

## Rak prostate

*Prostatic Carcinoma***Josip Pasini**

Klinika za urologiju KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Karcinom prostate učestala je bolest i jedan od vodećih uzroka smrti u muškaraca. U ovome preglednom radu prikazuje se učestalost bolesti, način njezina otkrivanja te terapijske mogućnosti u lokaliziranom i uznapredovalom stadiju bolesti, s posebnim osvrtom na hormonsku terapiju.

**Ključne riječi:** karcinom prostate, učestalost, otkrivanje, liječenje, postupci

**Summary** Prostatic carcinoma is a common disease and one of the leading causes of death in men. The incidence of the disease, diagnostic methods and therapeutic options, both in localised disease and in its advanced stages, are presented in this review, with a special consideration given to hormone treatment.

**Key words:** prostatic carcinoma, incidence, diagnostic methods, therapeutic options

Karcinom prostate jedan je od glavnih medicinskih problema u muškoj populaciji. U Europskoj se zajednici svake godine otkrije oko 85 tisuća novih bolesnika. Devet posto smrti od karcinoma odnosi se na karcinom prostate. Hereditarna sklonost nastanku karcinoma prostate očita je pa se u tih bolesnika probir (screening) mora obavljati ranije i učestalije.

U trenutku postavljanja dijagnoze čak polovica bolesnika ima uznapredovalu bolest, koja više nije izlječiva. Prirodni tijek bolesti relativno je spor i mnogi bolesnici umiru s tim karcinomom, a ne od njega (1, 2, 3).

Starenjem populacije i prevencijom kardiovaskularnih bolesti to se ipak mijenja. Zbog komplikacija uzrokovanih bolešću hospitalizacije su brojne, pa tako i troškovi koji opterećuju zdravstvene fondove (1). Rano otkrivanje, tzv. screening ukupne populacije, koji se provodi u nekim zemljama, tek sada pokazuje naznake uspješnosti. Ta i mnoga druga pitanja u svezi s dijagnosticanjem i terapijom lokaliziranoga i uznapredovalog karcinoma ostaju predmetom rasprava i brojnih istraživanja s često oprečnim rezultatima. U ovom izlaganju bit će govora upravo o nekim od tih dvojba, a pokušat će se dati neki odgovori uz pomoć analize literaturnih podataka (1).

TNM klasifikacija, uvedena 1997. g., posebnu pozornost obraća na stadije lokalizirana, dakle potencijalno izlječiva tumora (tablica 1). Rizični činitelji za nastanak karcinoma nisu dobro utvrđeni. Zna se da postoji nasljedna sklonost. Ako je jedan od srodnika

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma prostate

TNM klasifikacija	
<b>Tumor</b>	
TX	Tumor nije moguće odrediti
T0	Nema dokaza za tumorsku bolest
Tis	Karcinom <i>in situ</i>
T1a	Uzgredan nalaz, tumor ≤ 5%
T1b	Uzgredan nalaz, tumor > 5%
T1c	Utvrđen biopsijom (PSA screening)
T2a	Tumor se palpira ili vidi na TRUS; jedan lobus
T2b	Tumor se palpira ili vidi na TRUS; oba lobusa
T3a	Proširenost izvan kapsule
T3b	Zahvaćene vesiculae seminales
T4	Zahvaćen vrat mokraćnog mjehura, vanjskog sfinktera, rektuma, musculus levator, zid zdjelice;
<b>Limfni čvorovi</b>	
NX	Limfne čvorove nije moguće odrediti
N0	Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
N1	Metastaza(e) u regionalni(e) limfni(e) čvor(ove)
<b>Metastaze</b>	
MX	Udaljene metastaze nije moguće odrediti
M0	Nema udaljenih metastaza
M1b	Zahvaćene kosti
M1c	Zahvaćeno bilo koje drugo udaljeno mjesto

TRUS = *transrektalni ultrazvuk*

imao karcinom prostate, rizik se udvostručuje, a ako je više od jednoga bliskog srodnika oboljelo, rizik od pojave karcinoma je 5-11 puta veći. Različitosti u incidenciji karcinoma među zemljama mogu biti posljedica mnogih činitelja, još nedostavno jasno utvrđenih (1).

Pitanje je također je li moguće spriječiti nastanak karcinoma, primjerice promjenom načina prehrane (4, 5).

## *Dijagnostika karcinoma prostate*

Dijagnoza se postavlja histološki, biopsijom vođenom ultrazvukom ili citološki, punkcijom. Potonja nam daje uvid ne samo u stadij nego i u stupanj bolesti (6).

Digitorektalni pregled i dalje je jedna od osnovnih pretraga. Sumnja na postojanje karcinoma postavljena pri digitorektalnom pregledu potvrđuje se u 15-40% bolesnika. Revolucionarnu promjenu u dijagnostici i terapiji karcinoma prostate donio je "antigen specifičan za prostatu", PSA (engl. prostate-specific antigen) organ-specifični marker te odnos između slobodna i vezana PSA. Pouzdanost tih parametara u otkrivanju karcinoma prostate veća je od pouzdanosti digitorektalnog pregleda (7).

Pozitivna prediktivna vrijednost PSA otprilike je 25-30% za vrijednosti od 4 do 10 ng/ml, a čak do 80% ako je vrijednost veća od 10 ng/ml. U mladoj populaciji u nekih 13% bolesnika karcinom prostate će se otkriti ako je PSA 3-4 ng/ml (1, 8-10).

PSA međutim može biti povišen i kod drugih patoloških stanja prostate pa se rabe razne modifikacije određivanja PSA. Transrektalni ultrazvuk (s doplerskom analizom ili bez nje) može postaviti sumnju na neoplazmu, no nije pouzdana pretraga zbog toga što je većina tumora izohogena, a mnoge druge promjene mogu promijeniti ehostrukturu prostate. Najveća je vrijednost ultrazvuka pri biopsiji prostate (11).

Ako se rabe sva tri načina otkrivanja, povećava se pozitivna prediktivna vrijednost, no istodobno se povećavaju i troškovi. Standardna i općeprihvaćena dijagnostička metoda jest transrektalna biopsija. Pouzdanost te pretrage povećava se s brojem biopsija, tako da se preporučuje učiniti uobičajenih 6 biopsija i dodatne 4 biopsije ili suspektnih mjesta ili posterolateralnih dijelova prostate. Poseban je problem negativna biopsija uz povišen PSA (12, 13).

Određivanje stadija bolesti nije jednostavno. Digitorektalni pregled slab je pretkazivač trenutačnoga stadija, tako da se rabi kombinacija PSA, transrektalnoga ultrazvuka, kompjutorizirane tomografije, magnetske rezonancije, a u posljednje vrijeme transrektalne magnetske rezonancije. Pri planiranju iradijacijske terapije od najveće je koristi kompjutorizirana tomografija.

Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova znak je uznapredovale bolesti. Postoje brojni algoritmi kojima se može predvidjeti zahvaćanje limfnih čvorova (14).

"Zlatni standard" ipak ostaje otvorena ili laparoskopska zdjelčna limfadenektomija prije ili za vrijeme kirurškoga zahvata (15).

Specifičnost pozitivne kompjutorizirane tomografije visoka je, no ta nam pretraga ne može potvrditi dijagnozu kada su čvorovi maleni a zahvaćeni tumorom. Zahvaćenost (aksijalnoga) skeleta najbolje se uočava na scintigrafiji kostiju, dok se širenje bolesti u druge organe može uočiti ultrazvukom, rendgenskim pretragama ili magnetskom rezonancijom. PSA veći od 100 ng/ml gotovo je siguran pretkazivač proširene bolesti. S druge strane, PSA manji od 10 ng/ml znak je da nema udaljenih koštanih metastaza.

## *Terapija karcinoma prostate*

### **„Odgodena terapija“ ili „pažljivo praćenje“**

Karcinom prostate ima nepredvidiv tijek. U nekih je bolesnika to neinvazivna, incidentalna bolest, koja neće napredovati, a u drugih je agresivna bolest što brzo napreduje. Tijek ovisi o mnogim činiteljima, ponajprije o diferencijaciji karcinoma (16).

I kurativna i palijativna terapija imaju znatnih nuspojava, svoj pobol i smrtnost, a vezane su uz velike troškove (17, 18).

Oblik terapije, tzv. "pažljivo praćenje", može, se ponuditi, primjerice, mlađim bolesnicima u kojih je bolest lokalna, tumor dobro diferenciran, a vrijednosti PSA ne rastu, zatim bolesnicima s uznapredovalom bolešću, ali bez simptoma, i kratkim očekivanim trajanjem života, ili pak onima koji ne prihvaćaju moguće nuspojave liječenja. Mnoge publikacije bave se tim problemom, koji ostaje predmetom rasprava i dugoročnih ispitivanja. Većina se autora ipak slaže da u svih bolesnika valja biti aktivan, to više što se razvijaju metode koje smanjuju broj komplikacija i nuspojava liječenja (19).

## *Radikalna prostatektomija*

Kurativna terapija s niskim pobolom i smrtnošću jest radikalna prostatektomija, retropubična, perinejska ili laparoskopska (20-22).

Indicirana je u bolesnika u kojih je očekivano trajanje života iznad 10 godina, i to kod stadija T1a uz visok stupanj bolesti, stadija T1b, T2 te T1c, u nekih bolesnika stadija T3 (Gleasonov zbroj manji od 8, ograničeno širenje tumora izvan kapsule i nizak PSA - ispod 20). Ne preporučuje se u bolesnika čije je očekivano trajanje života manje od 10 godina i u onih s bolešću stadija T1a uz ograničeno trajanje života i s Gleasonovim zbrojem 7 ili manje. Perioperacijske i postoperacijske komplikacije uključuju krvarenje, ozljedu rektuma, duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, stvaranje limfokele i urinarnih fistula, razvitak stresne inkontinencije, impotencije, opstrukcije vrata mjehura ili strikture uretre. U mnogih bolesnika, međutim, radikalna prostatektomija nije izlječenje, što se uočava na patohistološkom preparatu (pozitivni rubovi ili zahvaćanje kapsule ili vezikula). U

mnogih, pak, nakon nekoliko godina PSA poraste, što je znak povrata odnosno napredovanja bolesti. Kako postupati s tim bolesnicima poseban je problem, o kojem pišu brojni autori (23, 24).

Iz članka je vidljivo da ujednačen stav ne postoji, nego se terapija mora "individualizirati". Kako bi se smanjila incidencija pozitivnih rubova, u nekih se bolesnika prije operacijskog liječenja daju antiandrogeni (25).

## Radikalno zračenje

Radikalno zračenje, prema nekim autorima, polučuje konačne rezultate slične onima radikalne prostatektomije. Kako nema randomiziranih studija, teško je procijeniti koja je metoda liječenja bolja i koja ima manje komplikacija. Situacija je to složenija što su uključeni mnogi činitelji: od stupnja bolesti, starosti bolesnika, drugih bolesnih stanja, razine PSA prije i nakon zračenja, hormonske terapije prije i za vrijeme zračenja te nakon nje. U istraživanju EORTC-a 22863 bolji rezultati liječenja postignuti su kombiniranom terapijom.

Posebno mjesto ima trodimenzionalno usklađeno zračenje kojim se mogu dati više ciljane doze nego konvencionalnom radioterapijom, zatim intersticijska brahiterapija ili pak kombinacija izvanjske terapije i brahiterapije (26, 27).

Postoperacijskim zračenjem u bolesnika u kojih je učinjena radikalna prostatektomija a koji njome nisu izliječeni (npr. pozitivni rubovi) odgodilo se povišenje PSA, ali se nije utjecalo na konačno preživljenje (28, 29).

## Hormonska terapija

Hormonska terapija (čiji je cilj smanjiti razinu testosterona bilo u serumu bilo u prostati) obuhvaća kiruršku kastraciju, estrogene, LHRH analoge i antiandrogene (30).

Indicirana je u bolesnika sa stadijem bolesti T1b-T2, u kojih nije moguće radikalno liječenje, a imaju simptome, u bolesnika s bolešću stadija T3 i T4 koji imaju simptome, a standardno je liječenje u N+ i M+ bolesnika.

Kirurška ili medikalna androgena deprivacija u većine bolesnika zaustavlja bolest 12-33 mjeseca. Preživljenje bolesnika s koštanim metastazama jest 23-37 mjeseci. Naime, s vremenom dolazi do razvitka hormonski neovisnoga karcinoma (još nepotpuno poznata mehanizma), no smatra se kako s vremenom postaju dominantne tumorske stanice koje nemaju androgene receptore (ili su oni mutirani). Odatle se i razvio pojam intermitentne androgene blokade. Tom se metodom ne nastoji samo produžiti život nego i poboljšati njegova kvaliteta (1, 31).

Kirurška je kastracija "zlatni standard" s kojim se uspoređuju drugi oblici liječenja. Kastracija ima nuspojave, djelotvorna je u otprilike 80% bolesnika, a djelotvornost traje oko 2,5 godine. No mora se znati da neki bolesnici ne pristaju na taj zahvat, što treba poštovati.

Estrogeni su se prvi upotrebljavali, a sada se ponovno pojavljuje zanimanje za njih, posebice kod pokušaja

liječenja uznapredovala karcinoma rezistentnog na androgene. Glavna im je zamjerka niz nuspojava, osobito na kardiovaskularni sustav (postoje pokušaji sprječavanja tih nuspojava acetilsalicilnom kiselinom). Prednost toga liječenja jest što se može prekinuti i što se ne razvija osteoporoza. LHRH analogi (leuprolid, goserelin, buserelin) jednako su učinkoviti kao estrogene, no nemaju rizike kardiovaskularnih komplikacija. U početku terapije međutim oni podižu razinu testosterona (tzv. "flare" fenomen) pa je potrebno prije njihove primjene i tijekom prvih nekoliko tjedana dodati antiandrogene. Novi lijekovi koji ne izazivaju "flare" fenomen jesu LHRH antagonisti. Oni djeluju na LHRH receptor i zaustavljaju lučenje gonadotropina. Prospektivna randomizirana ispitivanja koja uspoređuju monoterapiju (orhiektomiju ili estrogene prema LHRH analogima) ne pokazuju razlike u učinku na napredovanje bolesti ili preživljenje bolesnika.

Gestageni kao prva terapija manje su učinkoviti od estrogena ili kastracije. Estramustin-fosfat (Estracyl, PLIVA) je estrogen, ali i citostatik. Njime se liječi hormonski neovisan karcinom prostate i, prema većini ispitivanja, u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima (npr. vinblastinom). Ketokonazol, antimikotik, u većim dozama interferira sa sintezom androgena. Ima, međutim, teških nuspojava. Mora se kombinirati sa steroidima jer, kao i aminoglutetimid (Mamomit, PLIVA), koči sintezu steroida u nadbubrežnim žlijezdama.

Glavne nuspojave kastracije (kirurške ili medikalne) jesu erektilna disfunkcija, napadaji vrućine, smanjenje libida, osteoporoza. Mnogi bolesnici stoga i odbijaju taj oblik liječenja.

Supresija androgene stimulacije osnova je liječenja metastatskoga ili uznapredovaloga karcinoma prostate. Ona se može postići kastracijom ili inhibicijom djelovanja androgena na staničnoj razini upotrebom antiandrogena. Ta se dva oblika liječenja mogu i kombinirati da bi se postiglo stanje znano kao totalna androgena blokada (TAB). Antiandrogeni se dijele u dvije skupine - kao steroidni antiandrogeni (ciproteron-acetat ili medroksiprogesteron-acetat) ili nesteroidni antiandrogeni - flutamid, (Prostadril, PLIVA), nilutamid i bikalutamid. Osnovna razlika u djelovanju jest u tome što steroidni antiandrogeni snižuju razinu testosterona (što znači i nuspojave), dok je nesteroidni antiandrogeni čak i povećavaju, što bi moglo negativno utjecati na bolest. Stoga se nesteroidni antiandrogeni rijetko daju izvan TAB koncepcije, iako to nije znanstveno objašnjeno.

Nesteroidni antiandrogeni:

flutamid: 250 mg 3 X na dan

nilutamid: 150-300 mg/dan

bikalutamid: 150 mg/dan

Monoterapija antiandrogenima učinkovita je kod uznapredovaloga karcinoma prostate, a može se primijeniti u određenih bolesnika (npr. mlađi bolesnici s početnom metastatskom bolešću uz PSA<100 ng/ml) koji žele sačuvati kvalitetu života i seksualnu funkciju.

Flutamid je prvi nesteroidni antiandrogen koji se pojavio na tržištu prije dvadesetak godina. Tada su neka ispitivanja pokazala da je jednako djelotvoran kao monoterapija u usporedbi s estrogenima i estramustin-fosfatom te da je seksualna funkcija očuvana u oko 80% bolesnika. U nekim je pokusima faze III. uspoređivan flutamid s orhiektomijom ili TAB-om. Nisu nađene znakovite razlike u preživljenju bolesnika (1, 32-35).

Najvažnije nuspojave flutamida jesu zatajenje jetre, ginekomastija i proljev.

Nilutamid i bikalutamid imaju sličan učinak i nuspojave. Prednost im je dulji poluživot te se propisuju jedanput na dan. Na našem tržištu ih nema.

Ciproteron-acetat djelotvoran je lijek kao monoterapija uznapredovaloga karcinoma prostate, no nema veće razlike u preživljenju bolesnika liječenih nesteroidnim ili steroidnim antiandrogenima. Osnovna mu je zamjerka učestalost trombotičkih-tromboemboličkih poremećaja (1).

Brojni su radovi koji ispituju TAB. Procjenjujući randomizirane, jasno definirane pokuse na više od 100 bolesnika u svakoj skupini, samo u tri su rezultati TAB-a bili bolji u odnosu na kastraciju.

Nakon otprilike 2 godine većina bolesnika postaje neovisna o androgenu, tj. bolest opet napreduje. Kad se to dogodi, liječenje "druge linije" pokazuje kraći klinički i biokemijski odgovor u otprilike 20-40% bolesnika, a srednja vrijednost preživljenja u tih je bolesnika otprilike godina dana. Važno je da u nekih bolesnika ukidanje antiandrogena doprinosi poboljšanju stanja (tzv. "androgen withdrawal" fenomen), podloga čega nije sasvim razjašnjena (36, 37).

## *Neoadjuvantna hormonska terapija (prije radikalne kirurške ili iradijacijske terapije)*

U neoadjuvantnoj terapiji hormonskim se manipulacijama nastoji smanjiti volumen tumora i učestalost pozitivnih kirurških rubova pri radikalnoj prostatektomiji i time

povećati radikalnost zahvata. Primjenom izvanjske radioterapije moguće je smanjenjem volumena prostate smanjiti nuspojave zračenja. Neoadjuvantna terapija pretvara stanice koje su u diobi u stanice koje miruju te time povećava učinak iradijacijske apoptoze. Uz to se istodobno tretiraju mikrometastaze. Neoadjuvantna terapija može indirektno pokazati koji bolesnici na nju odgovaraju i u kojih se može provesti hormonsko liječenje nakon kirurškoga zahvata ili zračenja.

Brojna ispitivanja, međutim, pokazuju da je kirurški zahvat teži nakon neoadjuvantne terapije, no da gubitak krvi nije veći i da zahvat ne traje duže. Konačni rezultati su kontroverzni. Neki pokazuju da do porasta PSA dolazi kasnije nego u bolesnika koji nisu bili podvrgnuti terapiji, ali da ta terapija ne utječe na konačno preživljenje bolesnika.

## *Hormonski neovisan karcinom prostate*

Usprkos brojnim istraživanjima, nije točno razjašnjen način nastanka hormonske neovisnosti. Kod tih je tumora nađena visoka razina bcl-2 (koji ima antiapoptozni učinak očuvanjem integriteta mikrotubula). Jaka ekspresija p53 pretkazivač je agresivna ponašanja tumora.

Hormonski neovisan tumor znači da se razvija usprkos kastracijskoj razini testosterona. Stoga u bolesnika valja najprije izmjeriti razinu testosterona, jer se ona ne postiže u svih bolesnika uobičajenim lijekovima.

Bikalutamid je lijek koji pokazuje veću učinkovitost u višim dozama, tako da poneki bolesnici mogu imati koristi od povišenja doze. Lijekovi koji koče stvaranje steroida u nadbubrežnim žlijezdama također mogu biti učinkoviti. U mnogim se pokusima kombiniraju: mitotakson i steroidi, estramustin i vinblastin, estramustin i paklitaksel, estramustin i docetaksel, ciklofosamid i etopozid i mnogi drugi. To je područje zanimanja onkologa (37-40).

Urolog u tih bolesnika rješava urološke komplikacije, koje su ne samo česte nego zahtijevaju i znatnu financijsku potporu (opstrukcije uretera, krvarenja) (41).

## *Literatura*

1. AUS G, ABOU CC, PACIK D, SCHMID HP, VanPOPPEL H, WOLFF JM. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology. 2001 Special edition.
2. JENSEN OM, ESTEVE J, MOLLER H, RENHARD H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26:1167-256.
3. WALSH PC. Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. J Urol 1998;660-3.
4. ZLOTTA AR, EKANE S, SCHULMANN CC. Can we prevent prostatic cancer: role of nutrition? Rev Med Brux 2001; 22:87-92.
5. s. Semin Urol Oncol 2000; 18:245-53.

6. HOEDEMAEKER RF, VIS AN, Van Der KWAST TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000 1: 51:423-9.
7. BANGMA CH, VERHAGEN PC. Blood and serum substances for markers of prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000 1; 51:430-5.
8. MOROTE J, ENCABO G, de TORRES IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localised prostate cancer. *Urol Urol* 2000;38:225-9.
9. PARTIN AW, OESTERLING JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol* 1994; 152:1358-68.
10. MOROTEJ, ENCABO G, LOPEZ MA, et al. The free-to-total serum prostatic specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. *Brit J Urol* 1999;83:1003-6.
11. HODGE KK, McNEAL JE, TERRIS MK, STAMEY TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-5.
12. DJAVAN B, ZLOTTA AR, EKANE S, et al. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. *Eur Urol* 2000;38:218-24.
13. RAVERY V, BILLEBAUD T, TOUBLANE M, Et al. Diagnostic value of the systematic TRUS-guided prostate biopsies. *Eur Urol* 1999;35:298-303.
14. NARAJAN F, FOURNIER G, GAJENDRAN V. Et al. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology* 1994;44:519-24.
15. PARRA RO, BOULLIER JA, RAUSCHER JA, CUMMINGS JM. The value of laparoscopic lymphadenectomy in conjunction with radical perineal or retropubic prostatectomy. *J Urol* 1994; 151:1599-602.
16. AKDAS A, TARCAN T, TUERKERI I, et al. The impact of prostate-specific antigen, its density and the Gleason score in the prediction of extracapsular disease in prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997; 3l:311-6.
17. STEINER MS, MORTON RA, WALSH PC: Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. *J Urol* 1991; 145:512-515.
18. FOWLER FJr. BARRY MJ, LU-YAO G, et al. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from Medicare survey. *Urology* 1995; 45: 1007-1015.
19. AUS G, HUGOSSON J, NORTEN L. Long term survival and mortality in prostate cancer treated with non curative intent. *J Urol* 1995;154:460-4.
20. RICHIE JP. Localized prostate cancer: overview of surgical management. *Urology* 1997;49(3A Suppl): 35-7.
21. FRAZIER HA, ROBERTSON JE, PAULSON DF. Radical prostatectomy: The pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol* 1992;147:888-90.
22. KAHN SA, TEWARI A, NARAJAN P. Radical perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. A clinical comparison. *J Urol* 1998;159:61.
23. WIEDER JA, SOLOWAY MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998;160:299-315.
24. WECKERMANN D, WAWROSCHEK F, HAMM M, et al. Biochemical course after radical retropubic prostatectomy: preliminary results. *Eur Urol* 2001; 39:418-24.
25. GOLDENBERG SI, et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1996;873-7.
26. SPEIGHT JL, ROACH M 3rd. Imaging and radiotherapy of the prostate. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:159-77.
27. CROOK J, LUKKA H, KLOTZ L, BESTIC N, JOHNSTON M. Systemic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localised cancer. *CMAJ* 2001; 164:975-81.
28. VANUYTSEL L, JANSSENS G, VANPOPPEL H, et al. Radiotherapy for PSA recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2001;39:425-9.
29. CADDU JA. PARTIN AW, DeWEESE TL, WALSH PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159:173-8.
30. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000 29; 355(9214): 1491-8.
31. SCHMITT B. WILT TJ. SCHELLHAMMER PF, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: A systematic review. *Urology* 2001; 57:727-32.
32. BELLDEGRUN A, BANDER NH, LERNER SP, WOOD DP, PANTUCK AJ. Society of urologic oncology biotechnology forum approaches and targets for advanced prostate Cancer. *J Urol* 2001; 166:1316-2.
33. CRAWFORD ED, EISENBERGER MA, McLEOD DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-24.
34. Prostate cancer Trialists' Collaborative group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of 22 randomized trials with 3285 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995;346:265-9.
35. DENIS LJ, KEUPPENS F, SMITH PH, WHELAN P, et al. Maximal androgen blockade: Final analysis of EORTC phase 3 trial 30853. *Eur Urol* 1998; 33:144-51.
36. KELLY WK. Endocrine withdrawal syndrome and its relevance to the management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 34 (suppl 3): 18-23.
37. CALDIROLI M, COVA V, LOVISOLO JA, REALI L, BONO AV. Antiandrogen withdrawal in the treatment of hormone-relapsed prostate cancer: Single institutional experience. *Eur Urol* 2001;39(Suppl 2):6-10.
38. IVERSEN P. et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. *J Urol* 1997; 157:929-34.
39. CRAWFORD ED, ROSENBLUM M, ZIADDA AM, LANGE PH. Overview: Hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1999; 54(Suppl): 1-8.
40. PETRYLAK DP. Chemotherapy for advanced hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1999; 54 (Suppl): 30-6.
41. CRAWFORD ED. Summary: the role of the urologist in chemotherapy of hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1999; 54 (Suppl): 51-2.