterojen bir yapı taşıdığı kabul edilmelidir (7). Prostat kanserinin hormon-duyarlılığını ölçebilecek kesin tanımlar bulunmadığı gibi hormona direnç kavramı da açık olarak anlaşılamamıştır.

Androjen baskılanmasına yönelik tedavinin sürdürülmesine rağmen prostat kanserinde ilerleme görülmesi HRPK olarak tanımlanabilir. Ancak bazı olgularda ikincil hormonal tedavilere yanıt alınabilmesi hormona direnç tanımı üzerinde de tam uzlaşmayı olanaksızlaştırmaktadır.

Serum testesteron seviyesi kastrasyon düzeyinde (<50 ng/mL) olduğu halde ,kemik sintigrafisinde en az bir yeni lezyonun saptanması veya PSA düzeyinde artışla belirlenen biyokimyasal progresyon genelde HRPK olarak kabul edilir (8). Progresyon androjen reseptör blokerleri tedavisinin 4-6 hafta süreyle kesilmesine rağmen olmalıdır. Biyokimyasal progresyon denilebilmesi için minimum 5ng/mL olan PSA değerinde ardışık iki ölçümde de artış olması gereklidir.

Bu HRPK tanımlamasının heterojen ve geniş bir hasta grubunu kapsaması kaçınılmazdır. Bu nedenle, hastalığın yaygınlığı veya özellikle kemik ağrısı gibi semptomların varlığına yönelik alt sınıflamaların yapılması, uygulanacak tedavinin belirlenmesinde ve prognoz öngörüsünde yol gösterici olacaktır.

HRPC'DE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Literatürde HRPK olgularının taşıdıkları çeşitli faktörlerin prognostik değerini irdeleyen çalışmaların çoğu prospektif ve randomize değildir (9). Bununla beraber, düşük performans durumu (9, 10), serum laktat dehidrogenaz düzeyinde artış (11) ve genelde hemoglobulin düzeyinin <10g/dL olması (9, 11, 12, 13) olumsuz prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Alkalen fosfataz düzeyinde artış (14), karaciğer metastazı bulunması ve hormonal tedaviye başlanması ile kemoterapi uygulaması arasındaki sürenin iki yıldan kısa olması (11, 12) da prognoza etki edebilir.

Tedaviye başlanıldığı andaki serum PSA değerinin 100 veya 150ng/mL düzeyinin üzerinde olması bazı çalışmalarda (9) prognostik faktör olarak belirlenmişse de aksi yönde sonuçlar da bulunmaktadır (6/35). Yine PSA ikilenme zamanının 80 günden uzun olması (15) ve tedaviyle PSA düzeyinde %50 azalma sağlanması (10, 11, 16, 17) olumlu katkı oluşturacaktır.

Tüm bunlara rağmen uygulanacak herhangi bir tedaviye alınacak yanıtı başlangıçta öngörebilme kapasitesine sahip bir faktör henüz belirlenememiştir.

NOMOGRAMLAR

HRPK olgularında klinik sonuçları öngörmek amacıyla nomogramlar tanımlanmıştır (18, 19). Nomogramlarda randomize, prospektif klinik çalışmaların verileri kullanılarak kastrasyon sonrasında progresif metastatik androjen dirençli prostat kanseri gelişen hastaların 12 ay, 24 ay ve ortanca yaşam sürelerinin öngörüsünün yapılması hedeflenmektedir.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

HRPK olgularında kalıcı yanıt sağlayabilecek herhangi bir tedavi yöntemi henüz tanımlanmamıştır. Bu nedenle, uygulanan tedavi yöntemlerinin öncelikli hedefleri semptomların palyasyonu, yaşam kalitesinin yükseltilmesi, tedaviye yanıtın sürdürülebilmesi ve yaşam süresinin uzatılmasına yönelik olmaktadır. Bu yönüyle değerlendirildiğinde HRPK olgularına yaklaşım destek tedavisi, ikincil hormonal uygulamalar, kemoterapi, radyoterapi seçenekleri (eksternal veya radyoizotop tedavileri) ve yeni geliştirilen ajanlarla veya hedefe yönelik ilaçlarla tedavi uygulamaları çerçevesinde olacaktır. Ayrıca kemikteki hastalığa yönelik bifosfonat tedavileri yine güncel yaklaşımlardır.

a. HRPK olgularında androjen baskılama tedavisinin sürdürülmesinin önemi

Cerrahi kastrasyon uygulanmamış hastalarda HRPK geliştikten sonra medikal kastrasyonu sürdürmenin etkinliği konusunda mutlak görüşbirliği yoktur. Ancak HRPK olgularına ekzojen testesteron verilmesinin %94 olguda hastalığı olumsuz etkilediği bilinmektedir (20). HRPK olguları retrospektif olarak analiz edildiğinde, androjen baskılmasının devam ettirilmesinin yaşam süresi üzerinde olumlu bir prognostik etki sağladığı görülmektedir (21). Kemoterapi uygulanan orşiektomize hastalarda da istatistiksel farklılık saptanamamasına rağmen orşiektomize olmayanlara göre yaklaşık 3 aylık ortalama yaşam süresi avantajı bulunmaktadır (12). Anekdotal olmakla beraber, androjen baskılmasının sürdürülmesinin kemoterapiye yanıtı güçlendirdiği de öne sürülmektedir (22).

Eldeki veriler, orşiektomi uygulanmamış olgularda androjen baskılama tedavisinin devamlılığının yaşamın sonuna kadar sürdürülmesinin yararını ve standart tedavi olarak kabul edilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

b. Antiandrojenlerin çekilmesi

Antiandrojen tedavisi alan olgularda reseptör blokeri ilacın kesilmesi tedavi edici bir etki oluşturabilir. Maksimum androjen blokajı (MAB) uygulanan hastalarda flutamidin kesilmesinden sonra elde edilen olumlu yanıt Antiandrojen Çekilme Sendromu olarak tanımlandı (23) ve ürologlar arasında yaygın olarak benimsendi. Flutamid veya diğer antiandrojenlerin kullanımına son verilmesinden sonra %17-30 oranında olumlu yanıt gözlenmektedir (23). Yanıtın ortaya çıkması 8 haftalık bir süre içerisinde olmaktadır ve süregenliği 3-14 aylık bir dönemi kapsamaktadır. Androjen çekilmesine aminoglutetimid gibi ikincil tedavilerin eklenmesi daha güçlü yanıt alınmasına katkı sağlayabilir (24). Bununla beraber, tek başına ya da diğer hormonal tedavilerle birlikte antiandrojen çekilmesinin yaşam süresini uzattığını gösteren net kanıtlar bulunmamaktadır.

c. İkincil hormonal tedaviler

Yalnızca cerrahi kastrasyon veya LHRH agonistiyle sağıtılan olguların tedavilerine kanserin progresyonu sonrasında androjen reseptör blokeri eklenmesiyle bir yanıt sağlanabilir. Tek başına androjen supresyonu ile sağıtılan metastatik olguların tedavilerine HRPK gelişmesinden sonra flutamid eklenmesiyle %54

“Amerika Birleşik Devletleri istatistiklerine göre her altı erkekten birisi yaşamı sırasında prostat kanseri (PKa) tanısı almaktadır. PKa tanılı olguların yaklaşık yarısı ise radyoterapi veya prostatektomi gibi lokal kalıcı tedaviler sonrasında nüks eden ileri evre hastalıkla karşılaşmaktadır. İleri evre PKa sağıtımında tek etkin sistemik tedavi seçeneği androjenlerin baskılanmasıdır. Bu tedaviye %80 olguda objektif ve/veya subjektif yanıt alınır da elde edilen yanıt kalıcı değildir. Sonuçta, hastalık androjen baskılanmasına yanıtız hale gelmekte ve “Hormona Rezistan Prostat Kanseri” (HRPK) olarak tanımlanmaktadır.”

oranında olumlu yanıt alınabilmektedir (25). Benzer özellikleri taşıyan hastaların irdelendiği bir başka çalışmada ise tedaviye bikalutamid eklenmesi %15 yanıt elde edilmesini sağladı (26). Flutamid kullanımı sırasında HRPK gelişen hastalarda reseptör blokeri ilacın 50mg/gün bikalutamid ile değiştirilmesine %15 olguda olumlu yanıt alınmaktadır (27).

Flutamid ile birlikte androjen supresyonu tedavisi alan olgularda HRPK gelişmesinden sonra yüksek doz bikalutamid (200mg/gün) kullanımı ile %38 yanıt sağlanabilmektedir (26). Bikalutamid 150 mg/gün dozunda uygulandığında ise yanıt oranı %22.5 düzeyine ulaşmaktadır (28).

HRPK olgularında ikincil hormonal tedavi amacıyla dietilstilbestrol (29), ta-

moksifen (30), megesterol (31), aminoglutetimid (24, 32, 33), hidrokortizon (34), prednizon (35) ve deksametazon (36, 37, 38) kullanılmıştır. Bu uygulamalara alınan olumlu PSA yanıtı %14-75 oranları arasında değişmekle beraber yanıt süresi 6 aydan kısa sürelidir ve uygulamaların yaşam süresini uzatmaya katkısı bulunmamaktadır (39). HRPK olgularında ikincil hormonal tedavi olarak flutamid ve prednizon kullanımının karşılaştırıldığı randomize çalışmada da tedavi kolları arasında progresyon zamanı, yanıt oranı, yanıt ve yaşam süresi açısından farklılık olmadığı ancak prednizon kullanımının yaşam kalitesine daha olumlu katkı sağladığı belirlendi (40).

Östrojenik özelliği ön planda olan bitkisel kökenli PC-SPES ilk olarak hormonal tedaviye duyarlı prostat kanseri taşıyan olgularda kullanılmıştı (41). Androjen duyarlı ve HRPK olgularında kullanımının araştırıldığı faz II çalışmada HRPK hastalarının %54 kadarında %50 ve üzerinde PSA yanıtı elde edildi (42). Bu hastalarda PSA progresyonu gelişene kadar geçen ortalama zaman yalnızca 4 aydır ve allerjik reaksiyonlar, tromboembolik komplikasyonları da içeren ciddi yan etkiler gelişmektedir. Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) PC-SPES ile birlikte antikoagülan ilaçların da kullanılmasını önermektedir (43).

Adrenal steroidlerin sentezini inhibe eden ketokonazolün hidrokortizonla birlikte kullanımı gereklidir. Ketokonazol tedavisinin etkinliğini irdeleyen tek kollu çalışmada PSA düzeyinde %50 üzerinde düşüş saptanmasına karşın ölçülebilir hastalığı değerlendiren objektif yanıtlar nadiren elde edilmektedir (44-50). Tek başına antiandrojen çekilmesi ve antiandrojen çekilmesiyle birlikte ketokonazol + hidrokortizon uygulamasının karşılaştırıldığı prospektif, randomize çalışmada ketokonazol kolunda PSA yanıt oranının belirgin olarak daha iyi olmasına karşın (%27 ve %13) ortalama yaşam süreleri arasında farklılık yoktur (51). Ayrıca derece 3 veya 4 toksisite gelişimi ketokonazol kolunda daha sık görülmektedir.

HRPK olgularında ikincil hormonal tedavi uygulamaları sınırlı bir yere sahiptir. Bununla beraber, HRPK düşünülen tüm olgularda uygulanması basit, güvenli ve belirli bir ölçüde yanıt alınmasını sağlayabilecek antiandrojen çekilmesi mutlaka gerçekleştirilmelidir. Diğer ikincil hormonal tedavi uygulamalarının yetersiz yanıt oranları, olası toksisiteleri ve yaşam süresi üzerine katkılarının olmaması nedeniyle tek başlarına kullanımları akılcı değildir. Bu nedenle HRPK olgularında yeni

kemoterapi protokolleri ve alternatif tedavi seçeneklerinin araştırılması zorunludur.

ç. Kemoterapi uygulamaları

Prostat kanseri göreceli olarak kemoterapi uygulamalarına dirençli bir malignitedir (52). Geçmiş yıllarda uygulanan kemoterapi protokolleriyle hastaların yaşam süresinde kesin bir artış elde edilememekle beraber ortalama yanıt ancak %8.7 düzeyinde sınırlı kalmıştır (53). Son dönemde melfalan (54), ifosfamid (55), oral etoposid (56), idarubisin (57), gemsitabin (58), irinotecan (59) ve topotekan (60) gibi tek başlarına kullanılan ilaçlarla elde edilen yanıt oranları da %10 düzeyinin altındadır.

Doksorubisin ve siklofosfamid (61); epirubisin ve sisplatin (62); etoposid, pirarubisin ve sisplatin (63); etoposid, epirubisin ve karboplatin (64) gibi kombine kemoterapi uygulamalarına daha yüksek oranda yanıt alınmaktadır. Tek başına oral olarak kullanılan siklofosfamid ile yaklaşık %30 düzeyinde yanıt sağlanabilir (65, 66). Oral deksametazon, UFT ve siklofosfamid ile elde edilen PSA yanıtı ise %70 düzeyine ulaşmaktadır (67).

İlk kullanımlarından sonra ümit verici yanıt oranlarının elde edilememesine (52, 60) karşın mitoksantrona ilişkin son veriler özellikle semptomların palyasyonu ve yaşam kalitesi üzerine etkileri dikkate alındığında olumludur (68). Mitoksantronun tek başına kullanımıyla %40 oranında PSA yanıtı elde edilebilmektedir (69, 70). Mitoksantron ve ketokonazol kombinasyonunun etkinliğini irdeleyen faz II çalışmada %86 gibi yüksek bir yanıt oranı saptandı (71). Mitoksantron + prednizolon ve tek başına prednizolon tedavisinin randomize olarak karşılaştırıldığı çalışmanın sonucunda tedavi kolları arasında yaşam süresi açısından farklılık olmadığı halde palyatif yanıt oranının ve palyasyon süresinin kombine tedavi kolunda daha uzun olduğu belirlendi (72). Yalnız hidrokortizon kullanımının mitoksantron + hidrokortizon kombinasyonu ile karşılaştırıldığı çalışmada da gruplar arasında yaşam süresi açısından farklılık saptanamadı (34). Bu çalışmada da mitoksantron kullanımının progresyon süresini geciktirdiği ve yaşam kalitesini artırdığı belirlendi. Mitoksantronun prednizon ve klodronat ile kombine kullanıldığı bir kolun yanı sıra diğer koldaki hastalara sadece mitoksantron + prednizon kombinasyonu uygulandığında elde edilen palyatif yanıt oranında artış belirlendi (73). Diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmanın kolları arasında da yaşam sü-

*“HRPK olgularında
kemoterapi uygulamasından
bazı hastalar yarar
görebilmekle beraber yaşam
süresine anlamlı katkı
sağlayabilen hiçbir tedavi
protokolü henüz
gösterilememiştir. Günümüz
için mitoksantron, estramustin
ve başta dositaksel olmak
üzere taksanları içeren tedavi
kombinasyonları geçerli
tedavilerdir.”*

resi açısından farklılık ortaya konulamadı. Mitoksantron kombinasyonlarının hastaların yaşam sürelerine olumlu katkısının olamadığının bilinmesine rağmen etkin palyasyon sağlaması FDA tarafından HRPK hastalarında kullanım onayı alınmasını sağladı (74).

Mikrotübüller proteinlere bağlanarak hücre mitozunu engelleyen estramustin, estradiol ve nornitrojen mustard konjugasyonundan oluşmaktadır (75). Tek başına kullanımında estramustin ile elde edilen yanıt oranları %37-67 gibi geniş bir aralıkta gözlenmektedir (76, 77, 78). HRPK olgularında estramustin tedavisinin etkinliğinin plasebo (79) ve flutamid (80) ile kontrollü araştırıldığı randomize çalışmalarda estramustin sağıtımının semptomların palyasyonu ve yaşam süresine katkı sağlamadığı görüldü. Benzeri şekilde tasarlanmış bir diğer çalışmada da metotreksat ve sisplatinle yapılan karşılaştırmada aynı sonuç elde edildi (81). Bununla beraber, estramustinin etoposid ve diğer antimikrotübül ilaçlarla kombinasyonundan daha olumlu sonuçlar alındı. Serum PSA değeri belirleyici olarak kabul edilen estramustin + etoposid etkinliğini sorgulayan faz II çalışmalarda yanıt oranı %22-58 arasında gerçekleşti (82, 83, 84, 85, 86). Tek başına vinblastin tedavisi ile vinblastin ve estramustin kombinasyonunun karşılaştırıldığı randomize faz III çalışmada, birlikte kullanımla elde edilen yanıt oranının daha yüksek olduğu (%25.2 / %3.2), progresyona kadar geçen sürenin uzadığı (3.7 ay / 2.2 ay) ve istatistiksel olarak sınırda bir farklılık ol-

makla beraber genel sağ kalımda bir artış (12.5 ay / 9.4 ay) sağlandığı saptandı (87).

Mikrotübüller üzerinden etki gösteren bir diğer ilaç grubu olan taksanların HRPK tedavisinde tek ya da estramustine kombine kullanımlarındaki etkinlikleri de araştırıldı. Paklitakselin 24 saatlik infuzyon şeklinde kullanımıyla sınırlı bir yanıt (88) elde edilirken bir saatlik infuzyon sonrasında %39 olguda PSA ve %50 hastada ölçülebilir hastalık yanıtı elde edildi (89). Günlük estramustin ile birlikte 96 saatlik paklitaksel infuzyonunu irdeleyen faz I çalışmada ise %65 PSA ve %42 ölçülebilir hastalık yanıtı sağlandı (90). Aynı tedavi protokolünün kullanıldığı faz II çalışmada da %53 PSA ve %44 ölçülebilir hastalık yanıtı elde edildi (91). Hasta uyumunun daha rahat olduğu 1-3 saatlik paklitaksel infuzyonlarıyla estramustinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda PSA yanıtı %37 ve %56, ölçülebilir hastalık yanıtı %46 ve 49 olarak saptandı (92, 93). Her iki çalışmada da estramustine bağlı bulantı ve tromboembolik komplikasyonlar gözlemlendi. Üç haftalık dönemlerle estramustin, oral etoposid ve paklitakselin kombinasyonu sonucunda %65 PSA yanıtı ile birlikte 12.8 aylık ortanca yaşam süresi sağlandı (94).

Dositakselin tek başına 3 haftalık dönemlerde kullanımı ile %46 ve %50 yanıt sağlarken (95, 96) haftalık uygulamalar %41 cevap oluşturmaktadır (97, 98). Aralıklı estramustin tedavisi ile üç haftalık dönemlerde kullanılan dositaksel kombinasyonu %63 ve %82 oranlarında yanıt sağlamaktadır (99, 100). Serum PSA ve ölçülebilir hastalık yanıtlarını esas alan aralıklı estramustin ve haftalık ya da üç haftalık dositaksel uygulamasının araştırıldığı faz II çalışmalarda sırasıyla %41-70 ve %21-55 cevap oranları elde edildi (101, 102, 103). HRPK olgularına yönelik kullanılan tüm kemoterapi protokolleri karşılaştırıldığında en iyi yanıtın dositaksel ve estramustin kombinasyonu ile edildiği öne sürülse de (104) faz II çalışmalarının karşılaştırması anlamlı değildir ve herhangi bir kombine tedavi uygulamasının yaşam süresine olumlu katkısı henüz gösterilememiştir (105). Dositaksel tedavisinin etkinliği konusunda karar vermek için günümüzde HRPK hastalarının tedavisinde standart uygulama olarak kabul edilen mitoksantron + prednizon kombinasyonu ile dositaksel + estramustin kombinasyonunu progresyon zamanı ve yaşam süresi belirleyicileri üzerinden karşılaştıran Southwest Oncology Group (SWOG) çalışmasının tamamlanmasını beklemekte yarar vardır (106).

HRPK olgularında kemoterapi uygulamasından bazı hastalar yarar görebilmekle beraber yaşam süresine anlamlı katkı sağlayabilen hiçbir tedavi protokolü henüz gösterilememiştir. Günümüz için mitoksantron, estramustin ve başta dositaksel olmak üzere taksanları içeren tedavi kombinasyonları geçerli tedavilerdir.

d. Radyoterapi uygulamaları

HRPK olgularında ortaya çıkan semptomların palyasyonu için eksternal radyoterapi ve radyoizotoplardan yararlanılabilir. Eksternal radyoterapiden hormonal tedaviye dirençli hastalığın progresyonuna bağlı gelişen hematüri veya üriner obstrüksiyonların palyasyonunda olduğu gibi (107, 108, 109) metastazlara bağlı patolojik kemik kırıklarının önlenmesinde de yararlanılabilir. Eksternal radyoterapinin kemik korteksinde metastaza bağlı gelişen aşınmanın %50 düzeyine ulaşmasından önce uygulanması patolojik kırıkları önleyebilir ve %75 hastada kemik ağrılarını tam olarak tedavi eder (110). Ancak, kemik lezyonlarının yaygın olduğu hastalarda veya çok fazla sayıda alanın ışınlandığı olgularda tam ağrı palyasyonu sağlanamayabilir.

b-bozunması yaratılan fosfor-32 ve stronsiyum-89 radyoizotopları elli yılı aşkın bir süredir prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarına bağlı gelişen ağrının palyasyonu için kullanılmaktadır (111). Fosfor-32 tedavisi sonrasında %70-90 olguda 2-3 haftalık süre içerisinde belirgin ağrı palyasyonu sağlanabilir. Bu olumlu etkiye karşın kemik iliğinin göreceli olarak yüksek radyasyon etkisinde kalması ciddi miyelosupresyona neden olmaktadır.

Stronsiyum-89 özellikle metastatik alanlardaki osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelerde tutulur (111). Tedavi uygulanan olguların %80 kadarında kısmi ağrı palyasyonu sağlanırken %10 hasta ağrısız hale gelmektedir. Olgularda elde edilen yanıt yaklaşık 3-6 ay sürdürülebilir (112). Ağır miyelosupresyonun sınırlayıcı etkisine rağmen hastalara tekrar tedavi uygulanabilir.

Prostat kanserli hastalarda gelişen kemik metastazına bağlı ağrının palyasyonunda stronsiyum-89 ve hemibody radyoterapi uygulaması karşılaştırıldığında ağrının giderilme oranı ve süresinin benzerliği görülecektir (113). Bununla beraber, stronsiyum-89 tedavisi uygulanan olgularda yeni kemik metastazı gelişmesi olasılığı ve ek eksternal radyoterapi uygulaması gerekliliği daha azdır. Stronsiyum-89 uygulamasının ağrı palyasyonun-

“Prostat kanserli hastalarda gelişen kemik metastazına bağlı ağrının palyasyonunda stronsiyum-89 ve hemibody radyoterapi uygulaması karşılaştırıldığında ağrının giderilme oranı ve süresinin benzerliği görülecektir (113). Bununla beraber, stronsiyum-89 tedavisi uygulanan olgularda yeni kemik metastazı gelişmesi olasılığı ve ek eksternal radyoterapi uygulaması gerekliliği daha azdır. Stronsiyum-89 uygulamasının ağrı palyasyonunda ve yaşam kalitesini yükseltmede etkin olduğu diğer plasebo kontrollü çalışmalarda da saptanmıştır (114).”

da ve yaşam kalitesini yükseltmede etkin olduğu diğer plasebo kontrollü çalışmalarda da saptanmıştır (114).

Samarium-153 kemik metastazlı hastalarda kullanıldığında %70-80 oranında ağrı azalması sağlanabilmektedir (115, 116, 117). Uzamış miyelosupresyonun samarium-153 uygulanan hastalarda da gözlenmesine karşın bu yan etki tamamıyla geri dönmektedir.

e. Yeni tedavi seçenekleri

Metastatik prostat kanserli hastalarda birincil hormonal tedaviye direnç gelişmesi sonrasında ikincil hormonal tedavi ve sitotoksik kemoterapi uygulamalarının yaşam süresine katkı sağlayamaması yeni tedavi seçeneklerinin yaratılmasını zorunlu hale getirmektedir.

i. Aşılar

Minimal yan etkiyle birlikte tümöre özel yanıt oluşturulmasını hedefleyen bir tedavi seçeneğidir (118). Aşı kullanımıyla, hastaların kendi immun sisteminin pros-

tat kanser hücrelerini tanıyarak onlara karşı güçlü bir yanıt oluşturulması amaçlanır. Tümör immunoterapisinde kullanılacak aşının oluşturulmasında ilk basamak hedef antijenin seçimidir. Tümör hücreleri de dahil olmak üzere tüm hücreler yüzeylerinde peptid major histokompatibilite kompleksi (MHCs) formunda endojen olarak ekspres edilen proteinleri taşırlar. Hastalarda prostat kanserine ya da prostata özgü proteinin membrana bağlı olup olmadığı dikkate alınarak immun yanıtın hedefi belirlenebilir. Sitotoksik T lenfositler antijeni taşıyan hücrelerde uygun MHC sınıf I molekülünü tanırlar ve spesifik peptidlerle aktive hale gelirler. Bu aktivasyon peptid spesifik sitotoksik T lenfositler tarafından hedeflenen tümör hücresinin öldürülmesini sağlayabilir.

ii. Anjiogenezis

Neovaskülarizasyon, tümörlü dokunun beslenmesini ve oksijenizasyonunu sağlamasının yanı sıra tümör hücrelerinin metastaz yapabilmelerine yardımcı olacak bir yolun açılmasına da olanak tanır. Prostat kanseri alanlarındaki mikrodamar yoğunluğunun hiperplazik veya benign dokudan daha fazla olduğu bilinmektedir (119). Ayrıca, anjiogenezin prostat kanserinin agresif bir seyir göstermesinde rol oynayabileceği prelinik çalışmalarla gösterilmiştir (120). Primer tümördeki anjiogenezin yoğun olması ile metastatik hastalık gelişimi arasındaki ilişki klinik çalışmalarla da desteklendi. Bu nedenle, HRPK olgularında da anjiogenezin önemli bir rolü bulunabilir.

Metastatik 63 HRPK hastasının talidomid ile tedavisi %27 olguda PSA değerinin %40 azalmasını sağladı (121). PSA düzeyindeki gerilemeye sıklıkla pozitron emisyon tomografi (PET) ile ölçülebilir lezyonlardaki küçülmenin de eşlik ettiği görüldü. Tek başına dositaksel tedavi ile dositaksel ve talidomid kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada da HRPK hastalarının kombine tedaviden çok daha fazla yarar gördüğü belirlendi (122, 123). Dositaksel tedavisi alan hastaların yaşam süresinin 14.7 ay olmasına karşın kombine tedavi kolunda bu süre 28.9 ay (p=0.1) olarak gerçekleşti.

Bevasizumab vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı insana uyumlu murin monoklonal antikorudur. Bevasizumab'ın dositaksel ve estramustin kombinasyonuna eklenerek HRPK olgularında kullanıldığı çalışmada %65 hastada %50 PSA azalması ve %53 olguda yumuşak dokudaki hastalıkta kısmi yanıt elde edildi (124).

HRPK olgularının ortanca yaşam sürelerinde son yıllarda gözlenen 16 aya kadarlık artışı (51, 136) tedavi uygulamalarının başarısına bağlamak mümkün değildir. Bu ilerlemedeki temel faktör, HRPK olgularında etkin tedavinin araştırıldığı günümüz çalışmalarına alınan olguların ölçülebilir yaygın bir hastalık gelişmeden sadece PSA düzeyindeki artışla tedaviye alınmalarıdır (137). Bu nedenle, halen standart birincil ve ikincil tedavi seçeneklerinin tanımlanamadığı HRPK hastalarının sağtımında etkin yöntemin belirlenmesi için yoğun çalışmaların sürdürülmesi zorunludur.

HRPK olgularının tedavisinde antianji-ogenik tedavilerin kullanılabilirliğine yönelik verilerin henüz sınırlı olmasına karşın özellikle kombine sağtım protokollerinin gelecek için ümit verici sonuçları bulunmaktadır.

iii. Antisens oligonükleotidler

Antisens oligonükleotidler, nükleotid dizilimine spesifik olarak haberci RNA (mRNA)' ya bağlanırlar. Bağlanma sonucunda mRNA' dan veri aktarımı önlenerek protein ekspresyonu ve fonksiyonunun işlevi bozulur.

Prostat kanseri hücrelerinde gözlenen bcl-2 ekspresyonu artışının androjen baskılanması ve kemoterapiye direnç gelişimiyle birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bir bcl-2 antisens oligonükleotidi olan G3139 ile mitoksantron kombinasyonunun HRPK hastalarına uygulanması sonucunda bazı hastalarda sınırlı düzeyde yanıt alınmaktadır (125). G3139 ve dositak-

sel kombinasyonu kullanılan faz I çalışmada ise daha önce taksan tedavisi almamış hastaların yarısında PSA düzeyinde gerileme gözlemlendi (126). Bu sonuçlarla gerçekleştirilen faz II çalışmada ise %48 olguda PSA düşüşü %50 üzerinde saptandı (127). Objektif yanıt %27 hastada belirlendi.

Normal ve malign dokularda proliferatif sinyal iletiminde önemli rolü olan Protein kinaz-C ve raf-1' e yönelik geliştirilen tedavilerde önemli bir klinik yarar sağlanamadı (128). Ayrıca kanserli dokularda ekspresyonu artış gösteren klusterine yönelik antisens oligonükleotid ve dositaksel kombinasyonun HRPK olgularındaki etkinliği de araştırılmaktadır (118).

iv. Dendritik hücreler

HRPK olgularında araştırılan bir diğer immunolojik tedavi seçeneği otolog dendritik hücre sağıtımıdır. Bu konudaki çalışmaların ilk sonuçlarına göre tümöre özgü bir immünite oluşturulabilmektedir (129). Ancak çalışmalar henüz tamamlanmadığı için yöntemin etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

f. Bifosfonatlar

Bifosfonatların osteoklastlar tarafından oluşturulan kemik rezorbsiyonunu inhibe ettikleri ve metastatik meme kanseri ve multipl miyelomada görülen iskelet sistemine yönelik komplikasyonları önledikleri bilinmektedir. Prostat kanserinde gelişen kemik lezyonlarının birincil olarak osteoplastik karakterde olması bifosfonatların bu hastalıktaki kullanımını daha az kavranabilir hale getirmektedir. Ancak yapılan çalışmalar, prostat kanserinde önemli oranda kemik rezorbsiyonunun olduğunu ve bu olayın metastazların gelişimine zemin oluşturan kemik mikroçevresinde önemli rol oynadığını göstermektedir (111).

Kemik metastazı bulunan prostat kanseri hastalarında oral kullanılan etidronat ile yapılan plasebo kontrollu çalışmalarda herhangi bir semptomatik düzelme saptanamadı (130). Yine oral kullanılan klodronat ile gerçekleştirilen randomize olmayan çalışmalarda ise ağrı ve analjezik kullanımında önemli azalma olduğu belirlendi (131). Ayrıca klodronatin hormonal tedaviye başlanan veya yanıt veren hastalarda semptomatik kemik lezyonlarına progresyonu geciktirdiği ve önemli oranda olmamakla beraber ortanca yaşam süresini olumlu etkilediği gösterildi (132). Kemik metastazı ve ağrısı bulunan HRPK hastalarının, mitoksantron + prednizon veya mitoksantron + prednizon + intravenöz klodronat kulla-

nımı ile randomize gruplara ayrılarak tedavisini karşılaştıran çalışmada ise kollar arasında PSA yanıt oranı, palyatif yanıt, palyasyon ve yaşam süreleri açısından farklılık belirlenemedi (73).

Prostat kanserli hastalarda bifosfonatların kullanım yeri bulabileceği bir diğer endikasyon kemik androjen supresyonuna bağlı gelişen kemik kayıplarının önlenmesidir (133). Intravenöz olarak kullanılan zoledronik asid ile gerçekleştirilen faz III çalışmada, bu tedavinin kemik metastazı bulunan prostat kanserli hastalarda kemik komplikasyonu görülme insidansını azalttığı belirlendi (134).

Özellikle zoledronik asit gibi yeni jenerasyon bifosfonatların hemen her evredeki prostat kanserli hastalarda kullanımını ve etkinliğini irdeleyen büyük ölçekli çalışmalar sürdürülmektedir. Literatürdeki verilere göre androjen baskılama tedavisi uygulanan hastalarda kemik kayıplarının önlenmesi ve metastatik olgularda ise iskelet komplikasyonlarında korunma amacıyla bifosfonat kullanımı önerilebilir.

SONUÇ

Sürekli androjen baskılama tedavisi uygulanmasına rağmen birçok hastada ortanca 14-30 aylık sürenin sonunda prostat kanserinde ilerleme gelişecektir (135). İlerlemenin başlaması hastanın prognozunun kötü olacağına da habercisidir. HRPK olgularının ortanca yaşam sürelerinde son yıllarda gözlenen 16 aya kadarlık artışı (51, 136) tedavi uygulamalarının başarısına bağlamak mümkün değildir. Bu ilerlemedeki temel faktör, HRPK olgularında etkin tedavinin araştırıldığı günümüz çalışmalarına alınan olguların ölçülebilir yaygın bir hastalık gelişmeden sadece PSA düzeyindeki artışla tedaviye alınmalarıdır (137). Bu nedenle, halen standart birincil ve ikincil tedavi seçeneklerinin tanımlanamadığı HRPK hastalarının sağtımında etkin yöntemin belirlenmesi için yoğun çalışmaların sürdürülmesi zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. JAMA 273: 548, 1995.
2. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL et al. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28:39, 1994.
3. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 152: 1850, 1994.

4. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 321: 419, 1989.
5. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT 0036). *Semin Oncol* 21: 13, 1994
6. Newling DW, Denis L, Vermeylen K. Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. Analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group Study 30853. *Cancer* 72: 3793, 1993.
7. Iversen P. Current topics in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2: 3, 2003.
8. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 17: 3461, 1999.
9. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 26: 303, 1999.
10. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 16: 1835, 1998.
11. 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* 11: 607, 1993.
12. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects 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* 12: 1868, 1994.
13. Akimoto S, Inomiya H, Akakura K, et al. Prognostic factors in patients with prostate cancer refractory to endocrine therapy: univariate and multivariate analyses including doubling times of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase. *Jpn J Clin Oncol* 27: 258, 1997.
14. Petrylak DP, Scher HI, Li Z, et al. Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone-refractory prostatic cancer treated with single-agent chemotherapy. *Cancer* 70: 2870, 1992.
15. Akimoto S, Masai M, Akakura K, et al. Marker doubling time in patients with prostate cancer: determination of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase doubling time. *Eur Urol* 27: 207, 1995.
16. Sridhara R, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, et al. Evaluation of prostate-specific antigen as a surrogate marker for response of hormone-refractory prostate cancer to suramin therapy. *J Clin Oncol* 13: 2944, 1995.
17. 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* 19: 1304, 2001.
18. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 20:3972, 2002.
19. Halabi S, Small EJ, Kantoff P, et al. A Prognostic Model for Predicting Overall Survival in Men with Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Onc* 21: 1232, 2003.
20. Fowler Jr JE, Whitmore Jr WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 126: 372, 1981.
21. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 11: 2167, 1993.
22. Chao D, Harland SJ. The importance of continued endocrine treatment during chemotherapy of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 31: 7, 1997.
23. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 149: 607, 1993
24. 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* 86: 222, 1994.
25. Fowler Jr JE, Pandey P, Seaver LE, et al. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 154: 448, 1995.
26. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 15: 2928, 1997.
27. Sinibaldi V, Carducci M, Abeloff M, et al. Experience with casodex in patients in patients with stage D3 prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 313a, 1997.
28. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 159: 149, 1998.
29. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 58: 108, 2001.
30. Bergan RC, Reed E, Myers CE, et al. A phase II study of high-dose tamoxifen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 5: 2366, 1999.
31. 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* 88: 825, 2000.
32. Chang AY, Bennett JM, Pandya KJ, et al. A study of aminoglutethimide and hydrocortisone in patients with advanced and refractory prostate carcinoma. *Am J Clin Oncol* 12: 358, 1989.
33. Samojlik E, Lippman AJ, Kirschner MA, et al. Medical adrenalectomy for advanced prostatic cancer: clinical and hormonal effects. *Am J Clin Oncol* 11: 579, 1988.
34. 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* 17: 2506, 1999.
35. Sartor O, Weinberger M, Moore A, et al. Effect of prednisone on prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 52: 252, 1998.
36. Storlie 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* 76: 96, 1995.
37. Nishiyama T, Terunuma M. Hormone/anti-hormone withdrawal and dexamethasone for hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 5: 44, 1998.
38. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 89: 2570, 2000.
39. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 15: 382, 1997.
40. 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* 19: 62, 2001.
41. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. *N Engl J Med* 339: 785, 1998.
42. Small EJ, Frohlich MW, Bok R, et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 18: 3595, 2000.
43. The FDA safety information and adverse event reporting program. 2002 safety information summaries; 2002.
44. Trump DL, Havlin KH, Messing EM, et al. High-dose ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate cancer: endocrinologic and clinical effects. *J Clin Oncol* 7: 1093, 1989.
45. Eichenberger T, Trachtenberg J. Effects of high-dose ketoconazole on patients who have androgen-independent prostatic cancer. *Can J Surg* 1989; 32(5): 349-352.
46. Eichenberger T, Trachtenberg J. Effects of high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostatic cancer. *Am J Clin Oncol* 11: S104-S107, 1988.
47. Gerber GS, Chodak GW. Prostate specific antigen for assessing response to ketoconazole and prednisone in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Urol* 144: 1177, 1990.
48. Jubelirer SJ, Hogan T. High dose ketoconazole for the treatment of hormone refractory metastatic prostate carcinoma: 16 cases and review of the literature. *J Urol* 142: 89, 1989.
49. Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 157: 1204, 1997.
50. Small EJ, Baron A, Bok R. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 80: 1755, 1997.
51. Small EJ, Halabi S, Picus J, et al. A prospective randomized trial of antiandrogen withdrawal alone or antiandrogen withdrawal in combination with highdose ketoconazole in androgen independent prostate cancer patients: results of CALGB 9583. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 174a, 2001.
52. Roth BJ. Androgen-independent prostate cancer: not so chemorefractory after all. *Semin Oncol* 26: 43, 1999.
53. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 71: 1098, 1993.
54. Smith DC, Jodrell DI, Egorin MJ, et al. Phase II trial and pharmacokinetic assessment of intravenous melphalan in patients with advanced prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 31: 363, 1993.
55. Williamson SK, Wolf MK, Eisenberger MA, et al. Phase II evaluation of ifosfamide/ mesna in metastatic prostate cancer. A Southwest Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 19: 368, 1996.
56. Hussain MH, Pienta KJ, Redman BG, et al. Oral etoposide in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 74: 100, 1994.

57. Schmid HP, Maibach R, Bernhard J, et al. A phase II study of oral idarubicin as a treatment for metastatic hormone-refractory prostate carcinoma with special focus on prostate specific antigen doubling time. Swiss Group for Clinical Cancer Research, Berne, Switzerland. *Cancer* 79: 1703, 1997.
58. Morant R, Bernhard J, Maibach R, et al. Response and palliation in a phase II trial of gemcitabine in hormone-refractory metastatic prostatic carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 11: 183, 2000.
59. Reese DM, Tchekmedyian S, Chapman Y, et al. A phase II trial of irinotecan in hormone-refractory prostate cancer. *Invest New Drugs* 16: 353, 1998.
60. Hudes GR, Kosierowski R, Greenberg R, et al. Phase II study of topotecan in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Invest New Drugs* 13: 235, 1995.
61. Small EJ, Srinivas S, Egan B, et al. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 14: 1617, 1996.
62. Huan SD, Stewart DJ, Aitken SE, et al. Combination of epirubicin and cisplatin in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 22: 471, 1999.
63. Naito S, Ueda T, Kotoh S, et al. Treatment of advanced hormone-refractory prostate carcinoma with a combination of etoposide, pirarubicin and cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 35: 225, 1995.
64. Fuse H, Muraishi Y, Fujishiro Y, et al. Etoposide, epirubicin and carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 28: 79, 1996.
65. vonRoemeling R, Fisher HAG, Horton J. Daily oral cyclophosphamide is effective in hormone refractory prostate cancer: a ph-III pilot study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 213, 1992
66. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, et al. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 72: 625, 1993.
67. Ukimura O, Kamoi K, Hongo F, et al. Oral administration of dexamethasone in combination with UFT and cyclophosphamide for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 165b, 2001.
68. Raghavan D, Coorey G, Rosen M, et al. Management of hormone-resistant prostate cancer: an Australian trial. *Semin Oncol* 23: 20, 1996.
69. Otto T, Rembrink K, Goepel M, et al. Therapy of hormone refractory prostate carcinoma with mitoxantrone. A clinical phase II study. *Urologe A* 35: 142, 1996.
70. Kantoff PW, Block C, Letvak L, et al. 14-Day continuous infusion of mitoxantrone in hormone-refractory metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 16:489, 1993.
71. Kozloff M, Robin EL, Raminski D, et al. A phase II study using mitoxantrone and ketoconazole in hormone resistant metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:153b, 2001.
72. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormoneresistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14: 1756, 1996
73. Ernst DS, Tannock IF, Venner PM, et al. Randomized placebo controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/ prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) and pain: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 177a, 2001
74. Kish JA, Bukkapatnam R, Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control* 8: 487, 2001
75. Stearns ME, Tew KD. Estramustine binds MAP-2 to inhibit microtubule assembly in vitro. *J Cell Sci* 89: 331, 1988.
76. Hartley-Asp B, Natale RB, Dreicer R, et al. Phase II study of weekly intravenous (IV) estramustine phosphate (EMP IV) 2000mg/m2 in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 183a, 2001.
77. Morote J, Lopez-Pacios MA, Ahmad A, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with estramustine phosphate. *Actas Urol Esp* 15: 421, 1991..
78. Tanaka M, Shiomi K, Hamano S, et al. Effect of estramustine phosphate on hormone refractory prostate cancer. *Hinyokika Kiyō* 43: 245, 1997.
79. Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. Danish Prostatic Cancer Group. *J Urol* 157: 929, 1997.
80. deKernion JN, Murphy GP, Priore R. Comparison of flutamide and Emcyt in hormone-refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* 31: 312, 1988.
81. Loening SA, Beckley S, Brady MF, et al. Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 129: 1001, 1983.
82. Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, et al. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 50: 754, 1997.
83. Sumiyoshi Y, Hashine K, Nakatsuzi H, et al. Oral estramustine phosphate and oral etoposide for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 7: 243, 2000.
84. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 12: 2005, 1994.
85. Pienta KJ, Redman BG, Bandekar R, et al. A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer. *Urology* 50: 401, 1997.
86. Pienta KJ, Fisher EI, Eisenberger MA, et al. A phase II trial of estramustine and etoposide in hormone refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group trial (SWOG 9407). *Prostate* 46: 257, 2001.
87. Hudes G, Ross E, Roth B, et al. Improved survival for patients with hormone-refractory prostate cancer receiving estramustine-based antimicrotubule therapy: final report of a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial comparing vinblastine and vinblastine plus oral estramustine phosphate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 177a, 2002.
88. Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, et al. Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 72: 2457, 1993.
89. Trivedi C, Redman B, Flaherty LE, et al. Weekly 1-hour infusion of paclitaxel. Clinical feasibility and efficacy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 89: 431, 2000.
90. Hudes GR, Nathan FE, Khater C, et al. Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 22: 41, 1995.
91. Hudes GR, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 15: 3156, 1997.
92. Haas N, Roth B, Garay C, et al. Phase I trial of weekly paclitaxel plus oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 58: 59, 2001.
93. Athanasiadis A, Tsavdaridis D, Athanasiades I, et al. Paclitaxel (P) and estramustine phosphate (EP) in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) – a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 189a, 2001.
94. Smith DC, Esper P, Strawderman M, et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 17: 1664, 1999.
95. Friedland D, Cohen J, Miller Jr R, et al. A phase II trial of docetaxel (Taxotere) in hormone-refractory prostate cancer: correlation of antitumor effect to phosphorylation of Bcl-2. *Semin Oncol* 26: 19, 1999.
96. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 26: 14, 1999.
97. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, et al. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 28: 8, 2001.
98. Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD. Phase II study of weekly docetaxel (TAXOTERE) in hormone refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 19: 348a, 2000.
99. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 17: 958, 1999.
100. Kreis W, Budman DR, Fetten 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* 10: 33, 1999.
101. 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. *Cancer and Leukemia Group B CALGB 9780. J Clin Oncol* 19: 2509, 2001.
102. Sinibaldi VJ, Eisenberger MA. Preliminary evaluation of docetaxel plus 1-day estramustine in the treatment of prostate cancer. *Advances in Prostate Cancer* 4: 8, 2000.
103. Sitka CM, Ledakis P, Lynch J, et al. Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 28: 16, 2001.
104. Casciano R, Petrylak D, Neugut AI, et al. Systematic review of chemotherapy efficacy from controlled trials in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 169b, 2001.
105. Cynthia L. Martel, Paul H, et al. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer *Cancer Treat Rev* 29: 171, 2003.
106. Hussain M, Petrylak D, Fisher E, et al. Docetaxel (Taxotere) and estramustine versus mitoxantrone and prednisone for hormone-refractory prostate cancer:

- scientific basis and design of Southwest Oncology Group Study 9916. *Semin Oncol* 26: 55, 1999.
107. Furuya Y, Akakura K, Akimoto S, et al. Radiotherapy for local progression in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 6: 187, 1999.
 108. Kawakami S, Kawai T, Yonese J, et al. Palliative radiotherapy for local progression of hormone refractory stage D2 prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 84: 1681, 1993.
 109. Lankford SP, Pollack A, Zagars GK. Radiotherapy for regionally localized hormone refractory prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(4): 907-912.
 110. Kawakami S, Kawai T, Yamauchi T, et al. Palliative radiotherapy for bone pain in hormone refractory prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 84: 1791, 1993.
 111. Hamdy NA, Papapoulos SE. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. *Semin Nucl Med* 31: 62, 2001.
 112. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter KG. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 274: 420, 1995.
 113. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 31: 33, 1994.
 114. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 805, 1993.
 115. Ahonen A, Joensuu H, Hiltunen J, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases. *J Nucl Biol Med* 38: 123, 1994.
 116. Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 34: 1839, 1993.
 117. Sandeman TF, Budd RS, Martin JJ. Samarium-153-labelled EDTMP for bone metastases from cancer of the prostate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 4: 160, 1992.
 118. Gulley J, Dahut WL. Novel approaches to treating the asymptomatic hormone-refractory prostate cancer patient. *Urology* 62:147, 2003.
 119. Siegal JA, and Braver MK: Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 75: 2545, 1995.
 120. Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 143: 401, 1993.
 121. Figg WD, Dahut W, Duray P, et al: A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 7: 1888, 2001.
 122. Figg WD, Arlen P, Gulley J, et al: A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgenindependent prostate cancer. *Semin Oncol* 28: 62, 2001.
 123. Dahut W, Arlen P, Gulley J, et al: A randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 730A, 2002.
 124. Picus J, Halabi S, Rini BI, et al: The use of bevacizumab (B) with docetaxel (D) and estramustine (E) in hormone refractory prostate cancer (HRPC): initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 1578A, 2003.
 125. Chi KN, Gleave ME, Klasa R, et al: A Phase I dose-finding study of combined treatment with an antisense bcl-2 oligonucleotide (Genasense) and mitoxantrone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 7: 3920, 2001.
 126. Tolcher AW: Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 28: 67, 2001.
 127. Chi KN, Murray RN, Gleave ME, et al: A phase II study of oblimersen sodium (G3139) and docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 393, 1580A, 2003.
 128. Tolcher AW, Reyno L, Venner PM, et al: A randomized phase II and pharmacokinetic study of the antisense oligonucleotides ISIS 3521 and ISIS 5132 in patients with hormonerefractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 8: 2530, 2002.
 129. Schellhammer P, Small EJ, Higano CS, et al. Autologous dendritic cells pulsed with prostatic acid phosphatase (APC8015) for hormone refractory prostate cancer: a phase III randomized, double blind, placebo controlled trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 183a, 2003.
 130. Smith Jr JA. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 141: 85, 1989.
 131. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 165: 136, 2001.
 132. Dearnaley DP, Sydes MR. On behalf of the MRC PR05 collaborators. Preliminary evidence that oral clodronate delays symptomatic progression of bone metastases from prostate cancer: first results of the MRC PR05 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 174a, 2001.
 133. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345: 948, 2001.
 134. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96: 879, 2004.
 135. Goktas S, Crawford ED. Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 26: 162, 1999.
 136. Smaletz O, Scher HI, Kelly WK, Verbel DA, Regan K, Curley T, et al. A nomogram for overall survival of patients with castrate-metastatic prostate cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 183a, 2001.
 137. Harris KA, Reese DM. Treatment options in hormonerefractory prostate cancer: current and future approaches. *Drugs* 61: 2177, 2001.