

Pomimo iż główną metodą systemowego leczenia raka gruczołu krokowego jest hormonoterapia, coraz większe zainteresowanie towarzyszy zastosowaniu chemioterapii tego nowotworu. Z uwagi na bardzo niski odsetek odpowiedzi, rak gruczołu krokowego uznawany był do niedawna za nowotwór oporny na chemioterapię. Wprowadzenie w ostatnich latach nowych leków i nowych schematów leczenia pozwoliło uzyskać znaczący postęp w uzyskiwanych wynikach. Najczęściej stosowanym u chorych na raka gruczołu krokowego cytostatykiem jest estramustyna, stanowiąca połączenie estrogenu z chlormetyną. Lek ten jest często kojarzony z innymi cytostatykami, działającymi na wrzeciono mitotyczne, takimi jak winblastyna, paklitaksel czy docetaksel. W ostatnich latach upowszechniło się również połączenie mitoksantronu z prednizonem. Chemioterapia stosowana jest przede wszystkim u chorych z progresją w trakcie hormonoterapii. W nowszych badaniach klinicznych II fazy w grupie tej pod wpływem chemioterapii uzyskiwano blisko 50 proc. odpowiedzi. Dotychczas nie udało się jednak udowodnić wpływu takiego leczenia na wydłużenie czasu przeżycia. Chemioterapia pozwala natomiast u części chorych uzyskać poprawę jakości życia. Obecnie trwają badania kliniczne III fazy, porównujące skuteczność nowych i dotychczas stosowanych schematów chemioterapii. Podejmowane są również próby wykorzystania chemioterapii w uzupełnieniu leczenia miejscowego u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Zagadnienie to jest obecnie przedmiotem wielośrodkowych badań klinicznych. Uzyskiwane wyniki zachęcają do dalszych poszukiwań.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, chemioterapia, leczenie paliatywne, leczenie uzupełniające.

Rola chemioterapii u chorych na raka gruczołu krokowego

The role of chemotherapy in prostate cancer

Katarzyna Sosińska-Mielcarek, Elżbieta Senkus-Konefka

Katedra i Kliniki Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

WSTĘP

Podstawą systemowego leczenia raka gruczołu krokowego jest hormonoterapia. Rola chemioterapii w leczeniu tego nowotworu wciąż budzi duże wątpliwości. Wyniki wczesnych badań wskazywały na małą przydatność tej metody. W roku 1988 opublikowano wyniki retrospektywnej analizy, obejmującej grupę 3 184 chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego [1]. W badaniu tym odsetek odpowiedzi na chemioterapię wyniósł zaledwie 6,5 proc. Z kolei w opublikowanej w 1993 r. analizie obejmującej 26 badań klinicznych II fazy przeprowadzonych w latach 1987–1991 średni odsetek odpowiedzi na chemioterapię wynosił 8,7 proc. (przedział ufności 6,4–9,0 proc.) [2]. Pomimo tak niezadowolających wyników, badania nad rolą chemioterapii w raku gruczołu krokowego były kontynuowane. Objęto nimi przede wszystkim chorych z rozsianą postacią nowotworu, u których wyczerpano możliwość kontynuowania hormonoterapii. W badaniach klinicznych II fazy z użyciem nowych schematów odsetek odpowiedzi w paliatywnym leczeniu choroby zaawansowanej wzrósł do ok. 50 proc. W wielu przypadkach uzyskano również poprawę jakości życia. Podważyło to dotychczasową opinię o niemal całkowitej oporności raka gruczołu krokowego na chemioterapię. Mimo to w żadnym z dotychczas

przeprowadzonych badań z zastosowaniem pojedynczych cytostatyków lub schematów wielolekowych nie udało się udowodnić wpływu chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Dotychczas nie wprowadzono także powszechnie akceptowanego algorytmu postępowania uwzględniającego chemioterapię. Podejmowane są także próby wykorzystania chemioterapii w uzupełnieniu leczenia miejscowego u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. W niniejszej pracy podjęto próbę podsumowania roli chemioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego.

ROLA CHEMIOTERAPII W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Pierwszymi cytostatykami, które stosowano u chorych na zaawansowaną, oporną na leczenie hormonalne postać raka gruczołu krokowego były antracykliny. Przez wiele lat podawano dokсорubicynę w monoterapii w niskich tygodniowych dawkach, uzyskując odpowiedź u 0–33 proc. chorych [3, 4]. Podejmowane były również próby łączenia dokсорubicyny z cyklofosfamidem. Wartość takiego leczenia oceniono w randomizowanym badaniu *Southwest Oncology Group* (SWOG 8219), obejmującym 143 uprzednio nieleczonych chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego [5]. Chorzy ci otrzymywali wy-

Although endocrine therapy remains the main method of systemic treatment in prostate cancer, there is an increasing interest in the use of chemotherapy. For many years prostate cancer has been considered a chemoresistant tumour. However, the introduction of novel drugs and new combination regimens have resulted in a considerable progress in treatment outcomes. The most commonly used agent in prostate cancer is estramustine, a combination of estrogen with nitrogen mustard. Estramustine has been combined with antitubuline agents such as vinblastine, paclitaxel or docetaxel. Currently, one of the most common regimens is the combination of mitoxantrone and prednisone. In clinical trials chemotherapy has been typically used in patients progressing while being on endocrine therapy. In these patients, the response rate approached 50%. However, to date chemotherapy has not been demonstrated to increase survival in prostate cancer and the major benefit has been an improvement of quality of life. Currently, there are several ongoing phase III clinical trials comparing new versus standard regimens. Other clinical trials are investigating the role of chemotherapy as an adjunct to local modalities in poor-risk locally advanced prostate cancer. Enrollment of patients into properly designed clinical trials of new cytotoxic agents and combination regimens is warranted to better delineate the role of chemotherapy in the management of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, chemotherapy, adjuvant treatment, palliative treatment

łącznie hormonoterapię lub hormonoterapię w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem. Odsetek odpowiedzi w obu wymienionych grupach wynosił odpowiednio 48 i 63 proc. ($p=0,059$). Nie stwierdzono jednak różnic w czasie trwania odpowiedzi i w czasie całkowitego przeżycia. Dokсорubicynę próbowano również podawać z 5-fluorouracylem, mitomycyną C, winblastyną i ketokonazolem, we wszystkich przypadkach bez istotnych korzyści, natomiast przy względnie wysokiej toksyczności [6, 7].

Innym cytostatykiem, ocenianym u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego, była mitomycyna C. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy – EORTC 30893 [8] oraz badaniu Boela i wsp. [9] porównano u uprzednio nieleczonych chorych na rozsia- nego raka gruczołu krokowego skuteczność orchidektomii z udziałem lub bez udziału uzupełniającego leczenia mitomycyną C. W żadnym z wymienionych badań nie wykazano korzystnego wpływu tego cytostatyku na wyniki leczenia.

Punktem zwrotnym w chemioterapii raka gruczołu krokowego okazało się zastosowanie mitoksantronu, należącego podobnie jak antracykliny do grupy antybiotyków przeciwnowotworowych, ale charakteryzującego się mniejszą toksycznością. Korzyści ze stosowania mitoksantronu w połączeniu ze steroidami wykazano w kilku badaniach randomizowanych. W roku 1996 opublikowano wyniki badania kanadyjskiego, w którym 161 chorych na objawowego, opornego na hormonoterapię rozsia- nego raka gruczołu krokowego przydzielono losowo do leczenia prednizonem z dodatkiem lub bez dodatku mitoksantronu [10]. Odpowiedź uzyskano u 23 spośród 80 chorych (29 proc.) otrzymujących chemioterapię w porównaniu do 10 spośród 81 chorych (12 proc.) w grupie leczonej prednizonem ($p=0,01$) (tabela). U blisko 40 proc. chorych otrzymujących mitoksantron uzyska-

no także zmniejszenie dolegliwości bólowych, wyrażone mniejszym zużyciem leków przeciwbólowych. Późniejsza analiza potwierdziła także korzystny wpływ leczenia skojarzonego na poprawę jakości życia i czas trwania odpowiedzi (odpowiednio 43 i 18 tyg. u chorych leczonych z udziałem lub bez udziału mitoksantronu, $p<0,0001$) [11]. Nie udało się jednak udowodnić korzystnego wpływu skojarzonego leczenia na czas przeżycia. Nie stwierdzono także różnic mierzonych obniżeniem stężenia PSA w surowicy. W roku 1999 opublikowano wyniki kolejnego randomizowanego badania, które zostało przeprowadzone przez *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB – 9182) [12]. Objęło ono 242 chorych na hormonoopornego rozsia- nego raka gruczołu krokowego, którzy otrzymywali hydrokortyzon i mitoksantron lub wyłącznie hydrokortyzon. Także w tym badaniu czas trwania odpowiedzi oraz czas do progresji nowotworu były dłuższe u chorych leczonych chemicznie (tabela). Dodatkowo w grupie tej lepsze były także niektóre wskaźniki jakości życia (mniejszy ból). Czas przeżycia w obu grupach był jednak podobny (odpowiednio 12,3 i 12,6 mies. u chorych leczonych schematem złożonym i hydrokortyzonem). W 2002 r. opublikowano wyniki wielośrodkowego badania klinicznego III fazy, w którym porównano skuteczność połączenia mitoksantronu i prednizonu z monoterapią prednizonem u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego bez objawów klinicznych, u których doszło do progresji biochemicznej [13]. Obniżenie stężenia PSA w surowicy o ponad 50 proc. obserwowano znamienne częściej u chorych otrzymujących leczenie złożone (odpowiednio 48 proc. i 24 proc., $p=0,007$) (tabela). Średni czas do progresji klinicznej był również dłuższy u chorych leczonych chemicznie (odpowiednio 8,1 i 4,1 mies., $p=0,018$). Nie stwierdzono jednak różnic w czasie przeżycia.

Tab. Wybrane badania kliniczne III fazy u chorych na rozsialego, opornego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego

Autor, rok [poz. piśm.]	Leczenie	Liczba chorych	Odsetek odpowiedzi	p	Czas do progresji (mies.)	Czas przeżycia (mies.)
Tannock 1996 [10]	mitoksantron +prednizon	80	29 proc.	0,01	10,7	BD
	prednizon	81	12 proc.		4,5	BD
Berry 2002 [13]	mitoksantron +prednizon	60	48 proc.	0,007	8,1	23
	prednizon	60	24 proc.		4,1	19
Kantoff 1999 [12]	mitoksantron +HCT	119	19 proc.	0,412	3,7	12,3
	HCT	123	14 proc.		2,3	12,6
Iversen 1997 [15]	estramustyna	50	18 proc.	0,15	4,6	9,4
	placebo	57	7 proc.		5,0	6,1
Hudes 1999 [17]	estramustyna +winblastyna	95	25 proc.	0,0001	3,7	11,9
	winblastyna	98	3 proc.		2,2	9,2

BD – brak danych, HCT – hydrokortyzon

Kolejnym lekiem stosowanym w terapii zaawansowanego raka gruczołu krokowego jest estramustyna, stanowiąca połączenie estrogeenu z cytostatykiem – chlormetyną. Preparat ten stosowany w monoterapii pozwala uzyskać ok. 20 proc. odpowiedzi [14]. Skuteczność estramustyny w porównaniu z *placebo* oceniono w wieloośrodkowym badaniu *Danish Prostatic Cancer Group* (DAPROCA-9002), obejmującym 131 chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego po orchidektomii [15]. Odpowiedź uzyskano odpowiednio u 18 i 7 proc. chorych ($p=0,15$), przy większej toksyczności w grupie chorych otrzymujących estramustynę (tabela). Średni czas do progresji i całkowity czas przeżycia nie różniły się istotnie w obu grupach. Ponieważ stwierdzono, że mechanizm działania estramustyny opiera się na hamowaniu funkcji mikrocewek poprzez tworzenie wiązań z tubuliną [16], podjęto próby podawania tego preparatu w skojarzeniu z innymi cytostatykami działającymi na wrzeciono mitotyczne, takimi jak alkaloidy barwinka różowatego czy taksoidy. W roku 1999 opublikowa-

no wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego III fazy przeprowadzonego przez *Hosier Oncology Group* i *Fox Chase Network*, w którym porównano skuteczność połączenia estramustyny z winblastyną oraz monoterapii winblastyną [17]. Do badania zakwalifikowano 201 chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego z progresją po leczeniu hormonalnym. Schemat złożony okazał się korzystniejszy w odniesieniu do progresji (mediana odpowiednio 3,7 i 2,2 mies.; $p<0,001$) oraz odpowiedzi na leczenie ocenianej jako ponadpięćdziesięcioprocentowe obniżenie stężenia PSA w surowicy, utrzymujące się przez co najmniej 3 mies. (odpowiednio 25,2 i 3,2 proc.; $p<0,0001$) (tabela). W tej grupie chorych stwierdzono również tendencję do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (odpowiednio 11,9 i 9,2 mies.; $p=0,08$). Estramustynę kojarzono także z winorelbiną. W badaniach klinicznych I i II fazy uzyskiwane odpowiedzi (mierzone obniżeniem stężenia PSA w surowicy) zawarte były w granicach 38–55 proc. [18].

Sporo uwagi poświęcono połączeniom estramustyny z taksoidami. Badania kliniczne II fazy wskazują, że schematy te należą do najbardziej aktywnych w leczeniu opornego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego [19]. Już pierwsze próby kojarzenia estramustyny z paklitaksem pozwoliły uzyskać obniżenie stężenia PSA u ok. 50 proc. chorych [20]. W randomizowanym badaniu klinicznym II fazy, obejmującym 166 chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego porównano skuteczność paklitakselu z dodatkiem lub bez dodatku estramustyny [21]. Obniżenie stężenia PSA w surowicy uzyskano odpowiednio u 48 i 25 proc. chorych, a roczne przeżycia bez cech progresji – u 29 i 8 proc. ($p=0,08$). W innym badaniu klinicznym II fazy zastosowano schemat zawierający estramustynę, paklitaksel i comiesięczne iniekcje karboplatyny [22]. Obniżenie stężenia PSA w surowicy o co najmniej 50 proc. uzyskano u 67 proc. badanych, przy dobrej tolerancji leczenia. U 2 spośród 33 chorych z mierzalnymi zmianami uzyskano całkowitą odpo-

wiedź kliniczną. Średni czas przeżycia dla całej grupy wyniósł blisko 20 mies. Z kolei połączenie podawanych doustnie estramustyny i etopozydu z dożylnym paklitaksellem pozwoliło uzyskać odpowiedź u 65 proc. chorych [23].

Obiecujące wyniki uzyskano również w pierwszych badaniach oceniających schemat chemioterapii zawierający estramustynę z docetaksellem. Jego skuteczność, oceniana na podstawie obniżenia stężenia PSA w surowicy, zawarta była pomiędzy 45 i 82 proc., a zmniejszenie bólu uzyskano u ponad 50 proc. chorych [24, 25]. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy przeprowadzonym przez *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB 9780) połączenie docetakselu z doustną estramustyną oraz niskimi dawkami hydrokortyzonu pozwoliło uzyskać co najmniej dwukrotnie obniżenie stężenia PSA w surowicy u 68 proc. chorych [25]. Średni czas do progresji wyniósł 8 mies. Powyższe wyniki skłoniły *Southwest Oncology Group* do rozpoczęcia badania klinicznego III fazy obejmującego 620 chorych, którego celem jest porównanie skuteczności schematów: docetakselu z estramustyną oraz mitoksantronu z prednizonem.

Wśród cytostatyków poddanych badaniom klinicznym u chorych na raka gruczołu krokowego znalazły się także pochodne kamptotecyny: irinotekan i topotekan, antymetabolity: 5-fluorouracyl, gemcytabina i metotreksat oraz pochodne platyny: cisplatyna i karboplatyna. Do tej pory nie udało się jednak udowodnić ich skuteczności w monoterapii. Niewielka była również skuteczność podawanego dożylnie cyklofosfamid – odpowiedź uzyskiwano u 2–10 proc. chorych [2]. Bardziej skuteczna wydaje się doustna postać tego leku – przy jej zastosowaniu u ok. 60 proc. chorych uzyskiwano znaczną poprawę objawową, a u 30 proc. obniżenie poziomu PSA w surowicy [19].

ROLA CHEMIOTERAPII W SKOJARZENIU Z MIEJSCOWYMI METODAMI LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Chemioterapię próbuje się wykorzystywać nie tylko w rozsiaanej hormonoopornej postaci raka gruczołu krokowego. Zainteresowanie budzi również rola tej metody u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, o niekorzystnych czynnikach rokowniczych (stężenie PSA w surowicy >20 ng/ml oraz wskaźnik Gleasona powyżej 7) [26]. W latach 1978–1985 w ramach *National Prostate Cancer Project* przeprowadzone zostały 2 badania, w których chemioterapię stosowano w uzupełnieniu zabiegu chirurgicznego (protokół 900) lub radioterapii (protokół 1000). Do badań tych zakwalifikowano odpowiednio 184 oraz 253 chorych, którzy otrzymywali w leczeniu uzupełniającym cyklofosfamid, estramustynę albo zostali poddani wyłącznie kontroli. Po ponaddziesięcioletniej obserwacji okazało się, że największe korzyści z leczenia odnieśli chorzy, którzy po radykalnej radioterapii otrzymali leczenie estramustyną. Było to szczególnie widoczne u chorych z rozległym zajęciem węzłów chłonnych. W grupie tej średni czas do progresji wyniósł 43,5 mies., w porównaniu do 13,5 mies. w grupie poddanej obserwacji [27]. Wyniki te zachęciły do dalszych poszukiwań optymalnej taktyki stosowania chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Obecnie w trakcie realizacji są 2 badania III fazy. Pierwsze z nich, mające objąć 1 360 chorych (SWOG 9921), ma na celu porównanie skuteczności uzupełniającej hormonoterapii skojarzonej z mitoksantronem oraz prednizonem z wyłączną hormonoterapią u chorych po zabiegu chirurgicznym obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu. Drugie badanie, prowadzone przez *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 99-02) ma ocenić w grupie

1 440 chorych skuteczność radioterapii skojarzonej z blokadą androgenową, stosowaną z udziałem lub bez udziału chemioterapii (paklitaksel, estramustyna i etopozyd).

Podjęmowane są również próby stosowania chemioterapii w leczeniu indukcyjnym. Postępowanie to wiąże się jednak z pewnymi trudnościami związanymi chociażby z brakiem możliwości dokładnej oceny czynników rokowniczych. W nielicznych dotychczas przeprowadzonych badaniach podawano, np. ketokonazol z doksorubicyną, winblastynę z estramustyną w połączeniu z hormonoterapią [28] lub docetaksel w monoterapii [29, 30]. Wyniki tych badań wskazują na ograniczoną skuteczność tej formy chemioterapii.

PODSUMOWANIE

Rola chemioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego pozostaje nadal niejasna. Dotychczas u chorych z progresją choroby po leczeniu hormonalnym nie udało się udowodnić wpływu chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia. Pewne nadzieje budzi stosowanie nowych leków, np. taksoidów, które zwłaszcza w połączeniu z estramustyną pozwalają uzyskać względnie wysokie odsetki odpowiedzi. Wartość tych schematów wymaga jednak potwierdzenia w dużych randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Z nadzieją oczekiwane są również wyniki wieloośrodkowych badań, oceniających zastosowanie chemioterapii uzupełniającej u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Eisenberger MA, Abrams JS. *Chemotherapy for prostatic carcinoma*. *Semin Urol* 1988; 6: 303-10.
2. Yagoda A, Petrylak D. *Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer*. *Cancer* 1993; 71 (Supl 3): 1098-109.
3. Torti FM, Aston D, Lum BL, Kohler M, Williams R, Spaulding JT, Shortliffe L,

- Freiha FS. *Weekly doxorubicin in endocrine-refractory carcinoma of the prostate*. J Clin Oncol 1983; 1: 477-82.
4. Scher H, Yagoda A, Watson RC, Serber M, Whitmore W. *Phase II trial of doxorubicin in bidimensionally measurable prostatic adenocarcinoma*. J Urol 1984; 131: 1099-102.
 5. Osborne CK, Blumenstein B, Crawford ED, Coltman CA Jr, Smith AY, Lambuth BW, Chapman RA. *Combined versus sequential chemo-endocrine therapy in advanced prostate cancer: final results of randomized Southwest Oncology Group study*. J Clin Oncol 1990; 8: 1675-82.
 6. Blumenstein B, Crawford ED, Saiers JH, Stephens RL, Rivkin SE, Coltman CA Jr. *Doxorubicin, mitomycin C and 5-fluorouracil in the treatment of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate: a Southwest Oncology Group study*. J Urol 1993; 150: 411-3.
 7. Laurie JA, Hahn RG, Therneau TM, et al. *Chemotherapy for hormonally refractory advanced prostate carcinoma. A comparison of combined versus sequential treatment with mitomycin C, doxorubicin, and 5-fluorouracil*. Cancer 1992; 15: 1440-4.
 8. Fossa SD, Carrant D, Aaronson NK, et al. *Quality of life of patients with newly diagnosed poor prognosis M1 prostate cancer undergoing orchiectomy without or with mitomycin C. Results from the EORTC Phase-III trial 30893*. Eur Urol 2000; 37: 541-51.
 9. Boel K, Van Poppel H, Goethuys H, et al. *Mitomycin C for metastatic prostate cancer: final analysis of a randomized trial*. Anticancer Res 1999; 19: 2157-61.
 10. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. *Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points*. J Clin Oncol 1996; 14: 1756-64.
 11. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. *Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone*. J Clin Oncol 1999; 17: 1654-63.
 12. 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 1999; 17: 2506-13.
 13. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. *Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer*. J Urol 2002; 168: 2439-43.
 14. Benson R, Hartley-Asp B. *Mechanisms of action and clinical uses of estramustine*. Cancer Invest 1990; 8: 375-80.
 15. 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 1997; 157: 929-34.
 16. Dahllof B, Billstrom A, Cabral F, Hartley-Asp B. *Estramustine depolymerizes microtubules by binding to tubulin*. Cancer Res 1993; 53: 4573-81.
 17. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. *Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial*. J Clin Oncol 1999; 17: 3160-6.
 18. Carles J, Domenech M, Gelabert-Mas A, et al. *Phase II study of estramustine and vinorelbine in hormone-refractory prostate carcinoma patients*. Acta Oncol 1998; 37: 187-91.
 19. Oh WK, Kantoff PW. *Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects*. J Urol 1998; 160: 1220-9.
 20. 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 1997; 15: 3156-63.
 21. Berry W, Gregurich M, Dakhil S. *Phase II randomized trial of weekly paclitaxel (Taxol) with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic, hormone-refractory, metastatic carcinoma of the prostate (HRMCP)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 20: 175a.
 22. Kelly WK, Curley T, Slovin S, et al. *Paclitaxel, estramustine phosphate, and carboplatin in patients with advanced prostate cancer*. J Clin Oncol 2001; 19: 44-53.
 23. Smith DC, Esper P, Strawderman M, Redman B, Pienta KJ. *Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer*. J Clin Oncol 1999; 17: 1664-71.
 24. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. *Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer*. J Clin Oncol 1999; 17: 958-67.
 25. 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 CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B*. J Clin Oncol 2001; 19: 2509-16.
 26. Zelefsky MJ, Kelly WK, Scher HI, et al. *Results of a phase II study using estramustine phosphate and vinblastine in combination with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer*. J Clin Oncol 2000; 18: 1936-41.
 27. Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP, Bartolucci A. *Adjuvant therapy for clinical localized prostate cancer treated with surgery or irradiation*. Eur Urol 1996; 29: 425-33.
 28. Pettaway CA, Pisters LL, Troncoso P, Slaton J, Finn L, Kamoi K, Logothetis CJ. *Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results*. J Clin Oncol 2000; 18: 1050-7.
 29. Dreicer R, Klein EA. *Preliminary observations of single-agent docetaxel as neoadjuvant therapy for locally advanced prostate cancer*. Semin Oncol 2001; 28 (Supl 15): 45-8
 30. Oh WK, George DJ, Kaufman DS, Moss K, Smith MR, Richie JP, Kantoff PW. *Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: a preliminary report*. Semin Oncol 2000; 28 (Supl 15): 40-4.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Katarzyna Sosirńska-Mielcarek**
 Klinika Onkologii i Radioterapii
 Akademia Medyczna
 ul. Dębinki 7
 80-211 Gdańsk
 tel./faks 0 (prefiks) 58 349 22 70
 e-mail: ksosna@amg.gda.pl