

CHEMOHORMONÁLNÍ REŽIM EPIRUBICIN, ETOPOSID A DEXAMETHASON U PACIENTŮ S HORMONÁLNĚ REFRAKTERNÍM KARCINOMEM PROSTATY

CHEMOHORMONAL REGIMEN OF EPIRUBICIN, ETOPOSIDE, AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

ODRÁŽKA K.¹, VACULÍKOVÁ M.¹, PETERA J.¹, MORÁVEK P.², ZOUL Z.¹, PROŠVIC P.², ŠIMÁKOVÁ E.³

¹ KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

² UROLOGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

³ FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Východiska: V posledních letech se ukázalo, že různé režimy chemoterapie v kombinaci s kortikoidy patří mezi účinné modality v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty (HRPC). **Typ studie a soubor:** Retrospektivně jsme vyhodnotili účinnost a toxicitu chemohormonálního režimu, sestávajícího z epirubicinu, etoposidu a dexamethasonu (EED), u pacientů s HRPC. Léčili jsme celkem 22 mužů, kteří přestali odpovídat na hormonální terapii a vysazení antiandrogenu. **Metody a výsledky:** Chemoterapie byla podávána každé 2 týdny v kombinaci epirubicin (30 mg/m² i.v. den 1) a etoposid (50 mg/m² p.o. den 1-7). Dexamethason v dávce 1.5 mg p.o. obden byl podáván kontinuálně až do progresse onemocnění. Úleva od bolesti byla měřena podle spotřeby analgetik. Rovněž jsme hodnotili paliativní efekt léčby (úleva od bolesti/změna celkového stavu). Toxicita byla posuzována podle stupnice Common Toxicity Criteria, verze 2.0. Hladina prostatického specifického antigenu (PSA) poklesla o 50% nebo více u 9 z 22 pacientů (41%, 95% interval spolehlivosti 21-64%). Mimoto, 8 z 22 pacientů (36%) mělo 75% pokles PSA. Medián doby do biochemické progresse byl 5 měsíců (rozmezí 4-9 měsíců). Sedm z 15 symptomatických pacientů (47%) mělo úlevu od bolesti. Paliativního efektu bylo dosaženo u 9 z 15 pacientů (60%). EED režim byl dobře tolerován; pouze tři pacienti měli neutropenii 3. stupně. Medián celkového přežití pro celou skupinu pacientů činil 14,5 měsíce (rozmezí 3-35 měsíců). **Závěry:** Chemohormonální režim EED se ukázal jako účinný a dobře tolerovaný u pacientů s HRPC.

Klíčová slova: Karcinom prostaty; hormonálně refrakterní; epirubicin; etoposid; dexamethason

Summary: Backgrounds: In recent years, chemotherapy combined with steroids was shown to be an effective modality in the treatment of hormone-refractory prostate cancer (HRPC). **Design and Subjects:** A retrospective evaluation has been done to assess the efficacy and toxicity of the chemohormonal regimen consisting of epirubicin, etoposide, and dexamethasone (EED) in patients with HRPC. We treated a total of 22 men who had failed hormonal therapy and antiandrogen withdrawal. **Methods and Results:** Chemotherapy was given every 2 weeks and consisted of epirubicin (30 mg/m² intravenously day 1) and etoposide (50 mg/m² orally day 1-7). Dexamethasone (1.5 mg orally every other day) was given continuously until disease progression. Pain response evaluation was based on the analgesic use. The palliative effect of treatment (pain response/performance status change) was also determined. Toxicity was graded according to the Common Toxicity Criteria, version 2.0. Prostate specific antigen (PSA) levels showed a decline of 50% or greater in 9 of 22 patients (41%, 95% confidence interval, 21-64%). Moreover, 8 of 22 patients (36%) had a 75% decrease in PSA. The median time to biochemical progression was 5 months (range, 4-9 months). Seven of 15 symptomatic patients (47%) had pain response. The palliative effect has been achieved in 9 of 15 patients (60%). The EED regimen was well tolerated, with only three patients having grade 3 neutropenia. The median overall survival for the whole group of patients was 14.5 months (range, 3-35 months). **Conclusions:** Chemohormonal EED regimen proved to be active and well tolerated in patients with HRPC.

Key words: Prostate cancer; hormone-refractory; epirubicin; etoposide; dexamethasone

Úvod

Metastazující karcinom prostaty obvykle dobře odpovídá na primární hormonální léčbu. Nicméně v průběhu 12-24 měsíců dojde nevyhnutelně u většiny pacientů k rozvoji hormonálně refrakterního onemocnění. Hormonální léčba druhé řady anebo chemoterapie mohou zmírnit příznaky onemocnění, ale přežití pacientů významným způsobem neovlivní [1]. Hormonálně refrakterní karcinom prostaty (HRPC) je heterogenní onemocnění. Na prognózu choroby a výběr terapie mají velký vliv především rozsah metastatického postižení, symptomatologie, performance status a hladina hemoglobinu [2]. Ačkoliv studie fáze III provedené v posledním desetiletí neprokázaly prodloužení přežití, jednoznačně potvrdily paliativní přínos chemoterapie [3-5]. V současné době neexistuje kon-

sensus, pokud jde o volbu optimálního schématu chemoterapie. Recentní data svědčí o tom, že chronické režimy mohou být účinnější a méně toxické než konvenční cykly podávané v intervalu 3-4 týdny. Protrahovaná aplikace estramustinu v kombinaci s orálním etoposidem dosáhla objektivní odpovědi u 45-53% pacientů ve studiích fáze II [6-8]. Obdobně účinná jsou schémata obsahující antracykliny v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech, kde bylo dosaženo 45-75% objektivních odpovědí, respektive poklesu prostatického specifického antigenu (PSA) v séru o více než 50% u 58-67% pacientů [9,10]. Kortikosteroidy v nízkých dávkách jsou u HRPC užívány jako hormonální léčba 2. řady a především jako součást chemohormonálních režimů, ačkoliv mechanismus jejich účinku není spolehlivě objasněn [11,12]. Výše uvedené skutečnosti nás vedly k testování epirubicinu

a etoposidu, podávaných v intervalu dva týdny, v kombinaci s kontinuálním dexamethasonem v nízkých dávkách (režim EED) u pacientů s HRPC.

Soubor nemocných a metody

Výběr a hodnocení pacientů

Kandidáty pro zařazení do studie byli pacienti s metastazujícím hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Vstupní kritéria byla následující: 1. progresse onemocnění při hormonální léčbě první nebo druhé řady nebo při chemoterapii estramustinfosfátem, 2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3 , 3. očekávaná doba přežití ≥ 3 měsíce, 4. dostatečná funkce kostní dřeně (leukocyty $\geq 3,500/\text{mm}^3$, absolutní počet neutrofilů $\geq 1,500/\text{mm}^3$, trombocyty $\geq 100,000/\text{mm}^3$), ledvin (kreatinin ≤ 2.0 mg/dl) a jater (bilirubin ≤ 1.5 mg/dl, AST $\leq 2 \times$ horní hranice normy), 5. nepřítomnost kontraindikace podávání glukokortikoidů.

Vstupní vyšetření zahrnovalo anamnézu, fyzikální vyšetření, krevní obraz (KO), standardní biochemické vyšetření séra, PSA, snímek plic, vyšetření břicha a pánve ultrazvukem (UZ) nebo počítačovou tomografií (CT) a scintigrafií skeletu. V průběhu léčby byl KO monitorován každé 2 týdny a biochemie séra a PSA každé 4 týdny. Měřitelná nemoc byla hodnocena zobrazovacími metodami (UZ nebo CT) v intervalu 8 týdnů a scintigrafie skeletu byla opakována v intervalu 12 týdnů. Performance status byl hodnocen podle stupnice ECOG každé 4 týdny. Skóre bolesti jsme monitorovali každé 4 týdny podle užívání analgetik: 0 – žádná analgetika, 1 – neopiátová analgetika, 2 – opiáty.

Léčba

V průběhu studie pokračovala androgenní blokáda, neboť všichni pacienti podstoupili v rámci primární hormonální léčby oboustrannou orchiektomii. Chemohormonální režim EED byl podáván podle následujícího schématu: epirubicin 30 mg/m² intravenózně den 1 každé 2 týdny, etoposid 50 mg/m² perorálně (ve 2-3 dílčích dávkách) den 1-7 každé 2 týdny. Podávání dexamethasonu v dávce 1.5 mg perorálně (ve 3 dílčích dávkách) obden bylo zahájeno současně s prvním cyklem chemoterapie a pokračovalo až do progresse onemocnění. Při poklesu počtu leukocytů pod 2,500/mm³ anebo trombocytů pod 100,000/mm³ bylo podání chemoterapie o týden odloženo. Jestliže ani potom nedosáhl počet leukocytů požadované úrovně, redukovali jsme denní dávku etoposidu na 30 mg/m².

Hodnocení toxicity a odpovědi na léčbu

Toxicita byla hodnocena podle stupnice National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (verze 2.0).

Odpověď na léčbu byla posuzována na základě monitorování hladiny PSA v séru. PSA odpověď byla definována jako pokles PSA o $\geq 50\%$ oproti výchozí hodnotě, zaznamenaný během dvou měření v rozestupu 4 týdnů. PSA progresse byla u respondentů definována jako vzestup PSA o $>50\%$ oproti nejnižší dosažené hodnotě. Trvání PSA odpovědi bylo měřeno od začátku léčby do PSA progresse. U pacientů s měřitelným extraskeletálním postižením jsme hodnotili objektivní odpověď podle standardních kritérií Světové zdravotnické organizace [13].

U pacientů, kteří byli při zahájení léčby symptomatictí jsme průběžně hodnotili změnu bolesti a celkového stavu. Zmírnění bolesti bylo definováno jako zlepšení skóre bolesti minimálně o jeden stupeň potvrzené s odstupem 4 týdnů. Zlepšení celkového stavu bylo definováno jako zlepšení skóre ECOG minimálně o jeden stupeň potvrzené s odstupem 4 týdnů. Paliativní efekt léčby jsme definovali následujícím způsobem: zlepšení skóre bolesti a zlepšení skóre ECOG nebo zlepšení

skóre bolesti a stabilizace skóre ECOG nebo stabilizace skóre bolesti a zlepšení skóre ECOG.

Statistika

Doba přežití byla kalkulována od data zahájení léčby dle protokolu studie do data úmrtí nebo poslední kontroly. Pravděpodobnost přežití v závislosti na čase byla vypočítána metodou Kaplan a Meierové [14]. K porovnání křivek přežití byl využit log-rank test. Korelace mezi diskrétními proměnnými byla posuzována v kontingenčních tabulkách (χ^2 test, Fisherův test). Všechny analýzy přežití byly provedeny pomocí biostatistického počítačového programu NCSS 6.0.21.

Výsledky

V období od března 1998 do prosince 2000 jsme do studie zařadili 22 pacientů a u všech bylo možné vyhodnotit toxicitu a přežití (Tabulka 1).

Hormonální léčbu druhé řady jsme zaznamenali u 10 pacientů. Šest pacientů dostávalo antiandrogen druhé linie, tři pacienti byli léčeni glukokortikoidy a jeden pacient dostával medroxyprogesteronacetát. Estramustin v monoterapii byl podáván u 14 pacientů (64%).

Metastatické postižení skeletu bylo přítomno u všech 22 pacientů. Sedm z nich (32%) mělo navíc metastázy v měkkých tkáních, které byly měřitelné ve dvou rozměrech. V šesti případech se jednalo o uzlinové postižení a v jednom případě o metastázy v játrech. Deset nebo méně kostních ložisek bylo přítomno u 6 pacientů, zatímco 16 nemocných mělo více než deset kostních lézí na scintigrafii skeletu.

Celkem jsme podali 144 dvoutýdenních cyklů chemoterapie (medián 6, rozmezí 4-10).

Tabulka 1: Charakteristika souboru (n=22).

Parametr	Počet	%
Věk (roky) medián (rozmezí)	71.5 (54-80)	
Předchozí léčba hormonální léčba 2. řady estramustin	10 14	45 64
PSA (ng/ml) medián (rozmezí)	83.4 (2.1-433)	
Hemoglobin (g/l) medián (rozmezí)	131 (89-146)	
Performance status (ECOG)		
1	12	55
2	9	41
3	1	4
Skóre bolesti (analgetika)		
0 žádná analgetika	7	32
1 neopiátová analgetika	12	55
2 opiáty	3	13

Toxicita

Toxicita chemohormonálního režimu podávaného ambulantně byla přijatelná (Tabulka 2). Nezaznamenali jsme žádný projev toxicity 4. stupně a nikdo z pacientů nebyl hospitalizován z důvodu toxicity. Ačkoliv se určité známky leukopenie objevily u 9 pacientů, jednalo se především o stupeň 1 nebo 2. Leukopenie 3. stupně se vyskytla u třech nemocných a vyžádala si redukci dávky etoposidu. Febrilní neutropenii jsme nepozorovali. Trombocytopenie postihla 9 pacientů a dosáhla pouze stupně 1 nebo 2. Gastrointestinální toxicita byla jen slabě vyjádřená; nevolnost 2. stupně se objevila u dvou pacientů.

Tabulka 2: Toxicita léčby podle Common Toxicity Criteria, verze 2.0 (n=22).

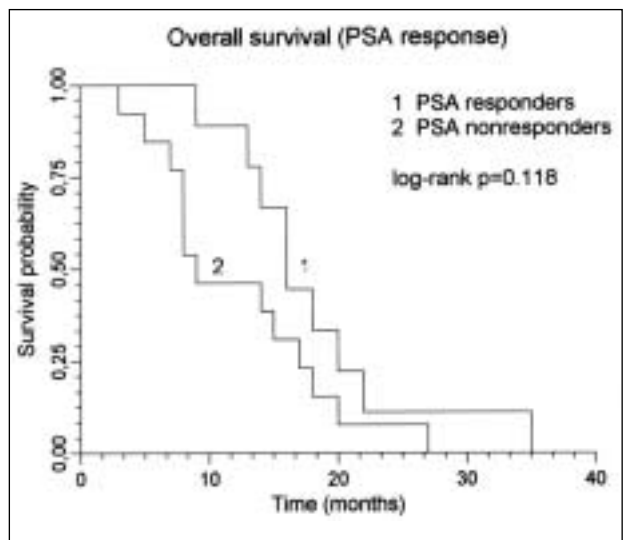
Parametr	Počet	%
Anemie		
0	3	13
1	12	55
2	7	32
Leukopenie		
0	13	60
1	4	18
2	2	9
3	3	13
Trombocytopenie		
0	13	60
1	8	36
2	1	4
Nausea		
0	16	73
1	4	18
2	2	9
Zvracení		
0	21	96
1	1	4

Tabulka 3: Odpověď na léčbu.

Parametr	Počet	%
PSA odpověď (n=22)		
pokles $\geq 50\%$	9	41
pokles $\geq 75\%$	8	36
Objektivní odpověď (n=7)		
Kompletní	0	
Parciální	3	42
Stabilizace	2	29
Progrese	2	29
Skóre bolesti (n=15)		
Zlepšení	7	47
Stabilizace	7	47
Zhoršení	1	6
Skóre ECOG (n=15)		
Zlepšení	6	40
Stabilizace	8	54
Zhoršení	1	6
Paliativní efekt (n=15)		
Zlepšení	9	60
Stabilizace	5	34
Zhoršení	1	6

Odpověď na léčbu

Pokles PSA o $\geq 50\%$ oproti výchozí hodnotě jsme zaznamenali u 9 z 22 pacientů, což představuje celkovou PSA odpověď 41% (95% interval spolehlivosti 21-64%) (Tabulka 3). Medián trvání PSA odpovědi byl 5 měsíců (rozmezí 4-9 měsíců). Jakýkoliv pokles PSA jsme pozorovali u 16 pacientů (73%) a pokles o $\geq 75\%$ u 8 pacientů (36%). Mezi sedmi pacienty s měřitelnými lézemi v měkkých tkáních jsme zaznamenali tři parciální odpovědi (42%) podle standardních kritérií. Mezi 15 pacienty, kteří na začátku léčby užívali analgetika, došlo u sedmi (47%, 95% interval spolehlivosti 21-73%) k významné redukci spotřeby léků minimálně o jeden stupeň a tedy ke zlepšení skóre bolesti. Medián trvání úlevy od bolesti byl 5,5 měsíce (rozmezí 2-14 měsíců). Pět pacientů, kteří původně užívali neopioidní analgetika, léčbu zcela přerušilo. Ze dvou respondujících pacientů léčených opiáty přešel jeden na neopioidní analgetika a druhý se postupně obešel bez analgetik. Zlepšení skóre celkového stavu na stupnici ECOG jsme

Graf 1: Celkové přežití podle PSA odpovědi.

zaznamenali u 6 pacientů (40%). Výše definovaného paliativního efektu léčby bylo dosaženo u 9 z 15 nemocných (60%).

Přežití

V době vyhodnocení této studie žil jeden pacient, zatímco 21 nemocných zemřelo. Medián přežití celého souboru pacientů od zahájení chemoterapie je 14,5 měsíce (rozmezí 3-35 měsíců). PSA respondenti přežívali déle (medián 16 měsíců) než ti, kteří neměli PSA odpověď (medián 9 měsíců) (Graf 1). Rozdíl mezi oběma skupinami se přiblížil hranici statistické významnosti ($p=0.118$). Pacienti ve věku nad 70 let vykazovali signifikantně kratší přežití (medián 14 měsíců) v porovnání s mladšími nemocnými (medián 18 měsíců) ($p=0.043$). Lokalizace metastáz, počet kostních ložisek, vstupní hladina hemoglobinu ani předchozí léčba estramustinem neměly vliv na přežití.

Diskuse

Chemoterapie je v léčbě hormonálně refrakterního karcinomu prostaty používána od přelomu 60. a 70. let minulého století [15,16]. Léčebné výsledky nebyly dlouhou dobu nijak optimistické. Yagoda a Petrylak [17] uveřejnili analýzu 26 studií, které byly v plném znění nebo ve formě abstraktu publikovány v letech 1987-1991. Odpověď na léčbu podle standardních kritérií byla zaznamenána u 8,7% pacientů (95% interval spolehlivosti 6,4-9,0%). Posuzování objektivní odpovědi u disseminovaného karcinomu prostaty je problematické, neboť měřitelné extraskeletální léze jsou přítomny u méně než poloviny pacientů. Zavedení PSA do rutinní praxe znamenalo v tomto směru významný pokrok, jelikož bylo prokázáno, že pokles PSA o více než 50% koreluje s přežitím [18]. Určitý posun v terapii HRPC nastal až ve druhé polovině 90. let minulého století. Kombinace estramustinu s taxany, chemohormonální režimy a alternující týdenní režimy dosáhly konzistentně vysokého procenta odpovědi a bylo referováno o mediánu přežití delším než 18 měsíců [10,19].

Procento PSA odpovědi dosažené režimem EED (41%) je srovnatelné s výsledky jiných chemohormonálních režimů, založených na kombinaci cytostatik a steroidů. Dowling a spol. [20] retrospektivně vyhodnotili PSA odpověď u 133 pacientů léčených mitoxantronem a prednisonem v Princess Margaret Hospital. Autoři zaznamenali 34% odpovědi u pacientů léčených v rámci kanadské randomizované studie [5], respektive 28% odpovědi u pacientů léčených stejnou kombinací po ukon-

čení studie. Režim obsahující docetaxel, estramustin a hydrokortison v nízké dávce (40 mg denně) byl testován ve studii fáze II Cancer and Leukemia Group B 9780 [19]. K poklesu PSA o více než 50% došlo u 30 (68%) ze 44 pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hodnotu PSA.

Při léčbě režimem EED byla nejvíce vyznačena toxicita hematologická, přičemž leukopenií 3. stupně jsme pozorovali u 3/22 (13%) pacientů. Profil toxicity je příznivý v porovnání s obdobně účinnými schémata s obsahem antracyklinů. Small a spol. [21] použili kombinaci doxorubicinu a cyklofosfamidu v eskalované dávce, s podporou růstovým faktorem, a dosáhli poklesu PSA o více než 50% u 16/35 (46%) pacientů. Nicméně 33% cyklů bylo provázeno neutropenií 4. stupně a 8% cyklů bylo komplikováno febrilní neutropenií. V jiné studii bylo 21 pacientů s HRPC léčeno epirubicinem 100 mg/m² a cisplatinou 80 mg/m² [22]. Autoři referovali o neutropenii a trombocytopenii 3. nebo 4. stupně u 77%, respektive 41% pacientů.

Zajímavé je zjištění, že předchozí léčba estramustinem měla negativní vliv na procento biochemických odpovědí na EED režim. Pokles PSA o více než 50% jsme zaznamenali u 6/8 (75%) pacientů bez předchozí terapie estramustinem, respektive u 3/14 (21%) pacientů, kteří prodělali monoterapii estramustinem ($p=0.026$, Fisherův test). Rozdíl v mediánu přežití

mezi oběma skupinami však nebyl signifikantní ($p=0.099$). Naproti tomu hormonální terapie druhé řady biochemickou odpověď významně neovlivnila. Pokles PSA o více než 50% jsme pozorovali u 6/12 (50%) nepředléčených pacientů, respektive u 3/10 (30%) pacientů, kteří absolvovali hormonální terapii druhé řady ($p=0.41$, Fisherův test).

V léčbě HRPC má zásadní význam efekt paliativní. Je tomu tak proto, že žádná doposud známá terapie nevede u těchto pacientů k významnému prodloužení přežití. Paliativního účinku (zlepšení skóre bolesti a zlepšení/stabilizace skóre ECOG nebo zlepšení skóre ECOG a zlepšení/stabilizace skóre bolesti) bylo dosaženo u 9/15 (60%) symptomatických pacientů. Přitom jsme u dalších 5/15 (34%) pacientů zaznamenali stabilizaci stavu (skóre bolesti a skóre ECOG stacionární). Naše výsledky jsou v tomto směru srovnatelné s publikovanými údaji [5,10,23,24].

Závěr

Předběžné údaje svědčí o tom, že kombinace epirubicinu, etoposidu a dexamethasonu je účinná u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Tento jednoduchý režim je dobře tolerován a je vhodný pro ambulantní léčbu.

Literatura

1. Culine S, Droz JP. Chemotherapy in advanced androgen-independent prostate cancer 1990-1999: A decade of progress? *Ann Oncol* 2000; 11: 1523-30.
2. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001; 39: 121-30.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, et al. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 754-8.
7. Pienta KJ, Redman BG, Bandekar R, et al. A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 401-6.
8. Sumiyoshi Y, Hashine K, Nakatsuzi H, Yamashita Y, Karashima T. Oral estramustine phosphate and oral etoposide for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2000; 7: 243-7.
9. Culine S, Kattan J, Zanetta S, Théodore C, Fizazi K, Droz JP. Evaluation of estramustine phosphate combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 470-4.
10. Ellerhorst JA, Tu SM, Amato RJ, et al. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2371-6.
11. Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, Burch PA, Hartmann LC, Richardson RL. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 96-100.
12. Morioka M, Kobayashi T, Furukawa Y, et al. Prostate-specific antigen levels and prognosis in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with low-dose dexamethasone. *Urol Int* 2002; 68: 10-5.
13. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.
14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
15. Arduino LJ, Mellinger GT. Clinical trial of busulfan (NSC-750) in advanced carcinoma of prostate. *Cancer Chemother Rep* 1967; 51: 295-303.
16. Pavone Macaluso M, Caramia G, Vecchioni M. Antiblastic chemotherapy in the treatment of cancer of the prostate. *J Urol Nephrol (Paris)* 1972; 78: 621-34.
17. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (Suppl 3): 1098-109.
18. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-15.
19. 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. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2509-16.
20. Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahn MD, Moore MJ, Tannock IF. Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer: prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice. *J Urol* 2000; 163: 1481-5.
21. Small EJ, Srinivas S, Egan B, McMillan A, Rearden TP. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1617-25.
22. Huan SD, Stewart DJ, Aitken SE, Segal R, Yau JC. Combination of epirubicin and cisplatin in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 471-4.
23. Veronesi A, Re GL, Foladore S, et al. Multidrug chemotherapy in the treatment of non-elderly patients with hormone-refractory prostatic carcinoma. A phase II study. North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE). *Eur Urol* 1996; 29: 434-8.
24. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Zahurak M, Eisenberger MA. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1457-65.