

Swoisty antygen sterczowy. Praktyczne znaczenie w raku gruczołu krokowego, Prostate-specific antigen. The practical role for prostate cancer

Krystyna Serkies¹, Maciej Jarosz²

¹Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Szpital Miejski Gdynia, Oddział Urologii.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Krystyna Serkies

Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

880-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7, tel. (48) 58 349 22 48

e-mail: kserkies@wp.pl

Streszczenie:

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn. W walce z tym nowotworem dysponujemy prostym narzędziem jakim jest oznaczanie w surowicy swoistego antygenu sterczowego (PSA). Stężenie PSA podwyższa się w przypadku raka ale również schorzeń nienowotworowych gruczołu krokowego. W pracy przedstawiono zasady interpretacji stężeń PSA, oraz omówiono przydatność oznaczeń PSA w wykrywaniu, diagnostyce oraz obserwacji naturalnego przebiegu raka stercza. Także, rolę PSA w monitorowaniu skuteczności radykalnego miejscowego jak i paliatywnego systemowego leczenia tego nowotworu, z uwzględnieniem wznowy i odpowiedzi biochemicznej.

Summary:

Prostate cancer continue to be the most common malignancy in males. There is a simple tool in the fight with this primary, such as marking of serum prostate-specific antigen (PSA). The PSA level is raised in prostate cancer patients, but also in those with nonmalignant prostate diseases. In this article the principles of PSA level interpretation are presented, and usefulness of PSA testing in detection, diagnosis and natural prostate cancer outcome surveillance were discussed, as well as the role of PSA in local radical therapy and systemic palliative treatment efficacy assessment, with biochemical failure and biochemical therapy response considerations.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, swoisty antygen sterczowy

Key words: prostate cancer, prostate-specific antigen

Wstęp

Rak gruczołu krokowego należy do najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn, ze stałą tendencją wzrostową. W Polsce zajmuje on obecnie 2. miejsce stanowiąc w 2009 roku 13,2% ogółu nowotworów oraz 3. miejsce pod względem przyczyn zgonów nowotworowych wśród mężczyzn (7,7% zgonów) [1]. Typowo nowotwór ten występuje u mężczyzn w wieku podeszłym i jego częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem.

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem o względnie łagodnym przebiegu i dobrym rokowaniu, a rozpoznany we wczesnym stadium (choroba ograniczona do gruczołu krokowego) całkowicie wyleczalny. Radykalne metody leczenia raka gruczołu krokowego to chirurgiczna prostatektomia oraz radioterapia, wspomagane, w zależności od wskazań, leczeniem hormonalnym. Radioterapia obejmuje napromienianie z zewnątrz (teleterapia) lub od wewnątrz – brachyterapia z użyciem źródeł promieniowania wprowadzanych w obręb gruczołu na czas leczenia (typowo izotopu irydu-192) lub pozostawianych na zawsze w gruczole (tzw. implanty stałe, typowo ziarna izotopu jodu-125). Metody te cechuje podobna skuteczność, natomiast różny profil działań niepożądanych. Leczeniu promieniami częściej towarzyszą uszkodzenia ze strony pęcherza moczowego i jelit, natomiast z leczeniem operacyjnym częściej wiążą się zaburzenia potencji i nietrzymanie moczu.

Wzrastająca częstość rozpoznawania raka gruczołu krokowego związana jest z upowszechnieniem oznaczeń swoistego antygenu sterczowego.

Swoisty antygen sterczowy (PSA; *prostate-specific antigen*)

PSA, odkryty w 1970 roku jako składnik zdrowej tkanki ludzkiego stercza (w tym płynu nasiennego), od lat 80. ubiegłego wieku znajduje kliniczne zastosowanie jako optymalny tj. swoisty dla tkanki stercza nowotworowy marker raka gruczołu krokowego. Jest on wytwarzany przez komórki nabłonka gruczołowego stercza, i w śladowych ilościach przez komórki nabłonka pęcherzyków nasiennych, pęcherza moczowego oraz gruczołów Skeneego.

PSA to glikoproteina zawierająca 240 aminokwasów (pod względem budowy chemicznej przypomina kalikreinę) pełniącą funkcję enzymu – proteazy serynowej, mającej wpływ na zdolność zapładniającą mężczyzn. Małe ilości PSA przenikają do układu naczyniowego, stąd można go również wykryć w surowicy zdrowych mężczyzn. Wzrost PSA w surowicy może wynikać z uszkodzenia komórek stercza (uraz krocza, zabieg przezcewkowej resekcji gruczołu; TURP, *transurethral resection of prostate*), zwiększonej liczby komórek (łagodny rozrost stercza), zmian chorobowych gruczołu (zapalenie, nowotworowe zmiany śródnabłonkowe, nowotwór złośliwy) lub manipulacji (silny masaż gruczołu, stosunek analny). Dochodzi wówczas do zwiększenia przepuszczalności błony komórkowej nabłonka prostaty i odpowiedniego wzrostu stężenia PSA w surowicy. Wynika z tego, że pomimo że PSA jest markerem narządowo swoistym, oznaczanie jego stężenia w surowicy nie pozwala jednoznacznie określić jednostki chorobowej gruczołu. TURP u chorych na gruczolaka stercza powoduje wielokrotne zwiększenie stężenia PSA w surowicy, które obniża się przez 30 dni. Zwykłe palpacyjne badanie przez odbytnicę (DRE; *digital rectal examination*) doprowadza do niewielkiego podwyższenia stężenia PSA. Czas połowicznego zaniku PSA wynosi 2,2-3,2 dni; należy więc oznaczać go po 2-3 tygodniach od zabiegów na gruczole i przezodbytniczym badaniu ultrasonograficznym (TRUS; *transrectal USG*). Fałszywie podwyższone stężenie PSA utrzymuje się co najmniej 6-8 tygodni po biopsji stercza.

Pomimo wprowadzenia w niektórych krajach, wartość oznaczania PSA w ramach badań przesiewowych nie jest powszechnie uznawana ponieważ dotychczas jednoznacznie nie potwierdzono wpływu badań przesiewowych z użyciem PSA na przeżywalność chorych na raka stercza. Pomimo to, rozpowszechnienie oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów przyczyniło się do wzrostu częstości biopsji gruczołu i w konsekwencji wzrostu wykrywalności raka stercza.

Interpretacja stężenia PSA

Przedział prawidłowych wartości stężenia PSA w surowicy wynoszący ogółem 0-4 ng/ml jest zależny od wieku (wskutek zmian wielkości stercza, wytwarzania i wydzielania antygenu). Powszechnie przyjęte górne zakresy norm PSA dla poszczególnych dekad wiekowych ujęto w Tab.1.

Tabela 1. Górne zakresy norm PSA dla poszczególnych dekad wiekowych

Wiek (lata)	Górny zakres normy (ng/ml)
40-50	2,5
50-60	3,5
60-70	4,5
70-80	6,5

Wartości stężenia PSA przekraczające 10 ng/ml są wysoce charakterystyczne dla raka gruczołu, jakkolwiek stwierdzenie prawidłowego stężenia PSA nie wyklucza istnienia nowotworu. Ostatnia sytuacja ma miejsce w rakach nie powodujących uszkodzeń komórek gruczołu oraz guzach nisko zróżnicowanych.

Fałszywie dodatni wynik, poza powyżej opisanymi przyczynami, ma miejsce u około 15% chorych z guzkowym przerostem stercza. Podwyższone PSA, rzadko, opisywano w przypadkach innych raków (trzustki, ślinianki, piersi, nerki, płuca i żołądka).

Stężenie markera może być modyfikowane lekami przyjmowanymi przez chorych z powodu łagodnego rozrostu stercza. Przykładowo finasteryd, dutasteryd u chorych przewlekłe przyjmujących lek (co najmniej 6 miesięcy) zmniejsza stężenie PSA do połowy wartości podstawowych.

Poza pojedynczym pomiarem PSA, do klinicznej interpretacji wartości markera przydatne są seryjnie wykonywane oznaczenia, zależnie od sytuacji: przeważnie raz w roku, lub co 3-6 miesięcy. Tendencja wzrostowa wartości PSA, w której wskaźnik zmiany w ciągu roku wynosi co najmniej 0,75 ng/ml bądź co najmniej 20% wartości wyjściowej jest uznawana za oznakę nieprawidłowości i stwarza konieczność przeprowadzenia dalszych badań.

Oprócz pomiaru całkowitego stężenia (tPSA; *total PSA*), który stanowi 10-40%, oznacza się frakcję wolną PSA (fPSA; *free PSA*). Jest to marker niezwiązany z surowiczą antyproteazą α 1-antychymotrypsyną i α 2-makroglobuliną. U chorych na raka stercza zmniejsza się ilość fPSA, a zwiększa ilość kompleksów związanego PSA. Niski współczynnik fPSA/tPSA związany jest z wyższym ryzykiem istnienia raka stercza.

Współczynnik fPSA/tPSA wykorzystuje się przy doborze taktyki postępowania w przypadkach podwyższonego PSA i braku zmian palpacyjnych stercza. Przy współczynniku $>25\%$ i negatywnej biopsji gruczołu zaleca się u takich chorych taktykę "bacznej obserwacji". Gęstość PSA (*density*; PSA D) jest parametrem stanowiącym matematyczną modyfikację PSA, który wiąże stężenie PSA w surowicy z rozmiarem gruczołu w cm^3 (ocenianego typowo przy użyciu TRUS). Oblicza się go dzieląc wartość PSA przez objętość gruczołu lub objętość strefy przejściowej gruczołu (część centralna gruczołu typowo ulegająca powiększeniu wskutek łagodnego przerostu stercza). Oba parametry zwiększają predykcyjne znaczenie PSA u pacjentów z markerem w zakresie od 4 do 10 ng/ml. Im większy rozmiar stercza, tym – przy danej wartości PSA mniejszy wskaźnik gęstości. Prawidłowa wartość PSA D wynosi 0,15 lub mniej. Wartości przekraczające 0,15 wskazują na możliwość istnienia raka stercza.

Kinetykę zmian PSA opisują dwa parametry: PSA DT (*doubling time*) tj. czas, w którym wartość PSA podwaja się oraz tempo wzrostu markera - PSA V (*velocity*).

Przydatność oznaczeń psa w raku stercza

PSA znajduje zastosowanie zarówno w rozpoznaniu i leczeniu raka stercza, jak i monitorowaniu chorych po leczeniu z powodu tego nowotworu.

1. Wykrywanie raka stercza. Oznaczanie stężenia PSA przyczyniło się do istotnego wzrostu liczby chorych bezobjawowych, u których raka wykrywa się we wczesnym stadium choroby ograniczonej do gruczołu, z możliwością całkowitego wyleczenia. Podaje się, że około 25% chorych z potwierdzonym biopsją rakiem stercza ma stężenie PSA w surowicy < 4 ng/ml (Tab. 2). Drogą biopsji pod kontrolą TRUS wykrywany jest rak stercza u 20% mężczyzn z PSA w zakresie 4-10 ng/ml i 60% z PSA >10 ng/ml.

Tabela 2. Ryzyko obecności raka stercza w przypadkach z nieprawidłowym wynikiem DRE, u których PSA nie przekracza wartości 4 ng/ml [2].

Stężenie PSA (ng/ml)	Ryzyko obecności raka stercza
0-0,5	6,6%
0,6-1,0	10,1%
1,1-2,0	17,0%
2,1-3,0	23,9%
3,1-4,0	26,9%

2. Element diagnostyki raka stercza. U chorych z nowo rozpoznany rakiem stercza wyjściowa wartość PSA wyznacza zakres zalecanych badań diagnostycznych. W przypadkach z PSA <10 ng/ml rutynowo nie zaleca się badań w kierunku poszukiwaniu rozsiewu choroby. Natomiast, zaleca się wykonywanie wyjściowo scyntygrafii kośćca w guzach T1 jeśli PSA >20 ng/ml oraz T2 i PSA >10 ng/ml [3].

3. Ocena ryzyka nawrotu; podział chorych na grupy prognostyczne. Wyjściowa wartość PSA stanowi, obok stopnia zróżnicowania raka według skali Gleasona, element oceny ryzyka nawrotu i podziału chorych na grupy ryzyka (Tab. 3). Są one podstawą wyboru postępowania u chorych na raka gruczołu, w tym udziału hormonoterapii. Przykładowo, u chorych z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka w uzupełnieniu miejscowego radykalnego leczenia stosowana jest indukcyjna 3-miesięczna oraz trwająca 3 miesiące lub do 3 lat (odpowiednio grupa pośredniego i wysokiego ryzyka) uzupełniająca hormonoterapia.

Tabela 3. Podział raka stercza na grupy rokownicze w zależności od stężenia PSA i skali Gleasona

Grupa ryzyka	PSA (ng/ml)
Bardzo niskiego i niskiego ryzyka (Gleason <7)	<10
Pośredniego ryzyka (Gleason ≤7)	10-20
Wysokiego ryzyka (Gleason >7)	>20

4. Obserwacja naturalnego przebiegu choroby. U wybranych chorych z grupy niskiego i bardzo niskiego (PSA D <0,15 ng/ml) ryzyka nawrotu i z czasem przewidywanego życia poniżej 20 lat stosowana jest taktyka nie podejmowania leczenia, a jedynie "aktywnej obserwacji". W takich przypadkach PSA oznacza się co 3 miesiące, nie rzadziej jak co 6 miesięcy [3]. Ponadto, ponieważ kinetyka wzrostu PSA nie jest idealnym parametrem monitorowania raka stercza (nie odzwierciedla w pełni postępu choroby) i PSA DT nie jest przydatny w rozpoznawaniu progresji raka potencjalnie wyleczalnego zaleca się w tych przypadkach DRE i powtarzanie biopsji stercza nie rzadziej jak co 12 mies [3].

5. Ocena efektu miejscowego leczenia radykalnego. Dotyczy chorych wczesnych leczonych pierwotnie operacyjnie lub radioterapią, poddanych lub nie hormonoterapii. Całkowita prostatektomia lub radykalne napromienianie powinny zmniejszać stężenie PSA w surowicy do wartości nieoznaczalnych. Pierwszy pomiar PSA u operowanych zaleca się po upływie 6 tygodni [2]. PSA >0,2 ng/ml po upływie ≥5 tygodni od zabiegu sugeruje przetrwały miejscowy nacieki i/lub rozsiew raka.

Monitorowanie stężenia PSA u chorych na raka stercza po radykalnym leczeniu obejmuje pomiar co 6-12 miesięcy przez okres 5 lat, potem corocznie [3]. Jedynie w przypadkach z pierwotnie stwierdzanymi przerzutami do węzłów chłonnych miednicy, podobnie jak przy istnieniu przerzutów do odległych narządów, PSA należy oznaczać co 3-6 miesięcy. Według zaleceń europejskich u chorych poddanych radykalnej prostatektomii PSA i DRE należy przeprowadzać po 3, 6, oraz 12 miesiącach od zabiegu, potem co 6 miesięcy przez 3 lata, a następnie co rok [2]. Postępowanie to ma na celu wykrycie nawrotu miejscowego lub rozsiewu raka u chorych bez objawów choroby.

Wznowa biochemiczna (*biochemical failure, PSA recurrence, PSA failure*)

Dotyczy nawrotu raka, który przebiega bezobjawowo, a jedyną manifestacją procesu nowotworowego jest narastanie stężenia PSA. Wznowa biochemiczna może być objawem miejscowego nawrotu lub/i obecności przerzutów do odległych narządów. Kluczowe znaczenie ma rozpoznanie wznowy miejscowej u chorych po prostatektomii, ponieważ u części z nich zastosowanie ratującej (*salvage*) radioterapii może doprowadzić do wyleczenia. Wznowę biochemiczną jako wyraz nawrotu miejscowego cechuje zwykle powolny, późniejszy wzrost PSA, natomiast jako objaw rozsiewu – szybszy i wcześniejszy wzrost markera; odpowiednio PSA DT ≥ 11 vs $< 4-6$ miesięcy, i PSA V $< 0,75$ ng/ml/rok vs $> 0,75$ ng/ml/rok [4,5,6]. Inni podają medianę PSA DT wynoszącą odpowiednio 11,7-13 miesięcy i 3-4,3 miesiące [7,8]. Prawdopodobieństwo występowania rozsiewu i wznowy miejscowej u chorych z PSA DT < 6 miesięcy wynosi odpowiednio 48% vs 18% [9].

Narastanie PSA może wyprzedzać klinicznie jawną chorobę o kilka miesięcy lub kilka lat [5]. Przyjmuje się, że poziomem oznaczającym wznowę biochemiczną są wartości PSA $> 0,2$ lub $\geq 0,4$ ng/ml stwierdzone w dwóch kolejnych oznaczeniach [2, 10,11,12].

Po radykalnej prostatektomii, standardowo przyjętą jest definicja wznowy biochemicznej według Europejskiego Towarzystwa Urologicznego – każdy wzrost PSA $> 0,2$ ng/ml, potwierdzony w 2 pomiarach [2,11]. Natomiast u chorych, po radykalnej radioterapii według zaleceń RTOG-ASTRO (*Radiation Oncology Group-American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) Phoenix Consensus z 2005 roku tj. stężenie PSA \geq stężenie PSA (absolutny nadir) + 2 ng/ml. [13]. Nadir PSA (*najniższa wartość*) uzyskiwana jest po różnym - od kilku miesięcy do powyżej trzech lat (mediana 18-36 miesięcy) czasie od zakończenia radioterapii [14].

Optymalna strategia postępowania w przypadku wznowy biochemicznej odnośnie leczenia miejscowego (ratująca radioterapia) oraz systemowego pozostaje nie ustalona i jest indywidualizowana. Czas wdrożenia hormonoterapii - blokady androgenowej (ADT; *androgen deprivation therapy*) zależy od PSA V oraz szacowanego ryzyka objawów niepożądanych związanych z tym leczeniem. ADT wdraża się przy występowaniu objawów chorobowych, a u bezobjawowych chorych wczesne rozpoczęcie ADT zaleca się jeśli PSA > 50 ng/ml lub szybkie tempo wzrostu (PSA V) lub krótki (krótszy niż 9-12 miesięcy) PSA DT i długie przewidywane naturalne przeżycie chorego [3].

6. Monitorowanie skuteczności systemowego leczenia. Dotyczy przypadków poddanych uzupełniającej hormonoterapii oraz chorych pierwotnie zaawansowanych miejscowo lub z rozsianym rakiem, oraz nawrotem raka nie kwalifikującym się do radykalnego postępowania, poddawanych leczeniu paliatywnemu - hormonoterapii, lub w przypadkach opornych na kastrację – chemio- lub immunoterapii.

Oznaczanie PSA jest nieodłącznym elementem oceny skuteczności paliatywnego leczenia raka stercza, przy czym ocena wartości markera musi być interpretowana w łączności z uzyskiwaną poprawą subiektywną oraz obiektywną oceną zmian nowotworowych.

Odpowiedź biochemiczna – obniżenie stężenia PSA o co najmniej 50% w porównaniu z wartością przed rozpoczęciem leczenia, potwierdzone w ponownym oznaczeniu po upływie co najmniej 4 tygodni, jest

dobrą odpowiedzią na paliatywne leczenie, bowiem u niemal wszystkich chorych odpowiedź biochemiczna wiąże się z poprawą subiektywną [15]. Zmniejszenie stężenia PSA o ponad 50% uznaje się za przejaw skuteczności leków cytotoksycznych w badaniach II fazy [16]. Istnieje korelacja między spadkiem stężenia PSA a innymi istotnymi klinicznie punktami końcowymi, takimi jak mediana czasu do wystąpienia progresji dolegliwości bólowych oraz przeżycia bez progresji choroby [17].

Progresja biochemiczna będąca podstawą do zmiany leczenia obejmuje przypadki:

- chorych, u których stężenie PSA nie zmniejszyło się, za progresję biochemiczną uznaje się zwiększenie PSA o 25% powyżej wartości wyjściowej oraz zwiększenie wartości bezwzględnej o co najmniej 5 ng/ml, potwierdzone drugim oznaczeniem,
- chorych, u których stężenie PSA zmniejszyło się, ale nie osiągnęło kryterium odpowiedzi biochemicznej, progresję rozpoznaje się gdy stężenie wzrosło o 25% powyżej nadiru, pod warunkiem, że potwierdzony drugim oznaczeniem wzrost wynosił co najmniej 5 ng/ml,
- chorych, u których stężenie PSA zmniejszyło się o co najmniej 50%, za progresję biochemiczną uznaje się zwiększenie stężenia o 50% powyżej nadiru i co najmniej o 5 ng/ml absolutnej wartości.

Podsumowanie

Lekarze dysponują bardzo przydatnym narzędziem w rozpoznawaniu raka stercza oraz prowadzeniu chorych na ten nowotwór jakim jest pomiar stężenia PSA w surowicy. Decyzja uznania wartości PSA za prawidłowe lub nieprawidłowe może zostać podjęta w oparciu o zakres norm PSA odpowiedniego do wieku chorego, wskaźnika zmian oraz wyników innych badań diagnostycznych.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
2. EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2012; <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v. 3. 2012
4. Jhaveri FM, Klein EA. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol.* 1999; 17:130-4.
5. Lange: Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol.* 1989;141:873-9.
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy *JAMA* 1999;281:1591-7.
7. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA et al. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol.* 1995;154:1412-7.
8. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-5.
9. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:576-81.
10. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;165:1146-51.
11. Boccon-Gibod L; Djavan WB; Hammerer P et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58:382-90.
12. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006;20:3973-8.
13. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer:

- recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:965-74.
14. Schwarz R, Graefen M, Krull A. Therapy of treatment failure after curative treatment of prostate cancer. *Eau-ebu update series* 4(2006);228–40.
 15. Fossa SD, Slee PH, Brausi M et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressed 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.
 16. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-7.
 17. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.