

Primær endokrin terapi – og behandling af kastrations-resistent prostatacancer (CRPC)

Siden Huggins' Nobel-pris belønnede introduktion af endokrin behandling af prostatacancer (PCa) for snart 70 år siden (1,2), har behandlingskonceptet været anvendt alene og i kombination med andre behandlinger i alle stadier af sygdommen.

ANDROGENER OG PROSTATA

Prostata er en androgen-afhængig kirtel med androgenreceptorer i såvel epitel som stroma. Androgenstimulation er nødvendig for normal udvikling og funktion af prostata og er en forudsætning for at cancer kan opstå, men dog uden at hormonelle faktorer synes at være egentlig årsag til prostatacanceren. PCa forekommer således ikke hos eunukker og mænd, der er blevet kastreret i ung voksenalder.

Det vigtigste androgen er testosteron fra testes, men androgener secernerer også fra binyrerene. Testosteronproduktionen reguleres via hypothalamus-hypofyse-testes akse. Hypofysens frigørelse af LH og FSH styres af GnRH fra hypothalamus. LH stimulerer Leydig-cellernes produktion af testosteron. Cirkulerende testosteron omdannes ved aromatisering til østradiol som sammen med cirkulerende androgener (primært testosteron) udøver et "negativ feedback" på hypothalamus-hypofyse aksens regulering af LHRH og dermed hypofysen sekretion af LH. Omkring 97 % af det cirkulerende testosteron er bundet til SHBG (sex hormone binding globulin). Den ubundne fraktion diffunderer ind i prostatacellerne og konverteres via 5-alfa-reduktase til dihydrotestosteron (DHT). DHT er det aktive androgen med høj affinitet (mere end 10 gange testosterons) til androgen-receptorerne, der medierer androgenvirkningen på cellerne. Det aktiverede receptorkompleks interagerer med DNA sekvenser og muliggør transskription af androgen-afhængige gener og produktion af mRNA, som dernæst koder for specifikke biologiske processer (ekspression af PSA, PAP, vækstfaktorer) og for hæmning af apoptose, programmeret celledød. Mange andre hormoner, f.eks. prolaktin, væksthormon og østrogener påvirker vækst og celfunktion i prostata, men deres virkningsmekanismer og betydning er ufuldstændigt beskrevet.

ACTH regulerer tilsvarende produktionen af steroid hormoner i binyrebarken. Adrenale androgener (primært androstendion og dehydroepiandrosteron) metaboliseres til testosteron i prostata og andet væv.

ANDROGEN DEPRIVATION

Ved androgen deprivation forstås elimination og/eller blokade af androgener. I den umodne prostata stimulerer androgener DNA syntese og celleproliferation. Senere vedligeholder androgenerne celleantallet og undertrykker samtidig et genetisk program for apoptose (3). Elimineres/blokeres androgenstimulationen aktiveres dette program, og apoptose indtræder som en aktiv proces. Ophævet androgen stimulation har derfor en dobbelt virkning: aktivering af apoptose og hæmning af DNA syntese og prolifération.

Den kliniske effekt af androgen deprivation er markant; 75-80 % af M1 patienter vil opleve klinisk respons. Kvalitet og varighed af dette respons afhænger mere af kendte prognostiske parametre som reflekterer tumorbyrden end type af androgen deprivation. Smerter, "*performance*" score, udbredelse af skintigrafisk påviste knoglemetastaser, serum alkalisk fosfatase og serum testosteron ved behandlingsstart har alle prognostisk værdi, men faldet i PSA (nadir) efter start af behandling synes at være den stærkeste prognostiske faktor (4,5).

Effekt af androgen deprivation er tidsbegrænset. Efter påbegyndt endokrin behandling er den mediane tid til ny sygdomsprogression i størrelsesorden 1,5 år, og overlevelsen ved M1 sygdom er median 2,5-5 år, meget afhængig af tumorbyrde (6,7).

Aktivering af androgenreceptoren er afgørende for PCa's vækst i alle stadier af sygdommen. Hverken kastrationsbaserede behandlinger eller antiandrogener opnår komplet hæmning og inaktivering af androgenreceptorerne. Kastrations resistent PCa (CRPC) udvikles dels gennem overekspression (amplifikation) af receptoren, dels gennem udvikling af følsomhed for andre ligander (promiskuøs receptor) og samtidig overekspression af enzymssystemer som er involveret i androgen biosyntese. Nyere forskning har gjort det klart at signalering via androgenreceptoren spiller en afgørende rolle for tumorvækst selv i sene stadier af PCa, som vi tidligere opfattede som "hormonrefraktære" (8,9).

Endokrin behandling af PCa som koncept og forskningsområde har således oplevet en renæssance, hvor udvikling af nye og bedre terapeutiske modaliteter giver håb om yderligere forbedring af behandlingsresultaterne.

ENDOKRINE BEHANDLINGSMETODER

Androgen deprivation – defineret som en behandling der forhindrer aktivering af androgenreceptoren, kan opnås på forskellige måder samt ved kombinationer heraf:

1. Fjernelse af androgenproducerende kirtler:

Bilateral orkiektomi

2. Hæmning af gonadotropinsekretion:

LHRH agonister
LHRH antagonistier
Østrogener

3. Androgenreceptor-antagonister:

Steroide antiandrogener
Non-steroide antiandrogener

4. Hæmning af 5- α -reduktase

5. Kombinationer:

Maksimal androgen blokade: Bilateral orkiektomi/LHRH agonist + antiandrogen

6. Hæmning af androgensyntese:

CYP17 inhibitorer

Bilateral orkiektomi

Total eller subkapsulær orkiektomi, er en simpel, hurtig og effektiv metode til at sænke testosteronniveauet, som falder til kastrationsniveau indenfor 12-15 timer. Kastrationsniveau har traditionelt været opgivet som 50 ng/dl (1.7mmol/l), men med mere moderne målemetoder er middelkoncentrationen af testosteron efter bilateral orkiektomi fundet at være 15 ng/dl.

Morbiditeten efter indgrebet er ikke velbelyst i nyere undersøgelser, men hæmatomer og infektioner ses, formentlig hyppigere ved subkapsulær orkiektomi, som dog lidt pragmatisk og uden overvældende statistisk belæg angives at være ligeså effektivt som total fjernelse af testes (10).

Den psykiske belastning i forbindelse med indgrebet har formentlig tidligere været undervurderet, og synes mindre hos patienter, der behandles med LHRH agonister. I øvrigt synes de endokrine bivirkninger af bilateral orkiektomi og den farmakologiske kastration med LHRH agonist behandling at være meget identiske:

Libido og potens ophører hos næsten alle, og ca. 50-60 % af patienterne generes af hedeture. Vægtøgning med mindsket muskelmasse, øget fedtprocent og udvikling af osteoporose er kendte bivirkninger af kastration og øger risikoen for frakturer (11,12). Let anæmi med op til 10 % fald i hæmoglobin forekommer hyppigt.

Ændringer i lipidstofskiftet ses så tidligt som 3 måneder efter kastration. Insulin resistens og egentlig metabolisk syndrom med forhøjet blodsukker og serum triglycerid, hyperkolesterolemie og forhøjet BT ses oftere hos kastrerede patienter. (13,14,15). To store studier har vist øget risiko for kardiovaskulær sygdom ved kastrationsbehandling (orkiektomi/LRH agonist) og i det ene

påvistes samtidig signifikant øget risiko for diabetes mellitus (16,17). Hvorvidt dette manifesteres i øget kardiovaskulær *mortalitet* er uafklaret, men synes ikke observeret i flere store studier (18).

Vægttab, fedtfattig diæt, rygestop og fysisk træning anbefales for at reducere ovenstående bivirkninger.

Hedeture rapporteres af 50-60 % af mænd der orkiektomeres eller behandles med LHRH agonister/antagonister. På grund af manglende "negativ feedback" af testosteron, øges sekretionen af endogent LHRH fra LHRH-neuronerne i hypothalamus. Den involverede adrenerge transmitter påvirker samtidig termoregulationscentret i hypothalamus med hedeture til følge (19). Det steroide antiandrogen cyproteronacetat, som har gestagen effekt, kan anvendes i dosering fra 50-150 mg daglig (20). Østrogen (f.eks. østradiol 1 mg daglig) har effekt. Behandling med antiadrenerge stoffer som catapressan (50-150 µg fordelt på to daglige doser) kan forsøges, men effekten synes tvivlsom. Sertralin er rapporteret at have effekt (21).

Bilateral orkiektomi anses stadig som den standard andre behandling må sammenlignes med. Ved truende/manifest tværsnitssyndrom er kirurgisk kastration førstevalgsbehandlingen (se dog LHRH **antagonister**), hvis patienten ikke tidligere er hormonmanipuleret, da brug af LHRH agonister pga. flere kan forværre patientens tilstand.

LHRH agonister

Disse præparater fører til en "farmakologisk kastration", således at kastrationsniveau af testosteron opnås i løbet af 3-4 uger. Effekt og endokrine bivirkninger (se ovenfor) er som ved bilateral orkiektomi (22,23,24).

Ved kontinuerlig indgift af syntetiseret LHRH agonist i stor dosis opnås efter en kortvarig stimulation af hypofysens gonadotropinsekretion en paradoksal effekt med nedregulering af hypofysens LHRH receptor og ophør af LH sekretionen, med fald af testosteronkoncentrationen til kastratniveau til følge (25). LHRH analoger er polypeptider og administreres derfor parenteralt im/sc som injektionsdepotpræparat med fra 1 til 6 måneders intervaller (26). Et implantat til 12 måneders brug (Vantas^R) er nyligt introduceret i Danmark (27). Der er ikke evidens for forskelle i effekt og bivirkninger mellem de præparater, der er til rådighed i Danmark. Dog er det bekymrende, og uden god forklaring trods flere henvendelser til firmaet, at ét 3 måneders leuprolid-præparat (Procren^R) indeholder kun halv dosis leuprolid sammenlignet med samme firmas tilsvarende leuprolid-depotpræparat (Lupron^R) på det amerikanske marked. Da der samtidig ikke er overbevisende og statistisk solid dokumentation for testosteronsuppression og præparatet har haft begrænset anvendelse i klinisk forskning, kan anvendelse af Procren^R 3-måneders depot ikke anbefales som førstevalg ved LHRH agonist behandling.

Den initiale stimulation af LH og testosteron sekretionen af få ugers varighed kan hos op til 10 % føre til en klinisk erkendelig opblussen, *flare*, af cancerens manifestationer (28,29). Aflukning af ureteres, kompression af medulla spinalis og død er beskrevet (30). *Flare* kan forhindres ved anvendelse af et antiandrogen igennem den første måneds LHRH agonist terapi. "*Flare*-beskyttelse" rekommanderes, og bør anvendes hos alle patienter med metastaserende PCa. Alt efter det valgte antiandrogens farmakokinetik er der et teoretisk rationale for at påbegynde antiandrogenbehandling fra få dage til en uge før første LHRH agonist injektion.

Serum testosteron falder ikke til kastrationsniveau hos alle patienter, der behandles med LHRH agonister. Ca 10 % når ikke under 50 ng/dl og 15 % når ikke under 20 ng/dl (31). Ligeledes kan små stigninger i serum testosteron (micro-surges, acute-on-chronic phenomenon) registreres i forbindelse med fornyet injektion af LHRH agonist. Et studie rapporterer 4 % (32) men procenten må antages at afhænge stærkt af intensiteten hvormed testosteron monitoreres. Om disse forhold har betydning for den kliniske effekt af LHRH agonist behandling diskuteres, specielt efter at en sammenhæng mellem graden af testosteron suppression og overlevelse er rapporteret (33). En forskel i effekt mellem orkiektomi og LHRH agonister er dog ikke vist og pragmatisk antages de to behandlinger fortsat at være ligeværdige (34).

LHRH antagonist

To LHRH antagonister er i klinisk anvendelse til behandling af PCa. Kun den ene, degarelix (Firmagon[®]) er registreret i Danmark. Dette præparat findes som et 1 månedes depot til subkutan injektion. Et 3-måneders depot er afprøvet i fase-3, men resultaterne foreligger endnu ikke. Degarelix er fundet at være ligeså effektiv som leuprolid (en LHRH agonist) hvad angår testosteron suppression igennem 12 måneder, men helt uden initial flare. Efter kun 24 timer er hovedparten af antagonist-behandlede patienter i kastrationsniveau – 96 % efter 3 dage (32). Antagonisten repræsenterer således det tætteste, man farmakologisk endnu er kommet en kirurgisk kastration, hvad angår hurtig suppression af testosteron. Bedre kontrol af alkaliske fosfataser og tendens til længere tid til PSA progression giver håb om bedre cancerkontrol, men dette må bekræftes i nye og større studier. På grund af den hurtigt indsættende effekt kan antagonistene tænkes at have fordele ved både neoadjuverende og intermitterende terapi. Studier pågår.

Da LHRH antagonist behandling resulterer i farmakologisk kastration, er det ikke overraskende, at den endokrine bivirkningsprofil synes at være identisk med agonisternes. Den subkutane administration er dog forbundet med en større forekomst af lette/moderate gener på injektionsstedet, specielt ved første indgift, end det ses ved injektion af LHRH agonister.

Et pålideligt og let håndterbart 3 måneders depot-LHRH antagonist præparat, som kan anvendes i alle situationer, hvor endokrin behandling er indiceret – også ved truende medullær kompression – vil være en velkommen udvidelse af de endokrine behandlingsmuligheder.

Østrogener

Østrogener har flere virkningsmekanismer:

- Gonadotropinsekretion (LH og FSH) nedreguleres via et negativt feed-back på hypofyse-hypothalamus akse. Kastrationsniveau af serumtestosteron kan opnås afhængig af dosis (35).
- Inaktivering af androgener
- Direkte suppresserende effekt på Leydig cellernes funktion
- Direkte cytotoxisk effekt på det glandulære epitel i prostata (in vitro) (36)
-

Østrogenbehandling i tabletform (diethylstilbestrol (DES), ethinylestradiol, fosforyleret stilbestrol) har været anvendt. Behandlingen er billig og med mindst lige så god effekt på PC som kastration (37). Bivirkninger er ophørt seksualfunktion og en vis feminisering med gynækomasti som det mest generende. Strålebehandling af mammae før terapistart kan reducere gynækomasti betydeligt (38). Hedeture ses kun sjældent. Alvorligst er en dosisafhængig signifikant øget risiko for kardiovaskulær morbiditet/mortalitet (39,40) som følge af den hyperkoagulabilitet, der er en konsekvens af østrogeners effekt på leverens produktion af koagulationsfaktorer (41,42,43). Alder > 75 år, overvægt, kardiovaskulær anamnese og EKG forandringer er alle faktorer som indebærer større kardiovaskulær risiko ved peroral østrogenbehandling (44).

Interessen for østrogenbehandling har dog oplevet en renæssance (45,46,47,48). Årsagerne er flere: 1) De komplekse virkningsmekanismer som ikke kun omfatter sænkning af serumtestosteron, og som formentlig forklarer markant og hyppig effekt af østrogen i anden linie behandling hos kastrationsresistente patienter med PCa. 2) Opdagelsen af østrogen receptor- β (ER- β), som kan være involveret i PCa's patogenese (48). 3) Det forhold, at alle andre endokrine behandlingsmodaliteter også er forbundet med betydelige og alvorlige bivirkninger. 3) Hedeture og osteoporose er ikke et problem ved østrogenbehandling. 4) Behandlingen er billig.

Parenteral indgift af polyøstradiolfosfat, hvor høj østrogen koncentration i porta-gebetet undgås, er forbundet med mindre kardiovaskulær toksicitet end peroral behandling. Et studie har dog rapporteret signifikant højere kardiovaskulær morbiditet hos patienter behandlet med parenteral polyøstradiolfosfat sammenlignet med orkiektomerede patienter (49). Parenteral polyøstradiolfosfat (Estradurin^R) i monoterapi er sammenlignet med total androgen blokade i Scandinavian Prostatic

Cancer Group's (SPCG) studie nr. 5. Såvel den totale som den cancerspecifikke overlevelse var ens i de to behandlingsarme; der observeredes en vis øget risiko for kardiovaskulær morbiditet, men ikke mortalitet, blandt de Estradurin^R behandlede patienter (50,51).

Peroral østrogenbehandling i kombination med trombocyttagregationshæmmere som acetylsalicylsyre eller lav-dosis vitamin-K-antagonister er et interessant koncept, men små studier synes ikke at bekræfte at den kardiovaskulære morbiditet kan reduceres ved kombinationen (52).

Antiandrogener

Antiandrogener, eller androgen-receptor-antagonister, er betegnelsen for en gruppe præparater, der kompetitivt blokerer androgenerne på receptorniveau (53). Antiandrogener gives som tabletter og opdeles med baggrund i den kemiske struktur i to grupper:

Steroide antiandrogener - gruppen har en molekylestruktur som steroidhormoner og har en vis gestagen effekt. Præparaterne har derfor en dobbelt virkning, hvor en perifer blokering af androgenreceptorerne suppleres med en central anti-gonadotrop effekt; derfor sænkes serumniveau af LH og testosteron og behandling medfører vanligvis tab af seksualfunktion. Cyproteronacetat er i mindre undersøgelser sammenlignet med østrogenbehandling og synes at føre til ligeså gode behandlingsresultater (54). Andre har dog fundet, at præparatet i monoterapi fører til kortere progressionfrihed og overlevelse sammenlignet med LHRH agonist behandling (55,56). Cyproteronacetat er veldokumenteret som beskyttelse mod LHRH agonist induceret "flare" (57), ligesom den gestagene effekt benyttes i behandling af hedeture efter kastrationsbehandling (20). Steroide antiandrogener er ikke indiceret som led i total androgen blokade, idet en metaanalyse har vist ringere overlevelse hos patienter, der blev behandlet med kastration + steroidt antiandrogen sammenlignet med patienter der kun blev behandlet med kastration (58).

Non-steroide antiandrogener. Denne gruppe, repræsenteret af præparaterne flutamid og bicalutamid er karakteriseret ved at være rene androgen-receptor-antagonister uden andre endokrine effekter (53). Testosteron-niveauet sænkes ikke, og seksualfunktionen kan i de fleste tilfælde bevares. Da det negative feedback af testosteron også blokeres under behandling, ses op til 60 % stigning i serumtestosteron, hvilket giver anledning til bekymring om hvorvidt androgenblokaden ved monoterapi er tilstrækkelig effektiv. Testosteronniveauet forbliver dog generelt indenfor normalområdet (59).

Bivirkninger af non-steroide antiandrogener er først og fremmest gynækomasti og ømhed af mammae hos størstedelen af patienter, der behandles mere end 6 mdr. Gynækomastien skyldes øget serum østradiol som følge af perifer aromatisering af testosteron. Profylaktisk strålebehandling kan reducere gynækomastien med ca. 50 % mens virkningen på bryst-ømheden er mindre udtalt (60). Der er et rationale for anvendelse af antiøstrogen og aromataseinhibitorer for

at undgå/mindske gynækomastien, og antiøstrogen er da også i et randomiseret studie fundet at være effektivt (61). Rutinebehandling med antiøstrogener bør dog foreløbig frarådes, da disse kan interferere med effekten af et antiandrogen ved at øge testosteronproduktionen via et mindsket *negativ feedback af østrogen* på hypofyse/hypothalamus (62).

Flutamid behandling er forbundet med diaré hos fra 10 – 24 % (63), ligesom lever-toksicitet, oftest reversibel, ses (64). Osteoporose synes ikke at være et problem ved behandling med non-steroid antiandrogen. Således viste et randomiseret studie, hvor patienter med lokalt avanceret PC blev randomiseret mellem bicalutamid 150 mg og kastrations-behandling, intet tab af BMD (*bone mineral density*) i bicalutamid-gruppen i modsætning til kastrationsgruppen, hvor der blev målt signifikant fald i BMD efter 96 ugers behandling (65).

Et "*withdrawal response*" i forbindelse med ophør af typisk langvarig behandling med antiandrogen i kombination med enten orkiektomi eller LHRH agonist er beskrevet (66). Der er formentlig tale om en ændring af androgenreceptoren, således at antiandrogenet får en stimulerende effekt (67). Fænomenet optræder hos op til halvdelen af patienter, der progredierer under behandling med total androgen blokade, og kan vare op til 4 – 6 måneder, hvorefter progression igen indtræder (68).

Antiandrogen monoterapi

Patientprofilen ved PCa ændrer sig: flere patienter diagnosticeres i tidligt stadium og i en yngre alder; de er fysisk og seksuelt aktive – og bevaret livskvalitet vægtes højt - også i forbindelse med endokrin behandling. Antiandrogen monoterapi er den eneste endokrine behandling, som muliggør en bevarelse af seksualfunktionen, hvilket kan være af stor betydning specielt hos den yngre del af patientpopulationen. Ét studie, der har gennemført undersøgelse af seksualfunktion hos patienter behandlet med cyproteronacetat respektive flutamid monoterapi længere end 12 måneder efter behandlingsstart, fandt dog, at kun 20 % af flutamid-behandlede havde bevaret seksualfunktion efter 7 år (69).

Flutamid (250 mg x 3 dgl) er ikke tilstrækkeligt godt undersøgt i monoterapi. Større randomiserede studier er enten ikke gennemført eller ufuldstændigt rapporteret. Bicalutamid 150 mg dgl i monoterapi over for kastration (orkiektomi/LHRH agonist) eller maksimal androgen blokade er velundersøgt. Monoterapi med bicalutamid 150 mg daglig sammenlignet med kastration førte til kortere (mediant 6 uger) overlevelse for patienter med knoglemetastaser (70). Effekten af antiandrogen synes, i overensstemmelse med den kompetitive virkningsmekanisme, afhængig af tumorbyrden, således fandtes ingen forskel m.h.t. overlevelse hos patienter med PSA-udgangsværdi ≤ 400 ng/ml (71). Hos patienter med lokalavanceret, men ikke-metastaserende sygdom fandtes ingen signifikante forskelle i tid til progression og overlevelse (72). Hos både M0

og M1 patienter påvistes m.h.t. livskvalitetsfaktorer og tolerabilitet klare fordele ved antiandrogen monoterapi. Patienter med M0 PC kan behandles sekventielt med antiandrogen monoterapi initialt, for derefter at indsætte kastrationsbehandling (orkiektomi/LHRH agonist), når progression indtræder. Nyt respons ses hos en væsentlig del af patienterne. Et studie fandt et PSA fald $> 50\%$ hos 57% af patienter, der initialt var behandlet med bicalutamid 150 mg daglig (73).

Nyere og mere effektive androgen-receptor-antagonister med langt højere affinitet til receptoren end de eksisterende er under udvikling, og én, MDV 3100, der også har supplerende effekter "down-stream" for androgenreceptoren, har vist lovende resultater hos patienter med kastrationsresistent avanceret PCa (74) med $>50\%$ fald i PSA hos 55% af patienterne. Fase 3 undersøgelser er på vej.

Hæmning af 5- α -reduktase

To 5- α -reduktase hæmmere (finasterid og dutasterid) er begge vist at kunne reducere risikoen for biopsidetekteret PCa med $20-24\%$ i lidt forskellige populationer af mænd (75); implikationerne af dette diskuteres andetsteds. 5- α -reduktase hæmmere i monoterapi har dog ingen plads i behandlingen af manifest PCa (76). Finasterid hæmmer kun 5- α -reduktase type 2, mens dutasterid hæmmer både type 1 og 2.

Har en patient efter PSA progression på antiandrogen monoterapi et stærkt ønske om at bevare seksualfunktionen så længe som muligt, er der et rationale for kombinationen non-steroidt antiandrogen + 5- α -reduktase hæmmer. En lille randomiseret fase II undersøgelse har vist, at kombinationen af finasterid 5 mg og flutamid resulterer i samme PSA fald som LHRH agonist plus flutamid (77). Ligeledes er det i mindre undersøgelser fundet, at tillæg af finasterid resulterer i fornyet PSA respons hos op til 73% af patienter, der viser stigende PSA under bicalutamid 150 mg monoterapi (78).

Fundet af en 5- α -reduktase type 3, der synes opreguleret i kastration resistent cancer (CRPC) har skabt fornyet interesse for enzymet som muligt mål i PCa behandling (79)

Maksimal (total)androgen blokade (MAB (TAB))

Rationalet bag kombinationen af kastration (orkiektomi/LHRH agonist) og et antiandrogen er elimination af testikulære androgener kombineret med blokade af hvad der måtte restere af androgen stimulation af androgenreceptorerne – og dermed en mere komplet – hæmning af androgen aktivitet. Mange randomiserede undersøgelser er gennemført med enten bilateral orkiektomi eller LHRH agonist behandling kombineret med ét af antiandrogenene cyproteronacetat, nilutamid eller flutamid. Kontrolarmen har været behandlet med enten bilateral orkiektomi eller LHRH agonist monoterapi. Seks meta-analyser er publiceret, hvoraf kun den

største kan frikendes for en vis selektion af studier. Den omfatter 8725 patienter fra 27 randomiserede studier (58). Hos hele gruppen fandtes ingen forskel i overlevelse mellem kombinationsarmen og kontrolarmen. Hos de patienter, hvor der var anvendt non-steroidt antiandrogen (nilutamid eller flutamid) var der en forskel i 5-års overlevelse (27,6 % vs 24,7 %, $p=0.005$) til fordel for kombinationen. Modsat var anvendelse af cyproteron acetat som antiandrogen forbundet med signifikant dårligere 5-års overlevelse end ved kastration alene (15.4 % vs 18.1). Kombinationen af kastration og antiandrogen resulterede i signifikant flere bivirkninger (gastrointestinale, endokrine). Bicalutamid har kun været sparsomt undersøgt som del af maksimal androgen blokade. Baseret på statistisk analyse på tværs af forskellige studier er hævdet, at bicalutamid ville være andre antiandrogener overlegen i kombinationsbehandling (79). Dette har nogen støtte i et mindre randomiseret japansk studie (81).

Konklusivt synes den lille forskel rapporteret ved anvendelse af non-steroide antiandrogener i lyset af højere bivirkningsfrekvens og højere pris dog ikke at være klinisk relevant, og kombinationen kan ikke rekommanderes som standardbehandling (82).

Kombination af kastration (orkiektomi/LHRH agonist) og antiandrogen synes kun indiceret i følgende situationer:

1. Ved påbegyndelse af LHRH agonist terapi (flare-beskyttelse)
2. Ved behandling af svært symptomatiske patienter (studier har vist et hurtigere symptomsvind)
3. Som 2.linie behandling (progression efter 1.linie kastration)

Der har ofte været diskuteret om betegnelsen "maksimal" er heldigt valgt. Hvorvidt der faktisk er tale om en maksimal hæmning af androgen receptoren er særdeles tvivlsomt. Som et forsøg på at intensivere den endokrine behandling har "triple" – behandling været anvendt – kastration (kirurgisk/LHRH agonist) + antiandrogen + 5- α -reduktase hæmmer. Der foreligger ingen evidens for bedre behandlingsresultater ved anvendelse af denne (ganske kostbare) kombination.

Det er muligt, at mere potente antiandrogener (eller "Androgen receptor signaling inhibitors"), som MDV3100 (se under antiandrogen monoterapi) kan genoplive hele diskussionen om MAB og nødvendiggøre nye kliniske studier.

Hæmning af androgen syntese

Ketoconazol (Nizoral^R) er udviklet som svampemiddel, men hæmmer også flere cytokrom P450 afhængige trin i steroidhormonsyntesen. Testosteron kan bringes i kastrationsniveau i løbet af få timer. På grund af samtidig suppression af andre binyrebarkhormoner er samtidig substitutionsbehandling med glukokorticoide nødvendig. Bivirkninger er leverpåvirkning, træthed og

kvalme. Suppressionen af testosteron synes ikke at kunne vedligeholdes mere end få måneder, og præparatet anvendes ikke i 1. linie behandling. Ketoconazol som tabletter i doseringen op til 400 mg x 3 har dog stor anvendelse som 2. linie behandling, hvor PSA respons kan ses hos mere end 50 % af patienterne (83).

Abiraterone er en mere selektiv oral inhibitor af CYP 17 (17 α -hydroxylase/17,20 lyase/17,20 desmolase), et cytokrom P450 enzym, der spiller en afgørende rolle i den enzymatiske omdannelse af kolesterol til kønshormoner. Abiraterone blokerer for dannelsen af androgener i testes, i binyrerne, i prostata og i tumorvæv. Fase 2 undersøgelser har vist effekt (tumorsvind og fald i PSA og CTC (cirkulerende tumorceller)) i kastrationsresistente patienter (84), og stoffet er afprøvet i to store fase 3 undersøgelser, der inkluderede kastrationsresistente M1 patienter henholdsvis før og efter kemoterapi. Resultaterne fra post-kemo studiet er publiceret (85). Sammenlignet med placebo blev overlevelsen i denne gruppe af ekstremt syge kastrationsresistente patienter forlænget med median 3.9 måneder, hvilket må betegnes som et gennembrud (se i ø under behandling af kastrationsresistent cancer). Substitution med glykocorticoid er dog nødvendig (se afsnit om CRPC) (85,86). Om disse forhold gør anvendelse i 1. linie behandling mindre hensigtsmæssig, må besvares af igangværende og kommende studier.

Intermitterende endokrin terapi (Intermitterende androgen suppression - IAS)

Baseret på teorien om at androgen suppression ændrer stamcellerne i prostata fra en androgen-afhængig til en androgen-ufhængig fænotype, og med en vis støtte fra eksperimentelle studier i Shionogi-modellen (87), er konceptet IAS introduceret. Hvis androgen suppression stoppes inden ændringen fra androgen-afhængig til uafhængig sker, kan androgen-afhængigheden og det apoptotiske potentiale ved gentaget androgen suppression bevares (88). Behandlingen består derfor i en vekslen mellem androgen suppression og behandlingsstop (89). Behandlingen kræver reversible behandlingsmetoder som LHRH agonister/antagonister og antiandrogener og styres ved hjælp af serum PSA. Når PSA falder til typisk < 4 ng/ml standses behandlingen, og genoptages, når PSA stiger over en vis tærskel-værdi.

Perspektivet er altså dels at forlænge den tid, hvor canceren er androgen-afhængig, og derfor responderer på androgen deprivation, og dels at øge patienternes livskvalitet ved periodevis at tillade normalisering af deres androgenstatus. Endelig vil strategien kunne reducere omkostningerne ved behandling, selvom tættere kontrol af patienterne vil reducere denne besparelse eller endda gøre den dyrere.

De foreløbige resultater af 19 fase 2 og 8 fase 3 studier, fra hvilke der foreligger publikationer, typisk med preliminære resultater, er nyligt gennemgået (89). Aktuelt synes vurderingen af

konceptet at være et spørgsmål om glasset er halvt fyldt eller halvt tomt. De forskellige undersøgelser er med store forskelle i design, inklusionskriterier, patientpopulationer, længde af induktionsbehandling, follow-up, effektkriterier og PSA-tærskler for start og ophør af behandling. Gennemgående for publicerede fase 3 undersøgelser er mangel på statistisk styrke til at hævde nogen rimelig form for ækvivalens mellem kontinuerlig behandling og IAS (90,91). Specielt for patienter med M-1 sygdom er de foreliggende data helt insufficente, men resultater fra en stor SWOG (South West Oncology Group) undersøgelse, der har inkluderet M-1 patienter, ventes i 2010 (92).

Det kan på denne baggrund undre, at behandlingskonceptet, der stadig ikke er inkluderet i amerikanske guidelines på grund af manglende evidens (93), ifølge EAU Guidelines ikke længere bør betegnes som eksperimentelt (94). Det engelske NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) anbefaler at behandlingskonceptet tilbydes selv mænd med metastaserende PCa såfremt de informeres om, og accepterer, behandlingens mangel på evidens (95).

Fra de foreliggende studier kan konkluderes:

- Med nogle få undtagelser har alle anvendt LHRH-agonister i kombination med et antiandrogen. Der er ingen studier med non-steroid antiandrogen i monoterapi.
- Induktionsbehandling 6-9 måneder – længere tid reducerer mulighed for senere normalisering af testosteron
- PSA niveau efter induktionsbehandling har prognostisk værdi
- Med anvendte PSA-tærskelværdier kan opnås behandlingsfrihed på op til 50 % af den samlede behandlingsvarighed
- Normalisering af testosteron (recovery) varierer efter sygdomsstadie, alder og behandlingsvarighed, men indtræffer hos en stor del af patienterne
- Bedre livskvalitet ved IAS sammenlignet med kontinuerlig behandling er rapporteret i flere, men ikke alle, studier
- Ingen studier har demonstreret at IAS er klart dårligere/bedre end kontinuerlig behandling hos patienter med PCa hvad angår tid til progression og overlevelse.
- Indtil videre insufficente data for M1 patienter

Mange uafklarede spørgsmål består: Er PSA en egnet markør til at bestemme stop-og starttidspunkt for behandling? Hvilken behandling kan anvendes/ er optimal? Non-steroid antiandrogen? LHRH antagonist? Hvilken patienttype er bedst egnet til IAS? I flere af de foreliggende studier har de inkluderede patienter haft små lokaliserede tumorer, og et absolut rimeligt spørgsmål er om ikke disse patienter havde været bedst tjent med ingen endokrin behandling?

Hvis man ønsker at anvende IAS, må LHRH agonist/antagonist behandling anbefales og tæt kontrol (hver 3. måned) af PSA indskærpes. På det foreliggende er de bedst egnede kandidater patienter med M0 sygdom med N+ patienter som en lidt kontroversiel midtergruppe. Alle patienter, der tilbydes IAS, skal være velinformerede om behandlingens evidensniveau i sammenligningen med kontinuerlig terapi (89).

Ikke egnede er M1 patienter med stor tumorbyrde, patienter med PSA > 100 ng/ml, en PSA-doblingstid på < 9 måneder, symptomatiske patienter og patienter som **ikke** reducerer deres PSA til < 4 ng/ml efter 6 måneders androgen suppression.

Hvornår skal endokrin behandling påbegyndes?

Spørgsmålet er meget tæt knyttet til en anden gammel kontrovers i behandlingen af PCa: Forlænger endokrin behandling patientens liv? Hvis svaret til det sidste spørgsmål er nej – ja, så giver det kun mening at anvende endokrin terapi ved symptomatisk sygdom, og så i øvrigt spare patienten for bivirkninger af den endokrine behandling længst muligt.

I EAU Guidelines anføres overraskende, at en overlevelsesgevinst ved endokrin behandling ikke er dokumenteret (94). Om end postulatet tidligere har været sandt, og muligvis stadig har en vis gyldighed for hele PCa populationen under ét, gælder det dog ikke for mere veldefinerede patientgrupper. Flere velgennemførte og randomiserede studier har i patientpopulationer med lokal avanceret, ikke metastaserende PCa, klart vist, at endokrin behandling (sammenlignet med ingen/senere endokrin behandling) kan resultere i endog meget betydelige overlevelsesgevinster (3). Dette gælder således studier af tidlig versus sen endokrin behandling af i øvrigt ubehandlet lokal avanceret PCa (96,97), flere undersøgelser af adjuverende endokrin behandling efter strålebehandling for lokal avanceret PCa (98,99,100,101,102) og studier af tidlig versus sen endokrin behandling af N+ sygdom påvist ved radikal prostatektomi (101,103). Et tredje studie, hvor N+ blev konstateret uden samtidig fjernelse af prostata, fandt samme tendens i overlevelse, om end ikke statistisk signifikant (104). Hvorvidt denne diskrepans kan forklares ved at prostata (og dermed primærtumoren) blev fjernet i det ene (103), men ikke det tredje studie (104), diskuteres. Et andet studie af tidlig versus sen endokrin behandling af patienter med tidlig PCa fandt en forskel i overalt overlevelse til fordel for tidlig behandling, men noget overraskende – og vanskeligt forklarligt - ingen forskel i cancer-specifik overlevelse (105).

Ved lokaliseret PCa synes endokrin behandling ikke indiceret og flere studier antyder af endokrin behandling hos disse patienter kan resultere i en betydelig morbiditet og endda risiko for over-dødelighed (97,106,107). En undtagelse er dog neo- og adjuverende endokrin behandling ved strålebehandling af medium-og high-risk lokaliserede tumorer.

Hos patienter med M1 sygdom er det vanskeligt at påvise en egentlig overlevelsesgevinst af flere grunde: Endokrin behandling har overbevisende palliativ effekt og incidensen af alvorlige komplicerende manifestationer af metastatisk sygdom som patologisk fraktur, obstruktion af ureteres og spinal kompression er vist at kunne reduceres ved tidlig endokrin behandling (96). Ingen eller forsinket behandling kan derfor vanskeligt tilbydes M1 patienter af etiske grunde.

Om end der stadig eksisterer en vis debat og uenighed på området, kan man forsøge følgende konklusioner som basis for kliniske rekommandationer om timing af endokrin behandling:

- **Kompression af medulla spinalis og andre symptomgivende metastatiske manifestationer (knoglesmerter, patologisk fraktur, lymfødem, venøs stase) afgiver absolut indikation for at påbegynde endokrin behandling. Ikke agonister ved tværsnit**
- **Alle patienter med påviste fjernmetastaser (M1) bør sættes i endokrin behandling**
- **Patienter med lymfeknudemetastaser (N+) synes at have en overlevelsesgevinst ved tidlig start af hormonbehandling. Hos patienter med få positive lymfeknuder og umåleligt PSA, kan PSA stigning formentlig afventes inden endokrin behandling iværksættes – evidensgrundlaget herfor er dog sparsomt.**
- **Hos patienter med lokalavanceret (T3-4), ikke metastaserende (M0) bør strålebehandling i kombination med endokrin neo-og adjuverende behandling betragtes som optimal og forbundet med overlevelsesgevinst. Hvis strålebehandling fravælges, bør tidlig endokrin behandling overvejes**
- **Endokrin behandling er ikke indiceret hos patienter med lokaliseret PCa (T1-2). Undtagelse er neo- og adjuverende endokrin behandling i forbindelse med strålebehandling af intermediær / høj risiko lokaliserede tumorer. (se afsnit om endokrin behandling og strålebehandling)**

BEHANDLING AF CRPC (KASTRATIONS RESISTENT PCa).

Definition, prognose og diagnose

CRPC defineres som progression af PCa, typisk PSA stigning, til trods for et serum testosteron i kastrationsniveau. Betegnelsen CRPC må tilrådes anvendt i stedet for "hormonrefraktær", "androgen-uafhængig" osv, da disse termer er langt mindre præcist

defineret og i ø er ulogiske set i lyset af nye endokrine behandlingsmetoder (abiraterone, MDV-3100) for CRPC.

CRPC optræder typisk i M-1 patienter, men i takt med at kastrationsbehandling anvendes tidligere i sygdommens udvikling, kan CRPC også ses i M-0 patienter. Betegnelsen CRPC bør derfor altid ledsages af en *M-kategori*.

Prognosen for M-1 CRPC er alvorlig, og ofte citeres en median overlevelse på mellem 9 og 12 måneder. Aktuelt er overlevelsen dog nok længere, dels på grund af en lead-time bias hvor CRPC konstateres tidligere alene pga øget interesse for at diagnosticere tilstanden, men også fordi anvendelsen af docetaxel baseret kemoterapi har øget den reelle overlevelse. Da en ganske stor del af patienter med M-1 CRPC gennemgår docetaxel behandling, er det praktisk at omtale nye behandlingsmodaliteter for CRPC som *præ-kemo* eller *post-kemo*.

Som det fremgår af definitionen, er det nødvendigt at sikre et serum testosteron i kastrationsniveau ved progression for at anvende betegnelsen CRPC. Dette er særligt vigtigt ved behandling med LHRH agonister, hvor det vides, at op til 15-17 % ikke bringes pålideligt og vedvarende i kastrationsniveau (31-33). Patienter, der progredierer på antiandrogen-monoterapi, har ikke CRPC, og bør som hovedregel tilbydes kastrationsbehandling, der vil føre til PSA respons i mere end 50 % af tilfældene (73).

Behandling

Patienter, der ikke er i kastrationsniveau, og således ikke opfylder definitionen af CRPC, bør tilbydes kirurgisk kastration – evt. forsøgsvis ændring til behandling med LHRH antagonist.

CRPC betyder **ikke**, at endokrin behandling kan seponeres. Patienten egne androgener vil stadig kunne stimulere canceren, og kastrationsniveau af testosteron skal derfor fastholdes (108,109).

Anden linie endokrin behandling omfatter seponering af antiandrogen, såfremt dette er administreret samtidigt med kastrationsbehandling, pga muligheden for et *antiandrogen withdrawal response*, der kan manifesteres som både biokemisk og klinisk respons (110-113). Har patienten ikke tidligere været behandlet med et antiandrogen (bortset fra kortvarig behandling som anti-flare ved påbegyndt LHRH agonist behandling), kan tillæg af antiandrogen forsøges (114). PSA fald kan typisk ses hos ca. 30 % af patienterne.

Østrogener, oftest og bedst i form af det parenteralt administrerede polyøstradiolfosfat (Estradurin) har været anvendt i en veltolereret dosering på 160 mg im hver 14 dag i 2 måneder, derefter 160 mg im hver måned. Markant respons, både i PSA og klinisk, kan ses, men overbevisende effekt er relativ sjælden og kortvarig (115). Kombination af et østrogen og kvælstofsennepegas har været anvendt med præparatet estramustinfosfat (Estracyt) (116).

Effekten synes ikke bedre end med polyøstradiolfosfat alene, og da bivirkningerne er klart mere udtalte med estramustinfosfat, kan anvendelsen af dette præparat ikke anbefales.

Ketoconazol (se afsnittet "Hæmning af androgen syntese") har også været anvendt (83). Erfaringer fra Rigshospitalet med doseringen 200 mg x 3 suppleret med prednisolon 10 mg x 2 har nyligt været præsenteret (117). Patient materialet inkluderede CRPC patienter, både præ- og post-kemo. Toksiciteten var acceptabel, halvdelen af patienterne havde subjektiv bedring, og PSA fald på mere end 25 % blev observeret hos 30 % af patienterne.

Fælles for alle 2. linie (og evt. 3. og 4. linie) endokrine behandlingsmodaliteter er dog en relativ beskeden og kortvarig effekt. For ingen af de ovennævnte behandlinger er der påvist forlænget overlevelse. I lyset af nye behandlinger (se nedenfor), må den kliniske værdi af 2. og 3. linie konventionelle endokrine behandlinger betvivles. I værste fald kan en sådan behandlingsstrategi kunne sinke påbegyndelse af mere effektive behandlinger.

Prednison

Prednison i dosering 10 mg x 2-3 dgl. kan anvendes i sygdommens sidste fase. Appetit, almentilstand og humør bedres ofte, samtidig med at smertebehandling potenseres (118). Rationalet for at anvende x2-3 dosering i stedet for f.eks. 25 mg x 1 dgl er en bedre suppression af binyrernes androgen sekretion ved en mere jævn dosering over døgnet. Dette synes dog ikke evidensbaseret.

Kemoterapi

Siden 2004 har docetaxel været anvendt i M-1 CRPC. Forlænget overlevelse, om end beskeden, på denne behandling er dokumenteret, og behandlingen anses som standardbehandling. Se i.ø. afsnit om kemoterapi.

Nye behandlinger

2010 blev et skelsættende år for behandlingen af CRPC. Fire nye behandlinger blev dokumenteret effektive i behandlingen af CRPC i store randomiserede og publicerede studier – tre af dem med signifikant forlængelse af overlevelsen. (den fjerde behandling – denusomab (Xgeva) – blev fundet at reducere forekomsten af knogle-relaterede events bedre end zolendronsyre (Zometa) – se afsnittet om knoglestabiliserende behandling).

Cabazitaxel (Jevtana) er et taxan-derivat og er undersøgt som 2. linie kemoterapi efter docetaxel. Jevtana er af Lægemiddestyrelsen godkendt til behandling af patienter med CRPC og anbefalet af Sundhedsstyrelsen 2011. I en population af M-1 CRPC patienter i progression efter 1. line docetaxel viste en stor randomiseret undersøgelse, at cabazitaxel-behandling forlængede den

mediane overlevelse med 2.4 måneder sammenlignet med mitoxantrone (119). Se i ø afsnit om kemoterapi.

Abiraterone (Zytiga) er beskrevet i afsnittet "Hæmning af androgen syntese". Baggrunden og rationalet for abiraterones anvendelse i behandling af CRPC er dels erkendelsen af androgenreceptorens betydning for tumorvækst, selv i CRPC – dels det forhold at de enzymsystemer, der har betydning for steroidogenesisen i tumorceller, opreguleres i CRPC – med øget intratumoral produktion af androgen som konsekvens (120-122).

Fase 1 og 2 undersøgelser viste effekt af abiraterone i CRPC (84,85). En randomiseret, dobbelt blind, placebo-kontrolleret undersøgelse med 2:1 allokering af 1195 mænd med M-1 CRPC post-kemo viste i 2010 en forlænget overlevelse på 3.9 måneder (senere analyse præsenteret af Scher HI et al. ved ASCO 2011 – 4.6 måneder), og tilsvarende signifikant effekt i sekundære end-points som PSA respons, tid til PSA progression og tid til radiologisk progression (85). På baggrund af dette studie er abiraterone 1 g dagligt i kombination med prednison 5 mg x 2 godkendt både i USA og Europa til anvendelse i behandling af CRPC post-kemo, og præparatet er tæt på at blive taget i brug i DK, mens dette skrives..

En anden fase 3 undersøgelse med identisk design og størrelse har inkluderet patienter med M-1 CRPC **præ-kemo**, er i gang, og første analyse forventes ikke før 2. kvartal 2012. Hvis dette studie viser tilsvarende effekt af Abiraterone i præ-kemo som i post-kemo CRPC, vil abiraterone formentlig finde sin naturlige plads i behandlingen af CRPC før kemobehandling institueres. Toksiciteten af abiraterone er en konsekvens af præparatets virkningsmekanisme, der fører til forøget produktion af mineralokortikoider med risiko for hypokaliæmi, væskeretention, hovedpine, ødem og hypertension. Disse bivirkninger kan minimeres med samtidig prednison 5 mg x 2, som må anses som en nødvendig kombinationsbehandling.

Abiraterone er principielt en slags ultimativ kastrationsbehandling, der stopper produktionen af androgener alle steder i organismen – i testes, binyrer og i tumorvæv. Abiraterone synes at have flyttet grænserne for hvad der opnås med endokrin behandling af PCa. Kastrationsbehandling (LHRH agonist/antagonist) skal dog fortsætte under behandling med Abiraterone.

Sipuleucel (Provenge) er en terapeutisk vaccine. Antigen-præsenterende celler isoleres fra patienten ved leukopharese, behandles i laboratorium med GM-CST og "lades" med prostataspecifik sur fosfatase, som anvendes som tumor associeret antigen. Efter 2 dage injiceres de antigen-præsenterende celler i patienten. Hele processen gentages tre gange med to ugers mellemrum. Behandlingsprincippet er undersøgt over for en blindet kontrolgruppe i to randomiserede fase 3 undersøgelser. Det første (125), inkluderede kun 127 patienter og viste ingen forskel i det primære end-point, tid til progression, men i stedet en forlænget overlevelse på median 4.5 måneder. En større undersøgelse (IMPACT) omfattende 512 M-1 CRPC præ-kemo

patienter randomiseret 2:1 mellem Sipuleucel og placebo bekræftede den forlængede overlevelse (4.1 måneder) (126), og Sipuleucel er godkendt i USA til behandling af M-1 CRPC præ-kemo. Behandlingen er kostbar, tolkningen er resultaterne er ikke helt uden problemer, og de europæiske myndigheder synes endnu ikke at have taget endelig stilling til en evt. godkendelse.

Nye behandlinger i fase 3 afprøvning

Et andet nyt præparat, **MDV-3100** (generisk betegnelse: Enzandrant), repræsenterer også en optimering af et endokrint behandlingsprincip. MDV-3100 et antiandrogen med langt større affinitet for androgen receptoren end f.eks. bicalutamid. Herudover har præparatet en række effekter "downstream" for receptoren. Translokationen af receptor-ligand komplekset intranukleært hæmmes, bindingen til DNA hæmmes, ligesom forskellige co-aktivatorer antagoniseres. Til forskel fra vanlige non-steroide antiandrogener betegnes præparatet derfor som en "androgenreceptor signal-hæmmer". Fase 1 og 2 undersøgelser har vist markant effekt på PSA i M-1 CRPC både præ- og postkemo, ligesom der er påvist gunstig effekt på metastaser og cirkulerende tumorceller (123). En stor undersøgelse (AFFIRM), som randomiserede post-kemo M1 CRPC patienter mellem MDV-3100 og placebo er lige stoppet, da en interimanalyse påviste en median overlevelsesgevinst på 4.9 måneder til fordel for MDV-3100. En tilsvarende undersøgelse, men præ-kemo (PREVAIL) pågår stadig.

MDV-3100 synes veltolereret, med træthed som væsentligste bivirkning. Om denne beskedne toksicitet får betydning i fremtidige behandlingsvalg, er endnu for tidligt at vurdere.

TAK-700 er en anden androgenreceptor signal-hæmmer, som også er i fase 3 forsøg (124).

Radium-223 (Alpharadin) er en knogle-søgende isotop (alpha-emitter). Et placebo-kontrolleret fase 2 studie i M-1 CRPC patienter fandt det veltolereret med minimal myelotoksicitet og effekt på både progressions-fri og overalt overlevelse (128). Et fase 3 studie har inkluderet 922 patienter med symptomatisk M-1 CRPC og randomiseret 2:1 mellem Radium-223 og placebo. Studiet er angiveligt stoppet præmaturot. Resultaterne publiceres officielt ved ESMO mødet september 2011, men det forlyder, at studiet viser en knap 3 måneder statistisk signifikant forlængelse af overlevelsen.

Prostvac er en anden vaccine, som benytter en viral vektor i immuniseringen og PSA som tumor associeret antigen. I et mindre placebo-kontrolleret randomiseret fase 2 studie fandtes, analogt til Sipuleucel, ingen effekt på det primære end-point, som var tid til progression, men til gengæld en overlevelsesgevinst på ikke mindre end 8.5 måneder (127) i stort set samme type patientpopulation som Sipuleucel-studierne. Dette markante resultat afventer bekræftelse i fase 3, som er planlagt og er tæt på at påbegynde inklusion.

CRPC – fremtidig behandling

Som det fremgår, er det terapeutiske landskab for CRPC ved at ændre sig dramatisk med betydelige gevinster for vore patienter (129). Store udfordringer venter imidlertid: Hvad er den optimale timing og hvad er den optimale rækkefølge for disse nye modaliteter? Er der synergieffekter, som kan udnyttes i kombinationer (f.eks. Abiraterone og MDV-3100)? Hvad er resistensmekanismerne for de nye præparater, og kan grundforskningen med markører og genetiske variationer hjælpe os med at skræddersy behandlingen til de enkelte patienter? Hvordan får vi de økonomiske muligheder for at kunne tilbyde disse ekstremt dyre behandlinger til så stor en population, som prostatacancerpatienter udgør (130)?

Pragmatisk og fra et traditionelt klinisk synspunkt synes det mest hensigtsmæssigt at anvende de mindst toksiske behandlinger først, som vacciner og endokrine behandlinger, før kemoterapi tages i brug. Det synes dog klart, at et stort antal kliniske studier er påkrævet for at tilvejebringe fornøden evidens.

Referencer

1

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;167(2P2):948-51, discussion 952.

2

Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.

3

Nelson JB. Hormone therapy for prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology* 9. ed.. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2007: Chapter 104.

4

Kawakami S, Takagi K, Yonese J, Ueda T, Fukui I, Kawai T. Prognostic significance of prostate-specific antigen levels two months after hormonal manipulation of metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 32(1):58-63.

5

Matzkin H, Eber P, Todd B, van der ZR, Soloway MS. Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer* 1992; 70(9):2302-2309.

6

Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(15):1036-1042.

7

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17):1591-1597.

8

Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol* 2009; 10: 981-991

9

Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1665-1671

10

Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology* 1996; 47(3):402-404.

11

Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175(1):136-9; discussion 139.

12

Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169(6):2008-12.

13

Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004;63(4):742-5.

14

Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1305-8.

15

Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3979-83.

16

Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-56.

17

Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS; and the Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110(7):1493-500.

18

Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008; 54(4):816-23.

19

Radlmaier A, Bormacher K, Neumann F. Hot flushes: Mechanism and prevention. *Treatment of Prostatic Cancer - Facts and Controversies. EORTC Genitourinary Group Monograph*;8. 1990: 131-140.

20

Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flushes. Double-blind cross-over trial. *Lancet* 1983; 2(8363):1336-1337.

21

Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, Antolak SJ Jr, Pisansky TM. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999;162(1):98-102.

22

Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilboestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33 (suppl):45-51.

23

Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med* 1984; 311(20):1281-1286.

24

Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA, Jr. et al. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1991; 37(1):46-51.

25

Conn PM, Crowley WF, Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 324(2):93-103.

26

Schulman C, Alcaraz A, Berges R, Montorsi F, Teillac P, Tombal B. Expert opinion on monthly luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment with the single-sphere depot system for prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100 Suppl 1: 1-5

27

Schlegel PN, on behalf of the Histrelin Study Group. Efficacy and safety of histrelin subdermal implants in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 1353-1358.

28

Waxman J, Man A, Hendry WF, Whitfield HN, Besser GM, Tiptaft RC et al. Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6506):1387-1388.

29

Mahler C. Is disease flare a problem? *Cancer* 1993; 72(12 Suppl):3799-3802.

30

Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR. Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144(6):1479-1480.

31

Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):726-9.

32

Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008; 102: 1531-1538

33

Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5

34

Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):5-9.

35

Cox RL, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995; 154(6):1991-1998.

36

Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(2):81-9.

37

Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132(7):566-77.

38

JD, Moss WT, Stevens KR. Pre-estrogen breast irradiation for patients with carcinoma of the prostate: a critical review. *J Urol* 1979; 121(2):182-184.

39

Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergstrom R. Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer--a randomized study: results after 7 to 10 years of followup. *J Urol* 1991; 145(3):519-522.

40

Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. The Leuprolide Study Group. *N Engl J Med* 1984; 311(20):1281-1286.

41

Kontturi M. Metabolic side-effects of estrogen therapy for prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991; 138:127-130.

42

von Schoultz B, Carlstrom K, Collste L, Eriksson A, Henriksson P, Pousette A et al. Estrogen therapy and liver function--metabolic effects of oral and parenteral administration. *Prostate* 1989; 14(4):389-395.

43

Henriksson P, Blomback M, Bratt G, Edhag O, Eriksson A. Activators and inhibitors of coagulation and fibrinolysis in patients with prostatic cancer treated with oestrogen or orchidectomy. *Thromb Res* 1986; 44(6):783-791.

44

Henriksson P, Edhag O, Eriksson A, Johansson SE. Patients at high risk of cardiovascular complications in oestrogen treatment of prostatic cancer. *Br J Urol* 1989; 63(2):186-190.

45

Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170(5):1703-8.

46

Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000;85(9):1069-73.

47

Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, Hubert A, Tochner Z, Gabizon A. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO* 2000. *J Clin Oncol* 2000;349:1372A.

48

Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(2):81-9.

49

Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL, Rannikko SA, Salo JO. Parenteral polyoestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. Finnprostate Group. *Br J Urol* 1998; 82(1):63-68.

50

Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer – Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):405-13.

51

Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Johansson R, Klarskov P, Lundbeck F, Rasmussen F, Varenhorst E, Viitanen J; SPCG-5 Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220-9.

52

Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169-72.

53

Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91(5):455-61..

54

Goldenberg SL, Bruchofsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1991; 18(1):111-122.

55

Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29(1):47-54.

56

Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18 Suppl 3:26-27.

57

Boccon-Gibod L, Laudat MH, Dugue MA, Steg A. Cyproterone acetate lead-in pre-vents initial rise of serum testosterone induced by luteinizing hormone-releasing hormone analogs in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1986; 12(6):400-402.

58

Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9214):1491-1498.

59

Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001; 87(1):47-56.

60

Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TL, Bakke A, Lodding P, Goedhals L et al. Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(2):476-483.

61

Saltzstein D, Sieber P, Morris T, Gallo J. Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(1):75-83.

62

McLeod DG, Iversen P. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a review of treatment options. *Urology* 2000; 56(5):713-720.

63

Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson AL, Sarosdy M, Vogelzang N, Jones J, Kolvenbag G. Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer:

outcome of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. Casodex Combination Study Group, *Urology* 1996 ; 47(1A Suppl):54-60; discussion 80-4.

64

Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996; 155(1):209-212

65

Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1):2272-6,

66

Kelly WK, Slovin S, Scher HI. Steroid hormone withdrawal syndromes. Pathophysiology and clinical significance. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):421-431.

67

Taplin ME, Bublely GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(21):1393-1398.

68

Paul R, Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2000; 23(5):381-390.

69

Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven F, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45(4):457-64.

70

Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33(5):447-456.

71

Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001;4(4):196-203.

72

Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000; 164(5):1579-1582.

73

Wirth M, Iversen P, McLeod D, See WA, Morris C, Armstrong J et al. Response to second-line hormonal therapy following progression on bicalutamide (Casodex) 150 mg monotherapy. *Eur Urol (Suppl.)* [3]. 2004. Abstract

74

Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol.* 2009;10:981-91.

75

Crawford ED, Andriole GL, Marberger M, Rittmaster RS. Reduction in the risk of prostate cancer: Future directions after the prostate cancer prevention trial. *Urology.* 2009 Dec 24. [Epub]

76

Presti JC, Jr., Fair WR, Andriole G, Sogani PC, Seidmon EJ, Ferguson D et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. *J Urol* 1992; 148(4):1201-1204.

77

Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P et al. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999; 40(2):105-114.

78

Tay MH, Kaufman DS, Regan MM, Leibowitz SB, George DJ, Febbo PG et al. Finasteride and bicalutamide as primary hormonal therapy in patients with advanced adenocarcinoma of the prostate. *Ann Oncol* 2004; 15(6):974-978.

79

Uemura M, Tamura K, Chung S, Honma S, Okuyama A, Nakamura Y, Nakagawa H. Novel 5 alpha-steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Sci* 2008; 99: 81-86

80

Klotz L, Schellhammer P. Combined androgen blockade: the case for bicalutamide. *Clin Prostate Cancer* 2005; 3:215-9.

81

Akaza H, Hinotsu S, Usami S, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009; 115:3437-45.

82

Lukka H, Waldron T, Klotz L, Winquist E, Trachtenberg J. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer – a systematic review. *Curr Oncol* 2006; 13: 81-93

83

Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Beldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol.* 2006 Jan;175(1):27-34.

84

Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, Barrett M, Parker C, Martins V, Folkerd E, Clark J, Cooper CS, Kaye SB, Dearnaley D, Lee G, de Bono JS. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563-71.

85

De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005

86

Attard, G, Reid AH, A'Hern R, Parker C, Commen NB, Folkerd E, Messiou C, Molife LR, Maier G, Thompson E, Olmos D, Sinha R, Lee G, Dowsett M, Kaye SB, Dearnaley D, Kheh T, Molina A, de Bono JS. Selective inhibition of CYP17 with Abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3742-3748.

87

Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition in the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 2275-2282

88

Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 2782-2790

89

Abrahamsson PA. Potential Benefits of Intermittent Androgen Suppression Therapy in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2010; 57; 49-59

90

Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and

metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol*. 2009 Jun;55(6):1269-77.

91

Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, Wachter U, Rüssel C, Altwein J. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;Part 1;25(18S):(abstr 5015).

92

Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). 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(24):3984-90.

93

Loblaw DA, Virgo KS, Nam R et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer; 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1596-1605.

94

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2007; 1-114.

95

National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer: Diagnosis and treatment. February 2008. <http://www.nice.org.uk/CGO58>.

96

Kirk D. Immediate vs. deferred hormone treatment for prostate cancer: how safe is androgen deprivation? *Br J Urol* 2000; 86(Suppl):220.

97

Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Armstrong J. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer. Updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 441-452.

98

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285-90

99

Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6.

100

Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972-8.

101

Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159(6):2030-4.

102

Mcleod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care versus standard care alone for early prostate cancer. *British J Urology International* 2006; 97(2): 247-254.

103

Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):472-9.

104

Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, Collette L. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):14-22.

105

Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-76.

106

Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009;55(1):62-75.

107

Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448-56.

108

Manni A, Santen RJ, Boucher AE, Lipton A, Harvey H, Simmonds M et al. Androgen priming and response to chemotherapy in advanced prostatic cancer. *J Urol* 1986; 136(6):1242-1246.

109

Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(11):2167-2172.

110

Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11(8):1566-1572.

111

Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43(3):408-410.

112

Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995; 153(6):1946-1947.

113

Kelly WK, Slovin S, Scher HI. Steroid hormone withdrawal syndromes. Patho-physiology and clinical significance. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):421-431.

114

de Kernion JN, Murphy GP, Priore R. Comparison of flutamide and Emcyt in hormone-refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* 1988; 31(4):312-317.

115

Nielsen RT, Røder MA, Brasso K, Iversen P. Polyestradiol phosphate (Estradurin) in castration resistant prostate cancer. *Urologia Fennica* 2011; 25 (suppl 1): 34 (abstract 13)

116

Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, Christensen IJ, Eickhoff J, Klarskov P 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* 1997; 157(3):929-934

117

Røder MA, Rohrstad M, Berg KD, Brasso K, Iversen P. Ketoconazole treatment in castration-resistant prostate cancer. *Urologia Fennica* 2011; 25 (suppl 1): 33 (abstract 14)

118

Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. 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(5):590-597.

119

de Bono JS, Oudard S, Ozquroglu m, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, TROPIC Investigators.

Prednisone plus Cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after Docetaxel treatment. A randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54

120

Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008; 68: 4447-4454

121

Hofland J, van Weerden WM, Dits NF, Steenbergen J, van Leenders GJ, Jenster G, Schröder FH, de Jong FH. Evidence of limited contributions for intratumoral steroidogenesis in prostate cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 1256-1264

122

Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008; 53: 1129-1137

123

Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375: 1437-46.

124

Petrylak DP. Current trials in castrate-resistant prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2011; 12: 173-179.

125

Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3089-3093

126

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New Engl J Med* 2010; 363: 411-22

127

Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a pox-viral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099-1105

128

Nilsson S, Franzén L, Parker C et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2007: 587-94.

129

Yap TA, Zivi A, Omlin A, de Bono JS. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 Aug 9 (Epub ahead of print)

130

Vasani D, Josephson DY, Carmichael C, Sartor O, Pal SK. Recent advances in the treatment of castration-resistant prostate cancer. The price of progress. *Maturitas*. 2011 ;70:194-6.