

Behandling av hormonresistent prostatakraft

Sammendrag

Hormonresistent prostatakraft defineres som sykdomsprogresjon på tross av kastrasjonsverdi av testosteron i serum. På grunn av god smertelindrende effekt og lav toksisitet er strålebehandling hjørnesteinen i behandling av smertefulle skjelettmetastaser, det vanligste symptomet ved langt fremskreden hormonresistent prostatakraft.

Ved truende tverrsnittssyndrom bør pasientene vurderes for nevrokirurgi forut for strålebehandling. Ved lokal vekst av prostatakraften og vannlatingssplager kan en transuretral reseksjon av prostata lindre plagene. Postoperativ strålebehandling bør vurderes for å forhindre ny tumorvekst i prostataområdet.

Taxanbasert cellegift (docetaxel) er den første behandlingsformen som har vist livsforlengende effekt hos pasienter med hormonresistent prostatakraft, og regnes nå som standard behandling i henhold til nasjonale retningslinjer fra Norsk Urologisk Cancer Gruppe. Andre etablerte behandlingsalternativer som kan lindre plager hos pasienter med hormonresistent prostatakraft, er sekundær hormonbehandling og bisfosfonater.

Ny behandling vil antakelig bedre leveutsiktene for disse pasientene i fremtiden hvis den blir anvendt i et multi-disiplinært team med tumorbiologisk kunnskap om prostatakraft.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Wolfgang Lilleby

wolfgang.lilleby@medisin.uio.no
Fagområde stråleterapi

Eivor Hernes

Fagområde klinisk kreftforskning og
Kreftregisteret

Håkon Wæhre

Fagområde operativ behandling

Nils Raabe

Fagområde stråleterapi

Sophie D. Fosså

Fagområde klinisk kreftforskning

Rikshospitalet-Radiumhospitalet
Montebello
0310 Oslo

Omtrent en firedel av alle nye tilfeller med prostatakraft i Norge ble tidligere diagnostisert med metastatisk sykdom (1). Tilsvarende andel i dag er rundt 10–15 % (Kreftregisteret, upubliserte data), samtidig som totaltallet av nyoppdaget prostatakraft har økt kraftig (2). Videre vil det hos omtrent 20–40 % av pasientene med lokalisert prostatakraft være en progrediering etter kurativt rettet behandling (3), men kun 10 % vil dø av sin sykdom i løpet av fem år etter kurativt rettet strålebehandling (pN0) (4). Standard behandling for pasienter med metastatisk sykdom er androgen deprivasjon, enten kirurgisk i form av bilateral orkiektomi eller, mer utbredt i dag, medikamentelt med LHRH-analoger (Zoladex depot, AstraZeneca; Procren depot, Abbott; Enanton, Orion; Suprefact depot, Aventis Pharma; Eligard, Astellas). For pasienter med lokalt avansert sykdom kan antiandrogen monoterapi (Casodex, AstraZeneca 150 mg eller Eulexin, Schering-Plough 250 mg × 3) være et alternativ, med oppstart av kastrasjonsbehandling ved sykdomsprogresjon (4, 5). Når prostatakraft debuterer som truende tverrsnittssyndrom, er orkiektomi førstevalg, da denne behandlingen gir raskest fall av serum-testostosteron til kastrasjonsnivå. Ved androgen deprivasjon tilstrebes serumnivå av testosteron < 2,8 nmol/l (0,81 ng/ml) (6). Nye resultater viser ulik kastrasjonseffekt av forskjellige LHRH-analoger (7). Serumtestosteronspeil bør derfor kontrolleres tre måneder etter oppstart av androgen deprivasjon samt ved tegn til sykdomsprogresjon. Tilnærmet 80 % av pasientene har effekt av androgen deprivasjon initialt, og for pasienter med fjernspredning varer denne effekten

erfaringsmessig median 2–3 år. Imidlertid tilkommer før eller senere sykdomsprogresjon enten biokjemisk (stigende prostataspesifikt antigen i serum, PSA), som objektivt påvisbar tumorprogresjon og/eller med symptomgivende manifestasjoner. Tilstanden defineres da som hormonresistent prostatakraft. Androgenfølsomme kreftceller er oftest fortsatt til stede og pasientene anbefales å fortsette androgen deprivasjon (8). Median overlevelse hos pasienter med hormonresistent prostatakraft og symptomgivende fjernmetastaser er 8–12 måneder (9, 10).

Sekundær hormonbehandling

Ved utvikling av hormonresistent prostatakraft bør orale antiandrogener seponeres hos pasienter som får disse medikamentene i kombinasjon med kastrasjonsbehandling. Dette kan gi reduksjon av serum-PSA med varighet fra noen uker til flere måneder. Denne paradokse effekten ved seponering av antiandrogener skyldes muterte androgenreseptorer som fører til tumorvekst ved bruk av antiandrogener (11). Mange pasienter med hormonresistent prostatakraft kan fortsatt ha effekt av ulike typer hormonbehandling, og skifte av tumors hormonelle miljø kan være gunstig. Prednisolon var lenge standard behandling for norske pasienter og gir reduksjon av serum-PSA og bedring av pasientens velbefinnende hos ca. 20 % (12). Østrogenbehandling i moderate doser har vært benyttet hos enkelte med reduksjon av serum-PSA som følge. Imid-

Hovedbudskap

- Ved utvikling av hormonresistent prostatakraft bør pasienten henvises til spesialist
- Strålebehandling mot smertefulle skjelettmetastaser kan gi symptomlindring hos 40–80 %
- Kjemoterapi med docetaxel 75mg/m² hver tredje uke bør vurderes pga. mulighet for livsforlengelse
- Bisfosfonat (zoledronsyre) kan redusere skjelettrelaterte komplikasjoner
- Svulsten kan fortsatt være følsom for sekundær hormonbehandling
- Palliativ kirurgi kan være et behandlingsalternativ

lertid er tromboemboliske og kardiovaskulære hendelser et problem (13), riktignok mindre ved parenteral bruk av østrogener (polyestradiolfosfat).

Kirurgi

Truende tverrsnittssyndrom er en øyeblikkelig hjelp-tilstand som krever rask diagnose og behandling. Akutt innsettende, sterke og utstrålende smerter, sensibilitetsutfall, akutt innsettende urinretensjon og/eller redusert muskelkraft i ekstremitetene (viktigste prognostiske parameter) gir mistanke om tilstanden (14). Høydose steroider minsker ødem rundt tumor og bør startes tidlig ved klinisk mistanke. Fraksjonert strålebehandling bør gis tidlig for å oppnå økt mobilitet, daglig funksjon og sfinkterkontroll (15). Optimalt bør pasienten vurderes av nevrokirurg/ortoped forut for strålebehandling. Nylig publiserte resultater fra en randomisert multisenterstudie viser bedret gangfunksjon hos ulike kreftpasienter med truende tverrsnittssyndrom når nevrokirurgisk dekompressjon gjøres forut for strålebehandling (16). Metastaser til vekt bærende deler av skjelettet som medfører frakturfare, bør vurderes med henblikk på stabiliserende ortopediske inngrep. Slike operasjoner suppleres med eksterne strålebehandling.

Anslagsvis 10–20 % av pasienter med hormonresistent prostatakrefte får plager pga. lokal vekst av prostatakrefte (17, 18). Ved obstruksjon av vannlating kan en transuretral reseksjon av prostata være aktuelt (19). Disse pasientene bør henvises videre til onkolog for strålebehandling. Hydronefrose er viktig å oppdage og behandle med avlastning av urinveiene. Perkutan nefrostomi gjøres initialt, eventuelt med påfølgende innleggelse av JJ-stent. Pasienten må vurderes av urolog, og anleggelsen av nefrostomi vil da ses i sammenheng med blant annet pasientens prognose, kreatininnivå og nyrenes funksjon. Å anlegge urostomi (Bricker-avledning) kan for enkelte pasienter være aktuelt. Pasienter med innvekst i rectum kan ha behov for kolostomi.

Større mengder blod i urinen, til dels med koagelretensjon, kan initialt behandles med transuretral fjerning av koagler fra blæren og eventuell reseksjon av blødende kreftvev (19). Sistnevnte må nøye vurderes i forhold til risiko for urininkontinens. Ved gjentatte blødninger anbefales strålebehandling.

Strålebehandling

Det hyppigste symptomet ved hormonresistent prostatakrefte er smertefulle skjelettmetastaser. Hensikten med strålebehandling er først og fremst symptomkontroll med smertelindring for å øke mobilitet, stabilitet og bedring av pasientens funksjon. Avhengig av responskriterier og utvalg av pasienter har opptil 40–80 % av menn med skjelettmetastaser fra prostatakrefte god nytte av strålebehandling (20, 21). Den vanligste behandlingen er enten engangsfraksjon på

8 Gy eller ti dagers behandling med 3 Gy daglig (22). Det siste alternativet er å anbefale for en mer langsiktig effekt og særlig ved truende tverrsnittssyndrom og smertefull nerverotkompresjon. Pasienter med få skjelettmetastaser (< 5) kan vurderes for strålebehandling med målsøkende isotoper. Mest brukt i Norge er Strontium 89 (Metastron) (23).

Ved klinisk tegn på lokal vekst av prostatakrefte (obstruktiv vannlatingssbesvær, hematuri, treg avføring, smerte, lymfødem m.m.) bør det gis strålebehandling mot prostata/bekkenområdet, som oftest 2 Gy daglig over 25 behandlingsdager (17). Engangsstrålebehandling på 10 Gy har god klinisk effekt hos pasienter med makroskopisk hematuri.

Kjemoterapi

Frem til 1990-årene ble kjemoterapi ansett som ineffektivt (responsrater < 10 %) og for toksisk hos pasienter med hormonresistent prostatakrefte (24). Dette synet forandret seg i 1996, da Tannock og medarbeidere presenterte resultater fra en randomisert fase 3-studie med mitoksantron hver tredje uke kombinert med prednison versus prednison alene hos 161 pasienter med hormonresistent prostatakrefte (25). Pasienter som fikk mitoksantron, hadde mindre smerter og bedre livskvalitet enn kontrollgruppen som kun fikk prednison (29 % versus 12 %, $p = 0,01$). Studien viste ingen overlevelsesgevinst, men mitoksantron ble likevel godkjent i USA som standard behandling av disse pasientene. I Norge derimot er dette legemidlet aldri offisielt etablert som standard behandling ved hormonresistent prostatakrefte.

I de senere årene har det vært en intens utprøving av andre cytostatika, spesielt taxaner. Taxanene hemmer mikrotubuli og dermed mitosen. De ble utviklet i 1990-årene, først med ekstrakt fra barken til den relativt sjeldne barlindarten *Taxus brevifolia* (paklitaxel (Taxol, Bristol-Myers Squibb; Paclitaxel Mayne, Mayne)). Senere har man klart å fremstille medikamentet semisyntetisk fra nålene til *Taxus baccata* (docetaxel (Taxotere, Aventis Pharma)). Tidlige studier viste at docetaxel kan redusere serum-PSA og tumorvolum. Basert på dette ble det initiert to store randomiserte fase 3-studier (TAX 327 og SWOG 99-16). Resultatene ble publisert i 2004 og viste en overlevelsesgevinst for pasienter med hormonresistent prostatakrefte som fikk docetaxel hver tredje uke, henholdsvis en økning av median overlevelse på 2,5 og to måneder (26, 27). Videre resulterte behandling med docetaxel i TAX 327-studien til økt tid til sykdomsprogressjon, hyppigere reduksjon av serum-PSA, mer smertereduksjon og økt livskvalitet. Imidlertid er listen over bivirkninger lang. I tillegg til hematologiske bivirkninger, spesielt neutropeni når preparatet ble gitt hver tredje uke, ble det rapportert tretthet, diaré, sensorisk nevropati, negleforandringer og

økt tåreflod m.m. I SWOG 99-16-studien førte kombinasjonen med estramustin til økt risiko for uttalt kvalme og kardiovaskulære hendelser, som et uttrykk for østrogeneffekten av estramustin. Denne kombinasjonen er derfor ikke å anbefale.

I en norsk randomisert multisenterstudie hos pasienter med hormonresistent prostatakrefte er docetaxel + prednison sammenliknet med prednison alene. Dette var inn-til nylig standard behandling hos norske pasienter. Preliminære resultater fra denne studien (Taxotere In Prostate Cancer, TIPC) viser en betydelig større overlevelsesgevinst ved bruk av docetaxel enn i TAX 327 og SWOG 99-16. Forskjell i median overlevelse var 13 måneder (abstrakt på ASCO prostate cancer symposium, San Francisco februar 2006). Noen pasienter er i utgangspunktet resistent for docetaxel, og de som initialt responderer, vil før eller senere oppleve sykdomsprogressjon. Det forskes på nye alternativer innen kjemoterapi, og lovende substanser er bl.a. satraplatin (platinumderivat, oralt) og epitoloner (hemmer mikrotubuli) (28).

Bisfosfonater

Bisfosfonater hemmer osteoklastene og dermed beinresorpsjonen. Zoledronsyre (Zometa, Novartis), et annengenerasjons bisfosfonat, har dokumentert effekt på smertereduksjon og skjelettrelaterte hendelser ved hormonresistent prostatakrefte (29). Behandlingen gis intravenøst hver 4. uke og kombineres med tilskudd av kalsium og vitamin D. Man bør være oppmerksom på muligheten for allergiske reaksjoner, feber, hudutslett og blodtrykksfall ved førstegangs injeksjon. Nyrefunksjonen må nøye monitoreres. Det er beskrevet osteonekrose i kjeven etter bruk av zoledronsyre hos pasienter med dårlig tannstatus, og man anbefaler at pasientene får vurdert sin tannstatus forut for behandling (30). En del norske sentre deltar i utprøvingen av et oralt bisfosfonat, risedronat (Optinate, Aventis Pharma) i kombinasjon med docetaxel hos pasienter med hormonresistent prostatakrefte (NePro-studien).

Nye behandlingsprinsipper

Fleire lovende substanser med ulike angrepspunkt og virkningsmekanismer er under utprøving (31, 32). Vi skal her nevne noen eksempler. Bevacizumab (Avastin, Roche) er et monoklonalt antistoff som binder seg til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) og har i Norge indikasjon for førstelinje kombinasjonsbehandling av metastatisk kolorektalkrefte. Substansen virker lovende også ved hormonresistent prostatakrefte, og vi venter på resultater fra kliniske randomiserte studier (CALGB 9040). Imatinib (Glivec, Novartis), mest kjent fra behandling av pasienter med leukemi, hemmer blant annet platerderivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor. Basert på lovende resultater fra dyreforsøk testes imati-

nib nå klinisk hos pasienter med hormonresistent prostatakraft. Endotelin-1 (ET-1) skiller ut i ejakulatet, men for enkelte pasienter med hormonresistent prostatakraft er det påvist forhøyede verdier av endotelin-1 i blod. Videre har osteoblaster et høyt nivå av endotelinreseptor-A (ET-A), og binding av endotelin-1 synes å være av betydning for den kreftinduserte osteoblastreaksjonen. Flere sentre i Norge har deltatt i klinisk utprøving av en endotelinreseptor-A-antagonist (ZD4054, EPOC-studien), og resultatene fra denne ventes ved utgangen av 2006. Bcl-2 er et onkogen og koder for et protein som hemmer apoptose. Overekspressjon er påvist ved hormonresistent prostatakraft, og et «antisense» nukleotid til bcl-2 (oblimer-sen) har i kombinasjon med docetaxel vist reduksjon av serum-PSA hos 14 av 27 pasienter (31).

Terapeutiske tumorvaksiner induserer T-celle- og B-cellerespons mot spesifikke tumorantigener. Et eksempel er APC8015; autologe antigenpresenterende celler med protein fra prostatareseptor fosfataser. Denne tumorvaksinen har resultert i økt tid til sykdomsprogresjon hos asymptomatiske pasienter med hormonresistent prostatakraft, spesielt hvis Gleasons skår ≤ 7 (32). Et norsk vaksineforsøk med dendrittiske celler med mRNA fra *trc* allogene prostatakraft-cellelinjer har i klinisk utprøving resultert i spesifikk immunrespons og reduksjon av serum-PSA hos 13 av 19 pasienter (33).

Kostintervensjon

Kalsitriol, den mest aktive metabolitten til vitamin D, har i høye doser vist reduksjon av serum-PSA hos pasienter med hormonresistent prostatakraft. Preliminære resultater fra en randomisert studie (docetaxel og kalsitriol versus docetaxel og placebo) (ASCENT) (34) viser imidlertid ingen statistisk signifikant forskjell i reduksjon av serum-PSA i gruppen som fikk kalsitriol sammenliknet med placebogruppen (ASCO-møte 2005, abstrakt 4516). Et problem med studier av sammenhenger mellom kostfaktorer og tumorutvikling er usikkerhet om biotilgjengelighet av de enkelte kostfaktorer. Dette nye fagfeltet, som bl.a. omhandler genenes betydning for biotilgjengelighet av kostfaktorer, kalles nutriomikk (nutriomics). Forskning relatert til kosttilskudd er viktig, ikke minst for å imøtekomme pasientens eget behov for aktiv intervensjon. Utenlandske spørreundersøkelser blant pasienter med prostatakraft viser at ca. $\frac{1}{3}$ bruker ulike former for alternativ medisin, deriblant kosttilskudd (35). Klinisk betydning av dette er i store trekk ukjent.

Diskusjon og oppsummering

I henhold til internasjonal standard bør pasienter med stigende PSA under kastrasjonsbehandling henvises tidlig til spesialist for vurdering. Pasienten bør utredes for å påvise om stigende PSA skyldes lokal vekst av pro-

statakreften og/eller fjermetastaser. Et hovedproblem med håndteringen av pasienter med hormonresistent prostatakraft i norsk helsevesen er mangelen på et nasjonalt handlingsprogram. Dette er nå under utarbeiding som et samarbeid mellom blant annet myndighetene og Norsk Urologisk Cancer Gruppe. I henhold til enkeltanbefalinger fra Norsk Urologisk Cancer Gruppe er docetaxel gitt i tre ukers intervaller ny standardbehandling for norske pasienter med hormonresistent prostatakraft yngre enn 80 år (36). For eldre pasienter med hormonresistent prostatakraft (> 80 år) anbefales ukentlig dosering av docetaxel. Docetaxel gis av onkolog og behandlingen monitoreres nøye. Videre anbefaler gruppen bruk av bisfosfonat (zoledronsyre) som et ledd i smertebehandlingen ved hormonresistent prostatakraft og for å forebygge skjelett-komplikasjoner.

Det er mange faktorer som bestemmer hvilken behandling som til enhver tid er den optimale for den enkelte pasient med hormonresistent prostatakraft. Grovt sett kan de inndeles i «vertsfaktorer», spesielt pasientens allmenntilstand, alder og hans egne ønsker, og «tumorfaktorer» som lokalisasjon av tumorvev, Gleasons skår, veksthastighet/PSA-doblingstid m.m. Det er alltid en avveining mellom forventet effekt, mulige bivirkninger og pasientens ønsker som til sist avgjør hvilket alternativ og rekkefølgen av behandlingsalternativene som velges hos den enkelte pasient med hormonresistent prostatakraft. En god vurdering forutsetter en tidkrevende samtale hos spesialist. Det er viktig at flere pasienter inkluderes i studier, tilsvarende som for pasienter med avansert brystkreft, og at disse studiene følges opp med tilstrekkelige ressurser fra helsetjenestens side. Det er et tankekors at det tverrfaglige samarbeidet for pasienter med hormonresistent prostatakraft, satt litt på spissen, kan sammenliknes med slik det var for brystkreftpasienter for 20 år siden. Sett i forhold til internasjonal klinisk standard og praksis for andre pasientgrupper i Norge, er det et uttalt behov for et nærmere samarbeid mellom urologer og onkologer, for eksempel med urologisk-onkologiske poliklinikker, for å sikre pasienter med hormonresistent prostatakraft optimal behandling.

Oppgitte interessekonflikter: *Sophie D. Fosså har hatt flere møter med Sanofi-Aventis om bruk av Taxotere ved prostatakraft og har hatt ansvar ved en fase-2-studie av Taxotere ved prostatakraft. Sanofi-Aventis har støttet finansielt denne norske multisenterforskningen. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.*

Eivor Hernes takker Helse og Rehabilitering samt Kreftforeningen for finansiering av stillingen som postdok-stipendiat.

Litteratur

- Harvei S, Tretli S, Langmark F. Cancer of the prostate in Norway 1957–1991 – a descriptive study. *Eur J Cancer* 1996; 32: 111–7.
- Cancer in Norway 2003. Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Cancer Research. www.kreftregisteret.no (19.9.2006).
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591–7.
- Fosså SD, Lilleby W, Wæhre H et al. Definitive radiotherapy of prostate cancer: the possible role of staging lymphadenectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 33–41.
- Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1–3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846 – a phase III study. *J Urol* 2004; 172: 923–7.
- Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2927–41.
- Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49: 54–8.
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167–72.
- Otnes B, Harvei S, Fosså SD. The burden of prostate cancer from diagnosis until death. *Br J Urol* 1995; 76: 587–94.
- Fosså SD, Dearnaley DP, Law M et al. Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Ann Oncol* 1992; 3: 361–6.
- Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566–72.
- Fosså SD, Slee PH, Brausi M et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 62–71.
- Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPE5, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3705–12.
- Statens legemiddelverk. Behandling av prostatakraft. Terapi anbefalinger. *Nytt om legemidler* 2004; nr. 4: 14–21.
- Aass N, Fosså SD. Pre- and post-treatment daily life function in patients with hormone resistant prostate carcinoma treated with radiotherapy for spinal cord compression. *Radiother Oncol* 2005; 74: 259–65.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643–8.
- Hernes E, Fosså SD, Skovlund E. Androgen-independent prostate cancer – the clinical problem of a growing pelvic tumour. *Acta Oncol* 2003; 42: 749–55.
- Brynjulf Otnes. Innføring i urologi. Trondheim: Chirurgia Monor/Tapir, 2001.
- SINTEF Unimed. Bruk av palliativ kirurgi i behandlingen av kreftpasienter. SMM-rapport nr. 8, 2003.
- Porter AT, McEwan AJ, Powe JE et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805–13.
- Smeland S, Erikstein B, Aas M et al. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1397–404.

>>>

22. Brændengen M, Bruland OS, Olsen DR. Strålebehandling av skjelettmetastaser. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1870–4.
23. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993; 71: 1098–109.
24. 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.
25. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502–12.
26. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1513–20.
27. Strother JM, Beer TM, Dreicer R. Novel cytotoxic and biological agents for prostate cancer: where will the money be in 2005? Eur J Cancer 2005; 41: 954–64.
28. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1458–68.
29. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63: 1567–75.
30. Graham J. Chemotherapy for metastatic disease: current status. Clin Oncol 2005; 17: 572–8.
31. Tolcher AW, Chi K, Kuhn J et al. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. Clin Cancer Res 2005; 11: 3854–61.
32. Schellhammer PF, Hershberg RM. Immunotherapy with autologous antigen presenting cells for the treatment of androgen independent prostate cancer. World J Urol 2005; 23: 47–9.
33. Mu LJ, Kyte JA, Kvalheim G et al. Immunotherapy with allotumour mRNA-transfected dendritic cells in androgen-resistant prostate cancer patients. Br J Cancer 2005; 93: 749–56.
34. Beer TM. ASCENT: the androgen-independent prostate cancer study of calcitriol enhancing taxotere. BJU Int 2005; 96: 508–13.
35. Chan JM, Elkin EP, Silva SJ et al. Total and specific complementary and alternative medicine use in a large cohort of men with prostate cancer. Urology 2005; 66: 1223–8.
36. Fag og forskning, Handlingsprogrammer og veiledere. www.kreftsaken.no (19.9.2006).

Manuskriptet ble mottatt 3.3. 2006 og godkjent 20.9. 2006. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.