

هورمون تراپی در درمان آدنوکارسینومای پیشرفته پروستات مقایسه نتایج درمانی اختگی (جراحی یا مدیکال) و بلوک کامل آندروژن‌ها

دکتر پرویز جیل عامل - دانشیار اورولوژی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن آینی افین - استادیار اورولوژی - مجتمع بیمارستانی امام خمینی

دکتر ابوحسین اخوان تفتی - استادیار اورولوژی - بیمارستان سینا

Hormone Therapy in Metastatic Prostate Cancer ABSTRACT

Only orchiectomy is still commonly used today either as a single therapy or in combination regimens. Hypophysectomy & adrenalectomy showed such devastating effects on the endocrine equilibrium as to be inconsistent with an acceptable quality of life or even with survival. Chemical adrenalectomy was also tried with drugs (eg. aminoglutethimide, spironolactone) leading to consequences superimposable to those of surgical adrenalectomy. Along with orchiectomy, three groups of substances are commonly used today for the hormonal therapy of prostate cancer: estrogens, LHRH agonists & anti androgens. Bilateral orchiectomy removes 90 - 95% of circulating testosterone. Clinical studies document 60 - 80% of positive responders to castration, on continued evaluation, relapse occurs usually within 6 - 24 months in responders, with a death rate of 50% within 6 months. The androgenic activity still remaining after castration may explain the partial & progressively decreasing effectiveness of this & other testosterone reducing therapies. Antiandrogens define substances that act directly at the target site, where interacting with steroid hormone receptors, they impede the binding of androgens. A trend towards the combination of testosterone - reducing & androgen - blocking treatment is developing in modern therapy of prostate cancer. This is due to the complementary characteristics of the two different pharmacological mechanisms that are involved. In this study castration + antiandrogen is compared to castration alone. The results demonstrate a significantly greater percentage of positive objective & subjective responses with antiandrogen than with placebo. In addition survival time was increased in patients treated with castration + antiandrogen than castration + placebo.

خلاصه

(۱۱،۶،۵،۴،۱) اگر چه بعضی بررسی‌ها نتایج مشابهی را گزارش نموده‌اند (۱۸،۱۷).

در این مطالعه بمنظور ارزیابی و مقایسه نتایج این دو روش، بیماران در چهار گروه مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند و پاسخهای ایزکتیو، سابتکتیو و نیز طول عمر بیماران با یکدیگر مقایسه شده است.

بیمارانی که تحت Combination Hormone Therapy قرار گرفته بودند نتایج بهتری نشان داده‌اند.

حذف آندروژن یک اصل درمانی شناخته شده در درمان آدنوکارسینومای پیشرفته پروستات می‌باشد. مطالعاتی که در سالهای اخیر در مورد هورمون تراپی به وسیله اختگی (به روش مدیکال و یا آرکیکتومی دو طرفه) به تنهایی و یا بلوک کامل آندروژن‌ها (Combination therapy) یعنی حذف تستوسترون بیضه‌ها و حذف اثر آندروژن‌های غدد فوق کلیوی انجام شده است، نتایج متفاوتی داشته است.

بیشتر بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که بلوک کامل آندروژن‌ها با نتایج درمانی بهتر و طول عمر بیشتر در نزد بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای پیشرفته پروستات بوده است.

مقدمه

قدمت هورمون درمانی آدنوکارسینوم پروستات به سال ۱۹۴۱ برمی‌گردد که Hodeges, Huggins گزارش کردند اخته کردن یا تجویز استروژن در بیماران با آدنوکارسینوم متاستاتیک پروستات موجب پس رفت سرطان می‌شود و تجویز تستوسترون به بیماران ارکیکتومی شده سبب تحریک رشد سرطان می‌شود. مطالعات بعدی این گزارش را تأیید کردند و اثرات مفید محرومیت از آندروژن در پسرقت تومور و افزایش سورویوال اکثر بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات را نشان دادند.

سلولهای اپی‌تلیالی پروستات طبیعی برای انجام فرآیندهای متابولیکی خود به آندروژنها نیازمند هستند. فعالیت بیولوژیک آندروژنها در پروستات به تبدیل آنها به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) در داخل سلولهای پروستات بستگی دارد که تحت تأثیر آنزیمی موسوم به ۵-آلفا‌دوکتاز انجام می‌گیرد (۱، ۱۰). DHT به رسپتور پروتئینی خاصی متصل شده و مجموعه هورمون - رسپتور وارد هسته سلول می‌شود. در داخل هسته این مجموعه به پذیرنده‌های خاصی (acceptor sites) بر روی ملکول DNA متصل می‌گردد و DNA را فعال می‌کند که منجر به (Copy) رونویسی mRNA خاصی می‌شود که این mRNA نیز به نوبه خود تشکیل پروتئین‌های خاصی را که وجودشان برای انجام فونکسیون‌های متابولیکی سلول پروستات ضروری می‌باشد موجب می‌شود. در غیاب آندروژنها پروستات آتروفی می‌شود (۱، ۱۰).

آدنوکارسینوم پروستات از سلولهای نامتجانسی تشکیل شده که از نظر وابستگی به آندروژن با هم متفاوت می‌باشند. بعضی از سلولهای آن برای باقی ماندنشان نیاز به وجود مقادیر فیزیولوژیک هورمون تستوسترون دارند در حالیکه برخی دیگر تقریباً در غیاب آندروژنها می‌توانند باقی بمانند. تومورهائی که عمدتاً از سلولهای androgen - dependent تشکیل شده‌اند بخوبی به androgen withdrawal therapy جواب میدهند در حالی که آنتهای که عمدتاً از سلولهای androgen - independent ساخته شده‌اند این پاسخ را نمی‌دهند.

تولید آندروژنها به وسیله بیضه و غدد فوق کلیه توسط محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و از طریق ۲ مکانیسم فیدبک منفی جداگانه تنظیم می‌گردد. از هیپوتالاموس LHRH ترشح می‌شود که با تأثیر بر روی هیپوفیز قدامی سبب آزاد شدن LH و FSH می‌گردد. LH سلولهای لیدیک بیضه را وادار به تولید تستوسترون

می‌کند. تستوسترون به نوبه خود از طریق مکانیسم پس نورد منفی ترشح LH را مهار می‌کند. استروژنها هم مهارکننده‌های قوی ترشح LH هستند. مهار ترشح LH مکانیسم اصلی اثر استروژن‌تراپی در آدنوکارسینوم پروستات می‌باشد. استروژنها همچنین باعث افزایش میزان TeBG میشوند و به این ترتیب مقدار کل تستوسترون آزاد را کاهش می‌دهند.

ترشح آندروژنها از آدرنال با تحریک ACTH از هیپوفیز قدامی صورت می‌گیرد. ترشح این هورمون از هیپوفیز خود با تحریک CRF از هیپوتالاموس صورت می‌گیرد. آندروژنهای فوق کلیه اثر فیدبک منفی بر روی ترشح ACTH ندارند. این اثر توسط کورتیزون اعمال می‌شود. آندروژنهای فوق کلیه نسبت به تستوسترون ضعیف‌تر هستند.

روش و مواد

از ۴ اردیبهشت ۶۹ لغایت ۲۶ خرداد ۷۳ در یک بررسی پروسپکتیو، placebo controlled و double blind ۸۰ بیمار را با تشخیص پاتولوژیک آدنوکارسینوم پروستات با متاستازهای استخوانی (stage D2) و علائم درد استخوان ناشی از این متاستازها که سرطان، اخیراً در آنها تشخیص داده شده بود و هیچ درمانی دریافت نکرده بودند با هدف ارزیابی و مقایسه نتایج combination hormone therapy با اختگی به روش جراحی و یا مدیکال به تنهایی مورد مطالعه قرار دادیم. الگوی ما در انتخاب بیماران در این بررسی موارد زیر بودند.

Inclusion Criteria:

- Biopically proven adenocarcinoma of prostate
- stage D2 with cancer related bone pain
- newly diagnosed
- without previous treatment

Exclusion criteria :

- performance status worse than 3⁽¹⁾
- interstitial pneumopathy

چون جزو عوارض نادر آناندرون است)

- severe hepatic impairment.

1- performance status (WHO)

1 - Normal activity without restriction

2 - Ambulatory (able to light work/home work)

3 - In bed less than 50% of day time (full self care)

4 - In bed more than 50% of day time (limited self care)

5 - > 100 bed ridden

(چون آناندرون و فلو تاماید متابولیسم کبدی دارند)

بیماران بطور رندم در چهار گروه تحت درمان قرار گرفتند.

جدول شماره ۱- انواع درمانهای انجام شده و تعداد بیماران در هر گروه

نوع اقدام	Medical Castration (LHRH agonist)		Surgical Castration (Orchiectomy)	
	پلاسیبو	آنتی آندروژن	پلاسیبو	آنتی آندروژن
N = ۶۸	۱۸	۱۴	۱۹	۱۷

گروه یک: LHRH آگونیست به شکل تزریقی زیر جلدی ماهیانه به علاوه پلاسیبو خوراکی (۲۰ نفر).
 گروه دو: LHRH آگونیست به شکل تزریقی زیر جلدی به علاوه آنتی آندروژن (آناندرون و یا فلو تاماید) (۱۷ نفر).
 گروه سه: ارکیکتومی به علاوه پلاسیبو P.O. (۲۴ نفر)
 گروه چهار: ارکیکتومی به علاوه آنتی آندروژن P.O. (آناندرون و یا فلو تاماید) (۱۹ نفر)
 سن بیماران از ۵۱ سال تا ۸۹ سال بود.

ضایعات متاستاتیک استخوانی در X-ray در ۷۲ بیمار استئوبلاستیک (۹۰٪)، در ۶ بیمار mixed استئوبلاستیک و استئولیتیک (۸٪) و در ۲ بیمار استئولیتیک (۲٪) بودند.
 از مجموع ۸۰ بیمار، ۱۲ بیمار به علت عدم مراجعه در طول دوره ۱۵ ماهه مطالعه قابل ارزیابی نبودند: ۲ بیمار در گروه LHRH آگونیست + پلاسیبو، ۳ بیمار در گروه LHRH آگونیست + آنتی آندروژن، ۵ بیمار در گروه ارکیکتومی + پلاسیبو و ۲ بیمار در گروه ارکیکتومی + آنتی آندروژن.

در گروه یک برای آنکه نتایج با medical castration به تنهایی ارزیابی شده باشد برای جلوگیری از فنومن flare-up داروی آنتی آندروژن همراه تجویز نشد. در ابتدا و قبل از شروع درمان آزمایشات رونین به علاوه اندازه‌گیری مقدارهای PAP، PSA، سرم در بیماران انجام شد. اندازه‌گیری مقدارهای PAP و PSA سرم در ماه ۱، ۳، ۶ و ۱۵ بعد از شروع درمان بعنوان شاخص‌هایی برای ارزیابی پاسخ objective بیماران به درمان تکرار می‌شد. برای اطمینان از یکنواختی و قابل مقایسه بودن مقدارهای اندازه‌گیری شده در بیماران، همه اندازه‌گیریها در یک آزمایشگاه انجام شد. همچنین اسکن ایزوتوپ استخوانها در ماه ۱، ۳، ۶ ماه و ۱۵ بعد از شروع درمان بعنوان شاخص دیگری برای ارزیابی پاسخ objective بیماران به درمان انجام شد و هر اسکن با اسکن قبل از شروع درمان در آن بیمار مقایسه شد.

در ارزیابی بهبود یا عدم بهبود درد استخوان بعنوان یک شاخص subjective، بیمارانی که fair or good response داشتند با پاسخ مثبت تلقی شدند. تأثیر (effective) درمان در بیماران هر گروه بر اساس موارد زیر ارزیابی و مقایسه شد:

- کاهش (۹۰٪) و یا نرمال شدن مقادیر PAP و PSA سرم در

اندازه‌گیریهای بعد از شروع درمان (objective response).

- بهبود یا نرمال شدن متاستازهای اسکلتی در اسکن ایزوتوپ استخوانها در بررسی‌های بعد از شروع درمان (objective response)

- بهبود درد استخوان در بررسی‌های بعد از شروع درمان (subjective response)

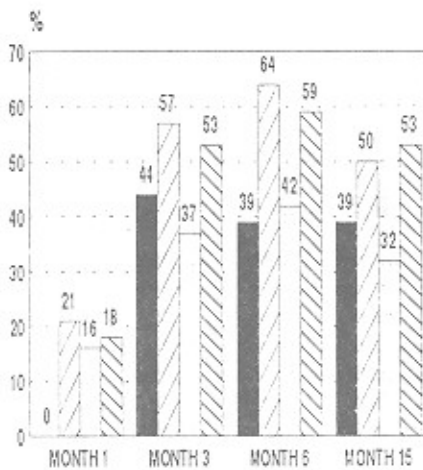
time to death نیز در هر گروه مقایسه شد.

نتایج

در بررسی‌های ماه ۱:

در اندازه‌گیریهای میزان P.S.A. سرم (شکل ۱) در گروه یک هیچ بیمار (۰٪) در گروه دو ۳ بیمار (۲۱٪)، در گروه سه ۳ بیمار (۱۶٪) و در گروه چهار ۳ بیمار (۱۸٪) کاهش بیش از ۹۰٪ نرمال شدن میزان P.S.A. سرم را نشان دادند.

شکل ۱- نسبت بیماری که در آنها P.S.A. طبیعی شده یا کاهش بیش از ۹۰٪ داشته است.



در اندازه‌گیریهای میزان P.A.P. سرم (شکل ۲) در گروه یک بیمار (۰٪)، در گروه دو ۴ بیمار (۲۹٪)، در گروه سه ۴ بیمار (۲۱٪) و در گروه چهار ۴ بیمار (۲۴٪) کاهش بیش از ۹۰٪ یا نرمال شدن میزان P.A.P. سرم را نشان دادند.

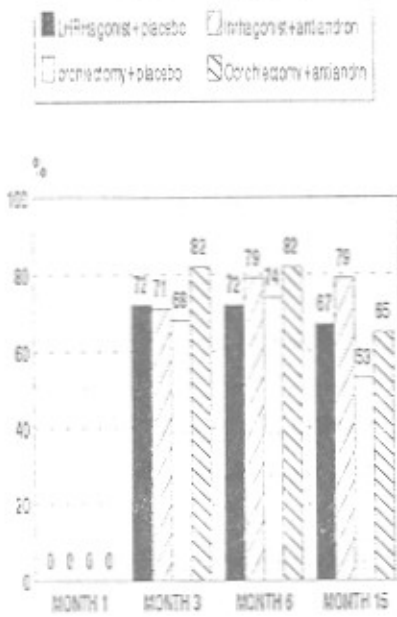
در بررسی‌های اسکن ایزوتوپ استخوانها (شکل ۳) در گروه یک هیچ بیمار (۰٪)، در گروه دو ۵ بیمار (۳۶٪)، در گروه سه ۵ بیمار (۲۶٪) و در گروه چهار ۵ بیمار (۲۹٪) بهبود یا نرمال شدن متاستازهای استخوانی را نشان دادند.

در اندازه‌گیریهای میزان P.A.P سرم (شکل ۲) در گروه یک ۹ بیمار (۵۰٪)، در گروه دو ۸ بیمار (۵۷٪)، در گروه سه ۹ بیمار (۴۷٪) و در گروه چهار ۱۰ بیمار (۵۹٪) کاهش بیش از ۹۰٪ یا نرمال شدن میزان P.A.P سرم را نشان دادند.

در بررسیهای اسکن ایزوتوپ استخوانها (شکل ۳) در گروه یک ۱۰ بیمار (۵۶٪) در گروه دو ۹ بیمار (۶۴٪)، در گروه سه ۱۰ بیمار (۵۳٪) و در گروه چهار ۱۰ بیمار (۵۹٪) بهبود یا نرمال شدن متاستازهای استخوانی را نشان دادند.

در مورد درد استخوان (شکل ۴) در گروه یک ۱۳ بیمار (۷۲٪)، در گروه دو ۱۰ بیمار (۷۱٪)، در گروه سه ۱۳ بیمار (۶۸٪) و در گروه چهار ۱۴ بیمار (۸۲٪) کاهش یا بهبودی درد را نشان دادند.

شکل ۴- نسبت بهارانی که کاهش درد داشته‌اند



در بررسیهای ماه ۶:

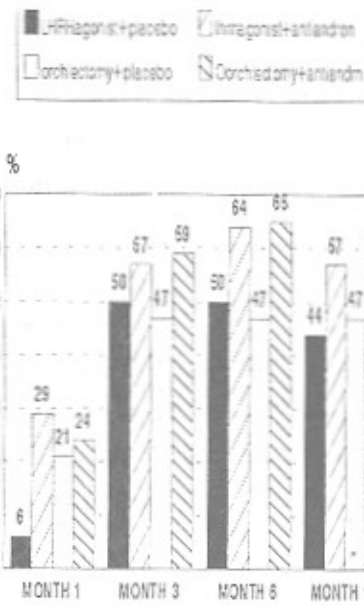
در اندازه‌گیریهای میزان P.S.A سرم (شکل ۱) در گروه یک ۷ بیمار (۳۹٪) در گروه دو ۹ بیمار (۶۴٪) در گروه سه ۸ بیمار (۴۲٪) و در گروه چهار ۱۰ بیمار (۵۹٪) کاهش بیش از ۹۰٪ نرمال شدن میزان P.S.A سرم را نشان دادند.

در اندازه‌گیریهای میزان P.A.P سرم (شکل ۲) در گروه یک ۹ بیمار (۵۰٪) در گروه دو ۹ بیمار (۶۴٪)، در گروه سه ۹ بیمار (۴۷٪) و در گروه چهار ۱۱ بیمار (۶۵٪) کاهش بیش از ۹۰٪ یا نرمال شدن میزان P.A.P سرم را نشان دادند.

در بررسیهای اسکن ایزوتوپ استخوانها (شکل ۳) در گروه یک ۹ بیمار (۵۰٪) در گروه دو ۱۰ بیمار (۷۱٪)، در گروه سه ۱۱ بیمار (۷۲٪) و در گروه چهار ۱۲ بیمار (۷۱٪) بهبود یا نرمال شدن متاستازهای استخوانی را نشان دادند.

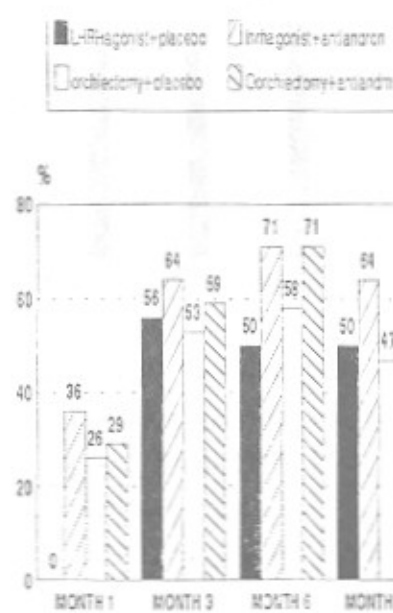
در مورد درد استخوان (شکل ۴) در گروه یک ۱۳ بیمار (۷۲٪)، در گروه دو ۱۱ بیمار (۷۹٪)، در گروه سه ۱۴ بیمار (۷۴٪) و در گروه چهار ۱۴ بیمار (۸۲٪) کاهش یا بهبودی درد را نشان دادند.

شکل ۲- نسبت بهارانی که P.A.P در آنها طبیعی شده یا کاهش بیش از ۹۰٪ داشته است



در مورد درد استخوان (شکل ۴) در گروه یک ۱ بیمار (۶٪) کاهش درد را نشان داد، ۱۱ بیمار (۶۱٪) تغییری در دردشان نداشتند و ۶ بیمار (۳۳٪) دردشان بیشتر شد، در گروه دو ۸ بیمار (۵۷٪) کاهش یا بهبودی درد را نشان دادند و ۶ بیمار (۴۳٪) تغییری در دردشان نداشتند. در گروه سه ۱۰ بیمار (۵۳٪) و در گروه چهار ۱۰ بیمار (۵۹٪) کاهش یا بهبودی درد را نشان دادند.

شکل ۳- نسبت بهاران دارای اسکن طبیعی



در بررسیهای ماه ۳:

در اندازه‌گیریهای میزان P.S.A سرم (شکل ۱) در گروه یک ۸ بیمار (۴۴٪)، در گروه دو ۸ بیمار (۵۷٪)، در گروه سه ۷ بیمار (۳۷٪) و در گروه چهار ۹ بیمار (۵۳٪) کاهش بیش از ۹۰٪ میزان P.S.A سرم را نشان دادند.

در بررسیهای ماه ۱۵ :

اسپیرونولاکتون، سیانوکتون (cyanoketone) و کتوکنازول (ketoconazol) برای این منظور در کلینیک استفاده می‌شوند (۳،۱).

۴ - مهار کردن عمل هورمونهای آندروژنی

آنتی آندروژنها شامل دو گروه آنتی آندروژنهای استروئیدی و آنتی آندروژنهای غیر استروئیدی یا خالص هستند. آنتی آندروژنهای استروئیدی علاوه بر اینکه از طریق رقابت با هورمون DHT گیرنده‌های پروتئینی داخل سلولی را اشغال کرده و خاصیت ضد آندروژنی خود را اعمال می‌کنند، ترشح LH و سنتز تستوسترون را نیز مهار می‌کنند. megestrol acetate و cyproterone آنتی آندروژنهای استروئیدی هستند. آنتی آندروژنهای غیر استروئیدی یا خالص اثر خود را صرفاً از طریق رقابت با DHT و اشغال گیرنده‌های پروتئینی و داخل سیتوپلاسمی اعمال می‌کنند (ترشح LH و سنتز تستوسترون را مهار نمی‌کنند). Casodex , Flutamide , Amandron از آنتی آندروژنهای غیر استروئیدی هستند (۱۶،۷،۱).

دو سؤال اساسی و مهم در زمینه هورمون درمانی سرطان پروستات هنوز مطرح هستند :

- ۱ - آیا هورمون درمانی را باید زود و پس از تشخیص یک آدنوکارسینوم پروستات شروع کرد یا می‌توان تا زمانی که بیمار آسمپتوماتیک می‌ماند آنرا به تأخیر انداخت ؟ (۱۲،۲،۱)
- ۲ - چه شکلی از هورمون درمانی را باید برای بیماران اعمال کرد ؟ حذف آندروژنهای بیضه به تنهایی (اختگی به روش مدیکال یا بوسیله جراحی) و یا حذف کامل آندروژنها مشتمل بر حذف آندروژنهای بیضه همراه با حذف آندروژنهای سورنال‌ها؟ (۱۱،۶،۵،۴،۱)

Combination Therapy : Clinical Studies

Labrie و همکاران در ۱۹۸۲ ، ۱۹۸۵ نتایج خیلی خوبی از Combination therapy با اختگی + فلوتامید گزارش کردند (۱). از آن زمان تا کنون مطالعات متعدد پروسپکتیو- رندم و double blind در این زمینه صورت گرفته‌اند. در یک مطالعه وسیع که بوسیله NCI انجام شده ۶۰۳ بیمار در طول ۱۵ ماه بطور رندم لوپیرولید (LHRH اگونیست) به علاوه پلاسبو و یا لوپیرولید به علاوه فلوتامید دریافت کردند. گروهی که لوپیرولید به علاوه فلوتامید گرفته بودند یک progression - free survival طولانی تر (۱۶/۵ در مقابل ۱۳/۹ ماه) و یک افزایش در median length of survival (۳۵/۶ در مقابل ۲۸/۳ ماه) داشتند (۱).

در یک مطالعه که در کانادا انجام شد ۲۰۳ بیمار به طور رندم تحت درمان با castration به علاوه پلاسبو و یا castration به علاوه آناندرون قرار گرفتند (Canadian Anandron Study Group 1990).

در اندازه‌گیریهای میزان P.S.A سرم (شکل ۱) در گروه یک ۷ بیمار (۳۹٪) در گروه دو ۷ بیمار (۵۰٪) در گروه سه ۶ بیمار (۳۲٪) و در گروه چهار ۹ بیمار (۵۳٪)، کاهش بیش از ۹۰٪ نرمال شدن میزان P.S.A سرم را نشان دادند.

در اندازه‌گیریهای میزان P.A.P سرم (شکل ۲) در گروه یک ۸ بیمار (۴۴٪) در گروه دو ۸ بیمار (۵۷٪) ، در گروه سه ۹ بیمار (۴۷٪) و در گروه چهار ۱۰ بیمار (۵۹٪) کاهش بیش از ۹۰٪ یا نرمال شدن میزان P.A.P سرم را نشان دادند.

در بررسیهای اسکن ایزوتوپ استخوانها (شکل ۳) در گروه یک ۹ بیمار (۵۰٪) در گروه دو ۹ بیمار (۶۴٪) ، در گروه سه ۹ بیمار (۴۷٪) و در گروه چهار ۱۰ بیمار (۵۹٪) بهبود یا نرمال شدن متاستازهای استخوانی را نشان دادند.

در مورد درد استخوان (شکل ۴) در گروه یک ۱۲ بیمار (۶۷٪) ، در گروه دو ۱۱ بیمار (۷۹٪) ، در گروه سه ۱۰ بیمار (۵۳٪) و در گروه چهار ۱۱ بیمار (۶۵٪) کاهش یا بهبودی درد را نشان دادند.

Survival time در بیماران گروه چهار بیشتر از Survival time در بیماران گروه یک و گروه سه بود (شکل ۵).

در گروه یک ۱۵ ماه پس از شروع درمان ۱۱ بیمار (۶۱٪) ، در گروه دو ۱۵ ماه پس از شروع درمان ۱۱ بیمار (۷۹٪) ، در گروه سه ۱۵ ماه پس از شروع درمان ۱۲ بیمار (۶۳٪) و در گروه چهار ۱۵ ماه پس از شروع درمان ۱۲ بیمار (۷۱٪) زنده بودند.

بحث

هدف از هورمون تراپی در آدنوکارسینوم پروستات قطع تحرک اندروژنها هست. برای رسیدن به این هدف چند راه وجود دارد.

۱ - برداشتن بیضه‌ها (Bilateral orchietomy) انجام اریکتومی دو طرفه مقدار سرمی تستوسترون را از ۶۰۰ نانوگرم در دسی لیتر تا حد ۵۰ نانوگرم در دسی لیتر کاهش میدهد (Young and Kent, 1986, Robinson and Thomas, 1971, Mackier, 1972, Shearer et al, 1973).

بدنبال کاهش تستوسترون سرم متابولیسم گروهی از سلولهای سرطانی که به اندروژنها وابسته میباشند به نحو بارزی متوقف شده، در اکثریت بیماران (۸۰٪ - ۶۰٪ بیماران) به یک remisison (remission) کلینیکی منجر میگردد (Trachtenberg and Walsh , 1982).

۲ - مهار ترشح LH با استفاده از آندروژنها و یا با استفاده از LHRH اگونیست‌ها (۱۴،۹،۸).

۳ - جلوگیری از سنتز هورمونهای آندروژنی هورمون تستوسترون طی یک سری واکنشهای بیوشیمیایی و با دخالت آنزیم از کلسترول و استات ساخته می‌شود بنابراین با مهار این آنزیمها می‌توان از ساخته شدن تستوسترون جلوگیری کرد. مهار کننده‌های آنزیمی شامل آمینوگلوتمید (aminoglutethimide)،

تأیید نکرده‌اند (۱۷ و ۱۸).

نتیجه

این مطالعه پروسپکتیو، رندم و double blind نشان می‌دهد که درصد پاسخهای مثبت subjective, objective و نیز survival time بیماران با آدنوکارسینوم متاستاتیک پروستات که combination therapy (اختگی به روش جراحی با مدیکال به علاوه آنتی‌آندروژن) شده بودند بیش از بیمارانی است که فقط ارکیکتومی شده و یا LHRH آگونیست گرفته بودند. به عبارت دیگر بلوک کامل آندروژن با نتایج بهتری همراه است.

median survival در گروه پلاسبو ۱۹ ماه و در گروه آناندرون ۲۶ ماه بود (۱). مطالعه مشابهی شامل ۴۵۷ بیمار با آدنوکارسینوم پیشرفته پروستات بوسیله انجام International Anandron Study Group انجام شده (۱۹۹۲) و تفاوت‌های آماری قابل توجه از نظر Complete or partial response و Cancer related survival در گروهی که آناندرون دریافت کرده بودند در مقایسه با گروهی که پلاسبو دریافت کرده بودند گزارش شده است (۱). مطالعات متعدد دیگری نیز تاکنون صورت گرفته و بسیاری از این مطالعات نشان می‌دهند که complete androgen blockade با موارد بیشتر survival و objective response در بیماران همراه بوده است (۱، ۴، ۵، ۶، ۱۱)، اگرچه برخی مطالعات هم این موضوع را

منابع

- Campbell's Textbook of Urology. Sixth Edition, 1992.
- Early versus late endocrine therapy. Advanced Prostatic carcinoma. Kozłowski- JM; Ellis- WT; Urol- Clin- North- Am. 1991. Feb; 18(1): 15-24.
- Lowe- FC; Bamberger- MH; Indication of use of ketoconazole in management of metastatic prostate cancer. Urology. 1190 Dec; 36(6): 541-5
- Rao - BR ; Geldof -AA ; Van - der - Wilt - CL; Hucher-M; Efficacy and advantages in the use of low doses of Anandron and estrogen combination in the treatment of prostate cancer. J- Steroid- Biochem. 1987; 27 (46): 871-5
- Servadio- c. Mukamel-E; Nussbaum- B; Fifteen year's experience of combined hormone chemotherapy in metastatic prostate cancer. Urology. 1992 Mar 39(3): 274-6.
- Pinault-S; Tetu-B; Gagnon-J; Monfette-G; Dupont-A; Labrie-F; Transrectal ultrasound of local prostate cancer in patients treated with LHRH agonist and in combination with flutamide. Urology 1992 Mar; 39(3) : 254-61.
- Brogden - RN; Ehrisp -; Flutamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties; and therapeutic use in advanced prostatic cancer. Drugs-aging. 1991 Mar; 1(2): 104-15.
- Goldspiel-BR; Kohler-DR; Goserelin acetate implant :a depot luteinizing hormone - releasing hormone analog for advanced prostate cancer. DJCP 1991 Jul-Aug; 25(7-8) :796-804.
- Chrips - p ; Sorkin-EM ; Leuporelin A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. Drugs-Aging. 1991 Nov - Dec ; 1(6) : 487-506.
- McConnell-JD; Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer. Urol - Clin - North - Am. 1991 Feb; 18(1) :1-13
- Beland-G; Combination of Anandron with orchietomy in treatment of metastatic prostate cancer. Results of double-blind study. Urology. 1991 ; 37 (2suppl) : 25-9.
- Kozłowski - JM ; Ellis - WJ ; Grayhack - JT ; Advanced Prostatic carcinoma. Early versus late endocrine therapy. Urol- Clin- North- Am. 1991 Jan; 5(1) : 21-30; discussion 30,32,337.
- Goldenberg-SL; Bruchovsky-N ; Urol Hormone therapy of advanced prostate cancer : Clin - North-Am. 1991 Feb ; 18(1) : 111-22.
- Chrip - p ; Goa - Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties , and clinical use in sex hormone - related conditions. Drugs.1991 Feb ; 41(2) : 254-88.
- Johansson-JE ; Andersson-So ; Holmberg-L; Bergstrom-R; Primary orchietomy versus estrogen thrapy in advanced prostatic cancer-a randomized study : results after 7 to 10 years of follow up. J-Urol. 1991 Mar ; 145(3) : 529-22 ; discussion 522-3.
- Sciarra-F; Toscano-V; Concolino-G; Di-Silverio -F; Anriandrogen's : clinical applications. J- Steroid- Biochem- Mol- Biol. 1990 Nov 20 ; 37(3): 349-62.
- (DAPROCA). Iversen-p ; Zoladex plus flutamide vs. orchietomy for advanced prostate cancer. Danish prostatic cancer Group. Eur-Urol. 1990 ; 18 suppl 3 : 34-40.
- The EORTC GU Group. Denis-L ; Smith-PH ; De-Moura - JL ; Newling - DW; Bono-A; Keuppens-F ; Robinson - M ; Orchietomy vs. zoladex plus flutamide in patients with metastatic prostate cancer.Eur-Urol. 1990 ; 18 suppl 3 : 34-40.