

Стабильный кастрационный уровень тестостерона при андрогенной депривации как фактор прогноза оптимального клинического контроля у больных раком предстательной железы

ГРИЦКЕВИЧ А.А., МИШУГИН С.В., ТЕПЛОВ А.А., РУСАКОВ И.Г.

Одной из важнейших стратегий лечения рака предстательной железы является достижение и поддержание эффективного подавления уровня тестостерона у мужчин, получающих андрогенную депривацию. Исторически уровень тестостерона ниже 50 нг/дл расценивался как кастрационный. Текущие данные показывают, что в попытке максимизировать терапевтический результат новой целью для любой хирургической или химической кастрации является уровень тестостерона ниже чем 20 нг/дл. Эффект «вспышки», обусловленный введением аналога лютеинизирующего рилизинг-гормона, может вызвать увеличение уровня тестостерона, иногда до некастрационных значений. Изучение андрогенной аблации заключается в выявлении тех агентов, при помощи которых достигаются и поддерживаются какие возможно самые низкие уровни тестостерона.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, простатспецифический антиген, трипторелин.

Контактная информация

Грицкевич Александр Анатольевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва. E-mail: grekaa@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Городской клинической больницы № 57. E-mail: mordovin-posylka@mail.ru

Теплов Александр Александрович — д.м.н., профессор, заведующий отделения урологии Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва. E-mail: a.a.teplov@yandex.ru

Русаков Игорь Георгиевич — д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ ГКБ №57, г. Москва. E-mail: igorrusakov@mail.ru

Цитирование: Gritskevich A.A., Mishugin S.V., Teplov A.A., Rusakov I.G. STABLE CASTRATE LEVEL OF TESTOSTERONE IN THE ADT AS A PREDICTOR OPTIMAL CLINICAL CONTROL IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:42-48

STABLE CASTRATE LEVEL OF TESTOSTERONE IN THE ADT AS A PREDICTOR OPTIMAL CLINICAL CONTROL IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

A.A. Gritskevich, S.V.Mishugin, A.A. Teplov, I.G. Rusakov

Institute of Surgery A.V. Vishnevsky, Moscow

Moscow City Clinical Hospital № 57, Moscow

Federal Medical Research Center. P.A. Herzen Moscow

One of the most important strategies for treating prostate cancer is to achieve and maintain effective suppression of testosterone levels in men receiving androgen deprivation. Historically, testosterone levels below 50 ng/dl was regarded as castration level. Current data indicate that in an attempt to maximize the therapeutic result of a new target for any surgical or chemical castration is a testosterone level below 20 ng/dl. The phenomenon of flash testosterone and exacerbation of chronic conditions by introducing an analog of luteinizing hormone releasing hormone can cause testosterone levels to rise periodically, sometimes up to a non-castration levels. The study of androgen ablation is to identify those agents with which achieved and maintained lowest levels of testosterone.

Key words: prostate cancer, testosterone, prostate specific antigen, triptorelin

Введение

В структуре заболеваемости рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место после опухолей легких — 13%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2013 году составил 35 на 100 000 мужчин. При этом рост заболеваемости за 10 лет составил + 122%. При общем снижении смертности от всех онкозаболеваний, отмечается увеличение смертности от РПЖ (в 2003 г. — 7467, а в 2013 г. — уже 11111 случаев). В РФ число мужчин заболевших РПЖ в 2013 г. составило 31569, тогда как в 2003 г. было выявлено 13881. Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 48% пациентов на период выявления заболевания имеют местно-распространённые и метастатические формы, в лечении которых показана андрогенная депривация (АДТ) [1, 2].

Ежегодно в мире РПЖ диагностируется у 900 000 мужчин, и более 40% из них получают АДТ в течение 6 месяцев от постановки диагноза. АДТ является стандартом лечения распространенных форм РПЖ, а также может быть использована в качестве неoadъювантной терапии при планировании радикального лечения у определенных групп больных [3, 4].

РПЖ — это наиболее распространенная злокачественная опухоль у пожилых мужчин в Европе. Он представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, особенно в развитых странах, в которых выше пропорция пожилых мужчин в общей популяции. Наиболее высокая распространенность наблюдается в странах Северной и Западной Европы (более 200 случаев на 100 000 населения), а в странах Восточной и Южной Европы отмечается постоянный рост показателей [5].

В дополнение к заболеваемости и смертности, РПЖ оказывает значительное влияние на социально-экономическую ситуацию и качество жизни. С ожидаемым увеличением продолжительности жизни у мужчин и встречаемости РПЖ, также значительно возрастут экономические затраты на данную группу больных. Установлено, что общие расходы на диагностику и лечение РПЖ в Европе превышают € 8,43 млрд. При этом большая часть расходов на лечение РПЖ приходится на первый год после постановки диагноза. В Европейских странах с доступными данными (Великобритания, Германия, Франция, Италия, Испания, Нидерланды) эти показатели составляют € 106,7–179,0 млрд. на всех пациентов с выявленным РПЖ в 2006 году [6, 7].

В соответствии с действующим междисциплинарным руководством Европейской Ассоциации урологов, применение аналогов/антагонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) представляет собой терапию выбора для пациентов с простатспецифическим антигеном (ПСА) - прогрессирующим РПЖ после исчерпывания способностей комбинированной терапии и при метастатических формах. Химическая кастрация назначается приместно-распространенном РПЖ, если местные способы лечения не показаны в связи с наличием сопутствующих заболеваний. Единого мнения по режимам АДТ, основанного на ЛГРГ нет, в клинической практике часто руководствуются различными вариантами терапии. В половине случаев лечение локализованного РПЖ заключается в радикальной простатэктомии и/или дистанционной лучевой терапией и в половине случаев в качестве первичной терапии проводится АДТ [8, 9, 10].

Основная цель терапии — купирование симптомов и улучшение качества жизни, вторичная цель — увеличению общей выживаемости

(ОВ). Согласно существующим руководствам, основываясь на этой предпосылке, вторичная гормонотерапия может быть назначена, однако, по литературным данным она в основном ограничивается стероидными или нестероидными антиандрогенами, кетоконазолом/гидрокортизоном, модуляторами эстрогеновых рецепторов, аналогами соматостатина, абиратероном и энзалутамидом. Частота ответа ПСА колеблется между 30–50% [11, 12, 13].

Замена препарата на аналог ЛГРГ с другим активным веществом описывалась еще Танном в проспективном неинтервенционном исследовании. В группах 99 и 57 пациентов соответственно, авторы смогли продемонстрировать снижение тестостерона крови до 17,3 нг/дл или 18,0 нг/дл соответственно в течение первых 6 месяцев лечения после переключения с лейпрорелина или гозерелина соответственно на 6-месячную депо-формулу прорелина ацетат. Результаты работ по назначению антагониста ЛГРГ дегареликса пока остаются спорными [14, 15, 16, 17].

Розетт показал, что переключением с ЛГРГ аналога на антагонист ЛГРГ дегареликс можно не получить терапевтического ответа. Авторы наблюдали дополнительное снижение концентрации ФСГ еще на 30% с поддержанием столь же низкого уровня тестостерона [15]. Кроуфорд проанализировал данные 134 пациентов, которые были переведены на дегареликс в рамках клинического исследования III фазы у пациентов, не отвечающих на терапию лейпрорелина ацетат [16].

После переключения на дегареликс не было показано радикального терапевтического эффекта со значительным снижением безрецидивной выживаемости по сравнению с группой пациентов, которым дегареликс назначен изначально. Раддин предоставил отчет о 2 больных с прогрессированием и ростом ПСА, и ростом уровня тестостерона на аналогах ЛГРГ, продемонстрировавших значительный терапевтический ответ после введения дегареликса [17].

Клинический пример

Вниманию читателя предлагается клинический пример лечения нами местно-распространенного РПЖ. Пациенту 66 лет по резуль-

тату гистологического исследования после мультифокальной биопсии ПЖ установлена местнораспространенная форма рака предстательной железы III стадии, T 3NxM0. Морфологические данные за аденокарциному разной степени дифференцировки, 7 баллов по Глиссону (4+3). Сопутствующие заболевания: ИБС (стенокардия напряжения I ф.к. НК I ст.) Ожирение 1 ст. Уровень ПСА на момент прогрессирования составлял 21,7 нг/мл. Средний период удвоения ПСА составил 7,6 месяцев. Уровень тестостерона составлял 1,24 нмоль/л. Время от начала гормонотерапии до зарегистрированной прогрессии ПСА составило 32,4 месяцев. Время от регистрации заболевания составило 36,3 месяцев.

На фоне лечения гозерелином ацетат 3,6 мг 1 раз в 28 дней подкожно было зарегистрировано повышение уровня ПСА. По данным компьютерной томографии, остеосцинтиграфии признаков метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов и костей скелета не обнаружено. После отмены препарата феномена отмены не наблюдалось.

Время удвоения (ВУПСА) была рассчитано с использованием линейной модели, описанной Чжан, на основе натурального логарифма всех доступных уровней ПСА в сыворотке крови, начиная с первоначально зафиксированной прогрессии [10].

Ответ ПСА был определен как регрессия ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня в начале терапии, по крайней мере, за 4 недели.

Больному был назначен трипторелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Через 28 дней после первого введения препарата зафиксировано снижение уровня ПСА до 8,3 нг/мл. (более чем на 50%). Уровень тестостерона также снизился до уровня 0,71 нмоль/л. В течение последующих 27 недель терапии уровень ПСА находился в диапазоне 3,6–5,6 нг/мл. Уровень тестостерона находился в диапазоне 0,69–0,86 нмоль/л. На очередном контрольном визите через 27 недель терапии отмечен рост ПСА до 12,6 нг/мл, а ещё через 4 недели отмечен дальнейший рост ПСА до 14,8 нг/мл с последующей констатацией факта кастрационной резистентности РПЖ (КРРПЖ). За время терапии трипторелином до возникновения КРРПЖ коридор значений тестостерона оставался неизменным.

Обсуждение

Основанием для нашего терапевтического подхода стал факт, что, в зависимости от порогового значения кастрационного уровня тестостерона, 2–12% пациентов не достигают уровня тестостерона (Т) меньше 50 нг/дл и 5–40% не достигают уровня меньше 20 нг/дл. Возможными причинами отличия фармакодинамики и фармакокинетики различных препаратов являются различное разрушение препаратов эндогенными ферментами и отличающиеся процессы резорбции в подкожном депо. Известны также случаи образования антител против активного вещества или составляющих в фармакологической формуле, что явилось причиной резистентности к терапии [8–22].

В проведенном проспективном рандомизированном, контролируемом многоцентровом клиническом исследовании III фазы с параллельными группами проанализировали эффективность, переносимость и фармакодинамику тестостерона на фоне ежемесячной инъекции трипторелином (ТП) и лейпрорелином (ЛП). Был оценён процент пациентов, достигших кастрационного уровня тестостерона и его поддерживающих на данном уровне на протяжении 9 месяцев терапии (253 дня) у 284 пациентов с местно-распространенным или метастатическим РПЖ. Пациенты получали девять последовательных инъекций по 3,75 мг ТП внутримышечно или 7,5 мг ЛА подкожно с 28-дневными интервалами. Кастрационный уровень был определен как концентрация $T \leq 1,735$ нмоль/л или ≤ 500 нг/л. 98% и 97% пациентов на ТП и ЛП соответственно достигли такого уровня кастрации на 57 день. С 60 дня по 253 день терапии кумулятивный уровень Т оставался кастрационным у 96% пациентов на ТП и в 91% пациентов, принимавших ЛА. Различия были статистически незначимыми. Значимые различия отмечались в ОВ между двумя группами терапии. На 9 месяц ОВ составила 97% на ТП против 90,5% на ЛП ($p=0,0033$). Большинство нежелательных эффектов возникших при проводимой терапии были лёгкими и умеренными. Серьёзные нежелательные эффекты были отмечены у 29 пациентов на терапии ТП и у 43 пациентов на терапии ЛП. Шесть пациентов умерли в группе ТП и 15 пациентов в группе ЛП. Случаи смерти не

были связаны с нежелательными явлениями от проводимой терапии. Несмотря на то, что следует провести долгосрочные исследования, для сбора данных в пользу гипотезы о лучшей выживаемости на ТП, авторы данного исследования предположили, что лучшая выживаемость на ТП может быть объяснена более низким уровнем стимуляции лютеинизирующего гормона (ЛГ) по сравнению с ЛП на 85 день (94% против 98%) и на 169 день (93% против 98%) терапии [23].

Роль гормонов гипофиза ФСГ и ЛГ в прогрессировании КРРПЖ в настоящее время является предметом споров, поскольку есть данные о том, что увеличена экспрессия рецепторов ФСГ в кровеносных сосудах РПЖ и при КРРПЖ, что может способствовать неоваскуляризации с последующей прогрессией. Текущие клинические исследования также указывают на возможную связь между поддержанием уровня ФСГ и опухолевой прогрессией, несмотря на кастрационный уровень тестостерона [24, 25].

В нашем клиническом примере мы смогли показать, что переключение на аналог ЛГРГ с другим активным веществом при прогрессирующем росте ПСА при местнораспространенном РПЖ ведет к среднему интервалу без прогрессирования чуть менее 1 года у около 25% больных. Почти у 75% пациентов данная терапия не эффективна, о чем свидетельствует прогрессирование ПСА. Тем не менее, отсутствие ответа на терапию было установлено лишь лабораторно через 4 недели, во время планового обследования, поскольку клинических данных, связанных с опухолевой прогрессией не было. В нашем клиническом примере мы смогли показать, что смена препарата особенно эффективна у пациентов, у которых на фоне лечения уровень тестостерона в сыворотке крови не снижается до кастрационного уровня ($< 1,04$ нмоль/л (32 нг/дл)). Основываясь на приведенных результатах, в соответствии с современными руководствами, при прогрессии ПСА во время терапии аналогами ЛГРГ мы рекомендуем прежде всего оценить уровень Т для выработки дальнейшей тактики лечения [8, 9, 22].

Поскольку терапевтическая эффективность аналогов зависит от достижения и поддержания концентрации Т крови на кастрационном уровне, встает вопрос о том, как часто

необходимо измерять уровень Т. EAU рекомендует первое измерение Т провести через 1 месяц после начала терапии, а затем исследовать с 6-месячным интервалом и/или контроль с каждым повышением ПСА [8, 9]. Эта рекомендация основана на том, что так называемые всплески наблюдаются у около 13% пациентов на АДТ, если кастрационный уровень определен как 50 нг/дл (1,73 нмоль/л) [26, 27]. Подобные явления были зарегистрированы Пиклесом в анализе 290 пациентов, получающих лучевую терапию с сопутствующими всплесками на АДТ в 3,3%, 6,6% и 26,8% на заданном уровне кастрации 50, 32 и 20 нг/дл соответственно. Постоянное повышение уровня Т выше кастрационного должно вести к изменению терапии. Прогностическая значимость низкого уровня Т до сих пор неясна, в связи с отсутствием доказательной базы [28].

Проведено проспективное исследование 73 пациентов находящихся на непрерывной АДТ и показано, что всплески с повышением уровня Т > 50 нг. для являются независимым прогностическим фактором для последующего прогрессирования ПСА и развития КРРПЖ. Авторы также утверждают, что достижение уровня Т ≤ 32 нг/дл связано с существенным увеличением без рецидивной выживаемости по сравнению с более высоким уровнем Т (137 против 88 месяцев; $p < 0,03$) [21]. В ретроспективном исследовании Перачино проанализировал влияние уровня Т на канцер специфическую выживаемость (КСВ) у 129 пациентов с недавно диагностированными костными метастазами. В исследовании была показана существенная связь между уровнем Т через 6 месяцев после начала терапии и КСВ ($OR = 1,33$, $p < 0,05$). Хотя оба эти исследования имеют свои ограничения, они демонстрируют тот факт, что достижение и поддержание уровня Т в диапазоне кастрационного имеет терапевтическое и прогностическое значение [29].

Пациентам с местнораспространенным или метастатическим РПЖ и уровнем Т < 32 нг/дл может быть назначена стандартная гормонотерапия антиандрогенами, терапия аналогами соматостатина или в комбинации ингибиторов 5 α -редуктазы с кетоконазолом/гидрокортизоном. [9, 12, 30].

Терапевтической альтернативой ведения пациентов с прогрессией ПСА без идентифи-

цируемых метастазов при скинтиграфии является активное наблюдение до обнаружения метастазов. В этом контексте Смит проанализировал естественное клиническое течение заболевания у 201 пациента с РПЖ и прогрессией ПСА, рефрактерных к кастрации. Все пациенты относились к группе плацебо из проспективного рандомизированного, клинического исследования золедроновой кислоты III фазы. На протяжении 48 месяцев с интервалом 4 месяца пациентам проводилось исследование ПСА и скинтиграфия для диагностики метастазов. Через 2 года только у 33% пациентов появились костные метастазы. Средний интервал до появления костных метастазов составил 907 дней. В многофакторном анализе показано, что значение ПСА > 10 нг/мл при включении в исследование и высокая скорость роста ПСА были связаны со значительным сокращением промежутка времени до развития метастазов в кости. Оба параметра также были связаны с более низкой ОВ. Напротив, увеличение периода между началом АДТ и включением в исследование более 2 лет было связано с более длительной ОВ [31].

Несмотря на различные ограничения в дизайне исследования, эти данные подчеркивают неагрессивное течение заболевания с минимальной опухолевой прогрессией и медленной скоростью пролиферации в начальной фазе КРРПЖ. В отдельных случаях, преимущества выжидательной тактики должны быть взвешены против потенциальных недостатков ранней химиотерапии, не показавшей преимущество в выживаемости.

Заключение

Терапия, основанная на действии ЛГРГ у пациентов при локализованном РПЖ и при недостижении кастрационного уровня тестостерона приводит к временному ответу и должна быть включена в план терапии с предполагаемой «кастрационной резистентностью».

Наши данные проясняют существующие рекомендации Европейской ассоциации урологов о контроле уровня тестостерона при терапии аналогами ЛГРГ. Это особенно важно у пациентов с прогрессированием РПЖ на обычной терапии, когда исследование уров-

ня тестостерона необходимо для адекватной оценки этапа рефрактерности к кастрации и для оценки показаний к системной химиотерапии, чтобы избежать необоснованного назначения последней.

Хотя интервал без прогрессирования относительно короткий и составляет, в среднем

7,4 месяца, в чисто паллиативной ситуации обосновано продолжение терапии, поскольку она обладает малым количеством побочных эффектов и значительно менее затратная, чем переход на следующую линию гормональной терапии.

Литература

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М., 2015.— С.9–15.
- Pagliarulo, V. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer/Pagliarulo, V. [et al.] // Eur.Urol.— 2012.— Vol.61.— P. 11–25.
- Shahinian VB, Kuo YF, Gilbert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1822–1832.
- Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *EurUrol* 2012; 61: 11–25.
- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2013 Oct 8. pii: S0959–8049 (13) 00842.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE—5—a population-based study. *LancetOncol* 2014 Jan;15 (1):23–34.)
- Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU Guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis and treatment of clinically localized disease. *EurUrol* 59:61–71.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *EurUrol* 59:572–583.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: europeanOrganisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J ClinOncol* 24 (12):1868–1876.
- Small EJ, Ryan CJ (2006) The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. *J Urol* 176 (6 Pt 2):66–7.
- Koutsilieris M, Dimopoulos T, Milathianakis C et al (2007) Combination of somatostatin analogues and dexamethasone (anti-survival-factor concept) with luteinizing hormone-releasing hormone in androgen ablation-refractory prostate cancer with bone metastasis. *BJU Int* 100 (Suppl 2):60–62.
- Serrate C, Lorient Y, De La Motte Rouge T et al (2009) Diethylstilbestrol (DES) retains activity and is a reasonable option in patients previously treated with docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 20 (5):965.
- Tunn UW (2011) A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1,273 patients. *BMC Urol* 11:15.
- Rosette J de la, Davis R 3rd, Frankel D, KoldOlesen T (2011) Efficacy and safety of androgen deprivation therapy after switching from monthly leuprolide to monthly degarelix in patients with prostate cancer. *Int J ClinPract* 65 (5):559–566.
- Crawford ED, Tombal B, Miller K et al (2011) A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *JUrol* 186 (3):889–897.
- Raddin RS, Walko CM, Whang YE (2011) Response to degarelix after resistance to luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for metastatic prostate cancer. *Anticancer Drugs* 22 (3):299–302.
- Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS et al (1999) Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8- mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 83 (7):801–806.

19. Oefelein MG, Cornum R (2000) Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 164 (3 Pt 1):726–729.
20. McLeod D, Zinner N, Tomera K et al (2001) Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 58 (5):756–761.
21. Morote J, Orsola A, Planas J et al (2007) Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 178 (4 Pt 1):1290–1295.
22. Schulman CC, Irani J, Morote J et al (2010) Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *EurUrol* 58 (1):65–74.
23. Heyns CF, Simonin MP, Grosгурin P et al (2003) Comparative efficacy of triptorelinpamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 92 (3):226–231.
24. Radu A, Pichon C, Camparo P et al (2010) Expression of follicle stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med* 363:1621–1630.
25. Porcara AB, Migliorini F, Petrozziello A et al (2011) Investigative clinical study on prostate cancer part IV: follicle-stimulating hormone and the pituitary-testicular-prostate axis at the time of initial diagnosis and subsequent cluster selection of the patient population. *UrolInt* (Epub ahead of print).
26. Tombal B, Berges R (2008) Optimal control of testosterone: a clinical case-based approach of modern androgen-deprivation therapy. *EurUrol (Suppl 7)*:15–28.
27. Gomella LG (2009) Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? *Rev Urol* 11:52–60.
28. Pickles T, Tyldesly S (2011) Testosterone breakthrough during LHRH agonist androgen deprivation with curative radiation: impact on PSA kinetics and subsequent biochemical outcomes. 26th Annual Congress of the European Association of Urology, Vienna, Austria.
29. Perachino M, Cavalli V, Bravi F (2010) Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 105:648–65.
30. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ et al (2009) Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 15 (22):7099–7105.
31. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F et al (2005) Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men castrate nonmetastatic prostate cancer. *J ClinOncol* 23:2918–2925.