

전이 전립선암의 병용 안드로겐차단요법에 대한 임상적 반응

Clinical Response of Combined Androgen Blockade in Metastatic Prostate Cancers

Suk Young Lee, Young Sig Kim, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Yonsei University College of
Medicine, Seoul, Korea

대한비뇨기과학회지
제41권 제3호 2000년

Purpose: In Korea, there has not been a comparative study in terms of treatment methods of metastatic prostate cancer and the matter is still under investigation. We analyzed the results of CAB and tried to elucidate the clinical course of those who underwent CAB.

Materials and Methods: 60 metastatic prostate cancer patients who underwent CAB from March 1991 to July 1997 and who were eligible to follow up for at least 6 months were enrolled in this study. The interval to conversion to hormonal refractory prostate cancer (HRPC) after CAB, the interval to death after conversion to HRPC and survival curve were analyzed according to initial Gleason's score and PSA level.

Results: Mean patient age was 67.2 years and mean follow-up duration was 25.4 months (6-62). During the follow-up period, 30 patients (50%) showed rise of PSA, 5 (17%) of whom revealed steroid withdrawal syndrome and the remaining 25 patients were converted to HRPC. The mean interval to conversion was 18.2 months (4-43). 12 patients died and mean interval from conversion to HRPC to death was 12.2 months (5-24) and the mean survival duration after CAB of the patients who died was 28.2 months (11-53). The mean survival duration was 41.9 months (6-62). The overall (actuarial) survival rates of the whole patients were 86.2%, 65.2% and 38.4% in 2 years, 3 years and 5 years, respectively. There was no correlation between the initial PSA level and conversion to HRPC ($p>0.05$) but the higher the Gleason's score was, the more likely the patient was to be converted to HRPC ($p<0.05$).

Conclusions: In metastatic prostate cancer, initial PSA was not a predictive factor for response to CAB. But, higher initial Gleason's score significantly correlated with higher conversion rate to HRPC. Within the limits of this study, one can at least assume that CAB is not inferior to monotherapy in its clinical results. (Korean J Urol 2000; 41: 361~6)

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이석영·김영식·홍성준

접수일자 : 1999년 8월 5일
체택일자 : 2000년 1월 31일

교신저자 : 홍성준
세브란스병원
비뇨기과학교실
서울시 서대문구 신촌동
134 ☎120-752
전화 : (02) 361-5800
e-mail : sjhong346@ymc.yonsei.ac.kr

Key Words: Combined androgen blockade, Hormone refractory prostate cancer,
Antiandrogen withdrawal syndrome

서 론

전이 전립선암의 치료에 있어 내분비요법의 개발은 아주 중요한 역할을 하였다. 즉, LHRH agonist 같은 시상하부에 영향을 주는 약제와 스테로이드성 혹은 비스테로이드성 항안드로겐제 같은 안드로겐의

말초 효과를 차단하는 약제가 단독 또는 병용요법으로 시도되었다. 그러나 아직까지 이들의 효과, 부작용 및 비용면에서의 비교연구가 충분치 않지만, 전이 전립선암의 치료를 위한 안드로겐 차단에 있어 단독 요법보다 병용요법이 효과적일 수 있다는 가능성에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다.¹⁻⁷ 전이 전립선암 치료에서 병용 안드로겐 차단요법 (combined andro-

Table 1. Comparison of mortality rate and number of conversion to HRPC according to Gleason's score in total patients undergoing combined androgen blockade

Gleason's score	No.	Mortality rate (%)	No. of conversion to HRPC (%)
≤4	5	0 (0)	0 (0)
5-7	20	1 (5)	7 (35)
8-10	35	11 (31)	18 (51)

HRPC; hormone refractory prostate cancer

gen blockade)의 이론적 배경은 고환에서 생성되는 테스토스테론뿐만 아니라 부신에서 생성되는 dehydroepiandrosterone까지 차단하여 안드로겐에 의존하는 암세포 클론을 총체적으로 억제하여 단일요법에 비해서 암의 진행을 자연시키고 환자의 생존을 더 연장시킨다는 것 있지만, 이에 대한 임상적 효과에 대해서는 아직까지는 논란의 대상이 되고 있고, 삶의 질 향상 관점에서 단일요법과 비교했을 때 별 차이가 없다는 보고도 있다.^{6,7} 그러나 아직 국내에서는 전이 전립선암에서 단일요법과 병용요법을 비교 연구한 보고를 접하기가 쉽지 않다. 본 연구에서는 전이 전립선암에 대한 병용 안드로겐 차단요법의 결과를 분석하여 그 임상적 경과에 대해서 알아보자 하였다.

대상 및 방법

1991년 3월부터 1997년 7월 까지 본원에서 D2병기 전립선암으로 진단받은 환자 중 LHRH analogue로 내과적 거세를 받았거나 혹은 고환절제술로 외과적 거세를 받고 동시에 항안드로겐 제제의 병용투여를 6개월 이상 시행 받은 환자로 6개월 이상 추적조사가 가능했던 60명을 대상으로 하였다. LHRH analogue는 goserelin acetate 3.6mg을 4주마다 복부피하에 이식하였고 항안드로겐 제제는 비스테로이드계인 flutamide 750mg을 지속적으로 매일 복용시켰다. 혈중 전립선 특이 항원수치는 처음 3개월간 매달 1회, 이후부터는 3개월에 한번씩 측정하였다. 8주 이내에 진단 당시의 혈중 전립선 특이 항원수치보다 50% 이상 감소한 경우에 병용안드로겐 차단요법에 반응을 보이는 것으로 간주하였으며,⁸ 혈중 테스토스테론 수치를 확인하여 내과적 혹은 외과적 거세수준 이하로 저하되어 있으나 3회 연속 측정한 수치가 증가하는 경향을 보이거나 항안드로겐 투여중지 증후군 (antian-drogen withdrawal syndrome)으로 생각하고 flutamide 투여를 중지한 후에도 지속적인 혈중 전립선 특이 항원수치의 증가를 보이는 경우에는 호르몬 저항성 전립선암 (hormone refractory prostate cancer; HRPC)으로 간주

하였다.

모든 대상 환자에서 치료에 따른 혈중 전립선 특이 항원수치의 변화 추이를 관찰하였고, 병용 안드로겐 차단요법 시행부터 호르몬 저항성 전립선암으로의 전환 기간, 전환 이후 사망까지의 시간 및 최종 추적까지의 생존율을 구하여, 처음 진단 당시의 Gleason's score 및 혈중 전립선 특이 항원수치에 따른 치료반응과의 관련성에 대해서 분석하였다.

통계적 유의성 여부는 student's t-test를 이용하였으며 p 값이 0.05이하인 경우에 의미가 있는 것으로 간주하였다. 생존함수는 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 구하였다.

결 과

환자의 평균 연령은 67.2세였고 평균 추적 기간은 25.4개월 (6-62개월)이었다. 병용 안드로겐 차단요법 시행 후 추적 기간 중에 혈중 전립선 특이 항원수치의 재상승은 30례 (50%)에서 보였으며, 이들 중 5례에서는 flutamide 투여를 중단한 후에 전립선 특이 항원이 감소하는 항안드로겐 투여 중지 증후군 현상을 보였으며, 호르몬 저항성을 보인 경우는 25례였다 (Table 1). 호르몬 저항성 전립선암으로 전환된 환자 25명 중 추적 기간 동안에 12례가 사망하였으며, 호르몬 저항성 전립선암으로 전환된 후 사망까지의 평균 기간은 12.2개월 (5-24개월)이었다. 전체 환자의 병용 안드로겐 차단요법의 평균 반응 기간은 18.2개월 (4-43개월)이었고, 평균 생존 기간은 병용 안드로겐 차단요법 시행 이후 41.9개월 (6-62개월)이었다. 전체 환자들의 누적 생존율은 2년 추적 기간에는 86.2%, 3년 추적 기간 동안에는 65.2%, 그리고 5년 추적 기간 생존율은 38.4%를 보였다 (Fig. 1).

Gleason's score에 따라 환자를 분류하였을 때 4이하인 환자는 5례, 5-7인 환자는 20례, 8-10인 환자는 35례이었으며, 그에 따른 진단 당시 혈중 전립선 특이 항원의 평균수치는 각각 38.9ng/ml, 137.7ng/ml, 1032.4ng/ml 였고, 호르몬 저항성 전립선암으로 전환한 환자수는 각각 0례 (0%), 7례 (35%)와 18례 (51%)이었으

Table 2. Characteristics of total patients undergoing combined androgen blockade

	HRPC group	Non-HRPC group	AWS	p value*
No. pts	25	30	5	
Age (yrs)	63.3 (52-75)	69.5 (58-84)	64.6 (56-75)	
Initial PSA (ng/ml)	399.4 (22-5610)	146.7 (11-1027)	1103.6 (45-1882)	0.1297
Gleason's score	8.03 (5-10)	6.81 (4-10)	9.2 (8-10)	0.0024
Duration of CAB (mon.)	26.9 (8-53)	27.9 (6-62)	22.8 (9-35)	

HRPC; hormone refractory prostate cancer, AWS; antiandrogen withdrawal syndrome, CAB; combined androgen blockade, *; compared with HRPC and non-HRPC group

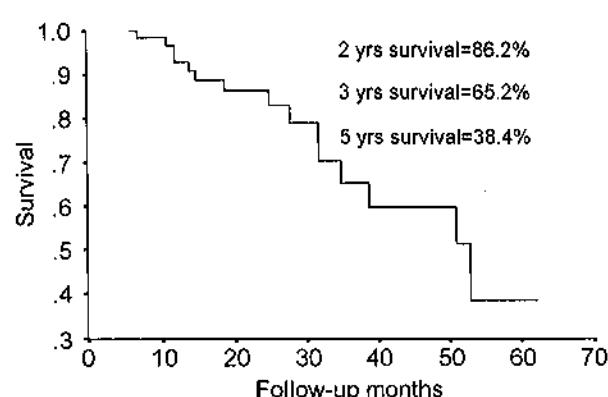


Fig. 1. The overall survival in total patients with metastatic prostate cancer undergoing combined androgen blockade

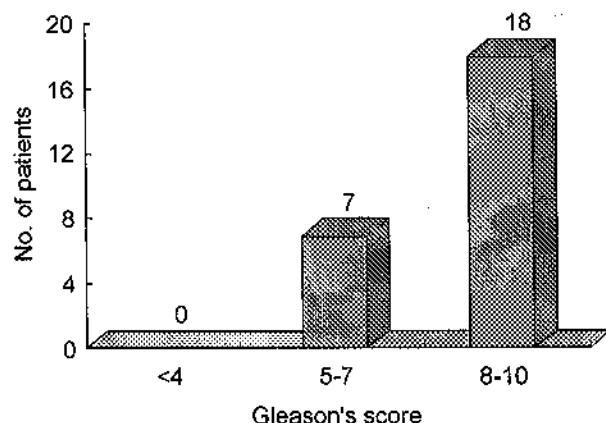


Fig. 2. Grouping according to Gleason's score in patients with hormone refractory prostate cancer undergoing combined antiandrogen blockade

며 (Fig 2), 사망 환자수는 각각 0례 (0%), 1례 (5%)와 11례 (31%)로 나타났다. 호르몬 저항성 전립선암으로 전환된 경우와 그렇지 않은 군 간의 전단 당시 평균 혈중 전립선특이 항원수치는 각각 399.4ng/ml와 146.7ng/ml로 호르몬 저항성으로 전환된 군에서 전립선 특이 항원수치가 높게 나타났으나 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았다. 반면에 전단 당시의 Gleason's score는 높을수록 호르몬 저항성 전립선암으로의 전환이 많이 나타났으며 이는 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였다 (Table 2).

항안드로겐 투여중지 중후군을 보인 5례의 환자들의 평균 Gleason's score는 9.2 (8-10)로 모두 8 이상으로 나타났으며, 병용 안드로겐 차단요법 시행 후 평균 19.6 ± 14.6 (8.6-44.4)주에 혈중 전립선특이 항원수치가 정상범주로 감소하였고, 병용 안드로겐 차단요법을 시행 받은 기간은 평균 91 ± 48.6 (39-141)주였다. 중앙 혈중 전립선특이 항원 수치가 11.0 ($7.32-360$)ng/ml으로 재상승하였을 때 항안드로겐 투여중지 중후군을 의심하여 flutamide 투여를 중단하였다. flutamide 투여 중단 후 평균 7 ± 3 (4-11)주에 혈중 전립선특이

항원수치는 flutamide 투여 중단 시의 전립선특이 항원수치보다 80% 이상 감소하였으며, 이 때 평균 전립선특이 항원수치는 5.0 ± 5.2 (1.0-14.3)ng/ml 이었다. Flutamide 투여중단 후 반응 기간의 중간값은 30.5주였다 (Fig. 3, 4).

고 칠

진행성 전립선암의 치료는 1941년에 Huggins⁹가 수술적 고환 절제가 효과적임을 보고한 이래 이 방법은 현재까지도 치료의 기본이 되어 왔다. 그러나 거세를 통해서 혈중 테스토스테론 농도를 약 90% 정도 감소시킬 수는 있지만 부신에서 생성되는 약 8-10% 정도의 안드로겐은 영향을 받지 않는다. 거세를 받은 환자에서도 가장 강력한 안드로겐인 dehydrotestosterone (DHT)의 전립선 내 농도가 정상의 약 40% 정도로 검출된다. 따라서 전립선암을 더 효과적으로 치료하기 위해서는 고환에서 생성되는 테스토스테론뿐 아니라 부신에서 유래되는 안드로겐의 작용을 동시

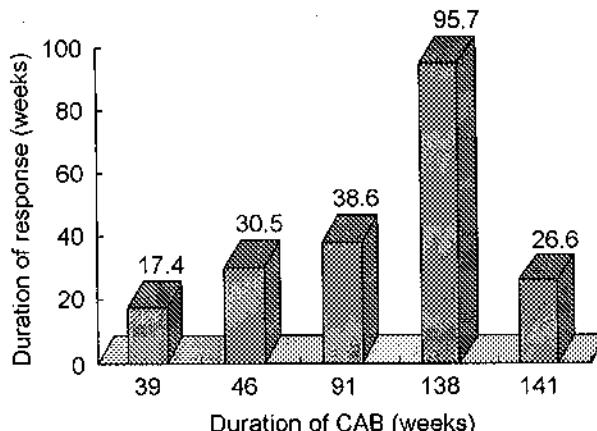


Fig. 3. Duration of response to flutamide withdrawal (antiandrogen withdrawal syndrome) according to duration of CAB in patients with metastatic prostate cancer undergoing combined antiandrogen blockade

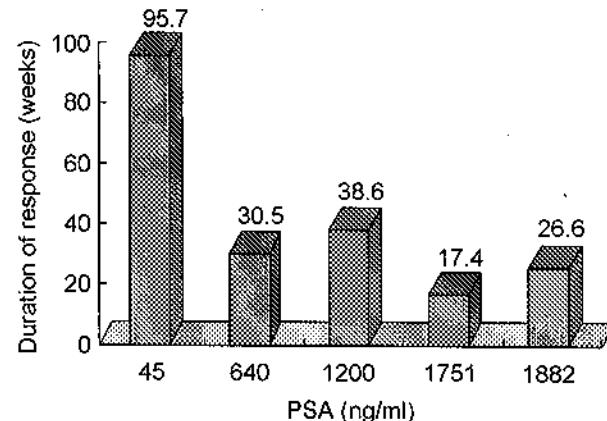


Fig. 4. Duration of response to flutamide withdrawal (antiandrogen withdrawal syndrome) according to initial PSA level in patients with metastatic prostate cancer undergoing combined antiandrogen blockade

에 차단해야 한다는 개념하에 1945년에 Huggins와 Scott¹⁰가 뇌하수체제거 또는 부신제거술을 시행하였으나 수술로 인한 합병증 때문에 별 효과를 거두지 못하였다. 1983년에 Labrie 등²이 LHRH analogue (내과적 거세)와 비스테로이드성 항안드로겐제를 병용하여 함으로써 LHRH analogue 단독요법에 비해 월동한 치료 효과가 있음을 보고하였다. 특히 병용요법을 시행하는 경우 LHRH analogue 단독요법 시 나타나는 안면홍조나 골동통 악화 등의 확대반응 (flare reaction)이 차단되어 치료 초기에 나타나는 증상악화현상을 방지할 수 있는 장점이 있다고 하였다.¹ 현재는 1,280명을 대상으로 수술적 거세 단독요법과 수술적 거세와 flutamide 병용요법을 비교하는 Intergroup Trial 0105 연구 결과가 끝 나을 예정이어서 병용 안드로겐 차단요법의 논란 중 하나인 확대반응이 임상경과에 영향을 미치는지에 대한 문제가 규명이 될 것으로 기대한다.

1989년 보고된 Intergroup 0036의 연구 결과의 경우 병용요법과 단독요법에서 중앙 생존 기간을 35.6개월과 28.3개월로 각각 보고하고 있고,³ 1993년 보고된 EORTC 30853 연구과제의 결과는 34.4개월과 27.1개월로 보고하고 있어,⁴ 병용요법이 진행된 전립선암에서 진행시기를 늦추거나 생존율에 있어서 우세한 결과를 보인다고 하였다. 반면에 1993년 PONCAP 연구 결과는 병용요법과 단독요법에서 중앙 생존 기간은 34개월과 32개월로 각각 보고하고 있고,⁵ International Prostate Cancer Study Group의 연구 결과는 42.4개월과 37.7개월로 각각 보고하고 있어 단독요법에 비해 진행시기나 생존율의 차이를 보이지 않는다고 하였다.⁶ 최근에 보고된 22개의 국제연구, 총 5,710명에 대한 meta-analysis 결과 역시 병용 안드로겐 차단요법

이 생존율의 차이를 보이지는 않는다고 하였다.⁷ 그러나 어느 연구에서도 병용요법이 단독요법에 비해 결과가 더 나쁘게 나오지 않았다는 점은 주목할 만 하다. 본 연구에서도 비록 환자 수는 적고, 단독요법과의 비교연구는 아니지만 평균 생존 기간은 41.9개월로 다른 보고들과 비슷한 생존 기간을 보였다.

1980년 Kramer 등¹¹은 Gleason's score와 전립선암의 임파절 전이와의 연관성을 연구하여 Gleason's score 8 이상인 전립선암 환자에서 90% 이상의 임파절 전이가 있었음을 보고하였고 Bundrick 등¹²도 국소 전이 전립선암 환자 173명을 후향적으로 조사한 결과 Gleason's score가 5이하인 경우 임파절 전이가 없었다고 보고하여 전립선암의 예후 측정인자로서 중요한 역할을 할 것으로 기대하였다. 그러나 일부에서는 Gleason's score는 일부 조직소견이고 전체 암조직의 조직학적 유형을 대변하기 힘들다고 주장하였고,¹³ 전이 전립선암의 예후판정은 Gleason's score보다는 전립선 내 종양조직의 크기가 더 중요하다고 주장하였다.¹⁴ 그러나 이 등¹⁵은 병용 안드로겐 차단요법 치료 후 3개월 이내에 혈중 전립선특이항원수치가 정상범주로 떨어진 환자군은 Gleason's score가 낮음을 보고한 바 있고, 본 연구에서도 장기추적 결과 역시 Gleason's score가 높을수록 호르몬 저항성 전립선암으로의 전환이 의미있게 많았으며 사망자수도 많음을 확인할 수 있었다.

또한 Mulders 등¹⁶은 goserelin acetate를 전이 전립선암 환자에게 매달 피하 이식하여 평균 3년 정도 추적 조사한 결과 치료 시작 후 6개월에 혈중 전립선특이항원수치가 10ng/ml 이하이면 예후가 좋다고 주장하였고, Petros 등¹⁷은 치료 전 혈중 전립선특이항원 수치는 병의 상태와는 관련이 있지만 호르몬치료에

대한 반응성은 예측할 수 없고 치료시작 후 6개월 이내에, 특히 3개월 내 혈중 전립선특이항원수치가 정상으로 환원될 경우 생존 기간 연장을 기대할 수 있다고 보고하였다. 본 연구에서도 치료전 초기 혈중 전립선특이항원수치에 따른 호르몬치료에 대한 치료반응은 의미있는 차이를 보이지 않았다.

1993년 Scher와 Kelly^{18,19}가 진행성 전립선암에서 병용 안드로겐 차단요법 시행 중에 혈중 전립선특이항원수치의 증가를 보이는 경우 flutamide의 투여를 중지한 결과 20-30%의 환자에서 객관적 및 주관적인 호전이 되는 것을 발견하고 이를 flutamide 투여중지 증후군이라 명명하였고, 이후 bicalutamide, megestrol acetate와 diethylstilbestrol에서도 같은 현상이 보고됨으로써 현재는 항안드로겐 투여중지 증후군으로 불리고 있다.²⁰⁻²² 그러나 항안드로겐 투여중지 증후군을 보인 환자는 보고자에 따라 15-80%까지 차이가 있었고,^{23,24} 저자들도 16.7% (5/30) 정도의 항안드로겐 투여중지 증후군을 관찰할 수 있었다. 항안드로겐 투여중지 증후군의 원인은 아직까지는 명확하게 규명되어 있지는 않으나 안드로겐 수용체 유전자의 점돌연변이가 가장 유력한 것으로 알려져 있다.²⁵⁻²⁷ 반응은 flutamide 투여 중지 후 4-8주 내에 나타나며 반응 기간은 4-14.5개월까지 보고하고 있다.²⁸ 또한 지금까지의 보고에 의하면 항안드로겐 투여중지 증후군의 경우 flutamide에 노출된 기간, 즉, 병용안드로겐 차단요법을 시행한 기간에 비례하여 그 반응이 오래 지속된다고 하며, 초기 혈중 전립선특이항원수치 및 고환절제한 경우와 LHRH analogue에 따른 비교에서는 일반적으로 차이를 보이지 않는다고 알려져 있다.²⁹ 저자들의 경우도 flutamide 투여중단 후 평균 7주 후에 반응을 보였으며, 반응 기간은 다른 보고에서보다 비교적 길게 나타났다. 또한 초기 혈중 전립선특이항원수치가 낮을수록, 병용 안드로겐 차단요법의 시행 기간이 길수록 반응 기간이 늘어나는 경향을 보였으나 고환절제한 경우와 LHRH analogue 사용에 따른 반응 기간의 차이는 관찰되지 않았다.

결 론

전이 전립선암 환자에서 병용안드로겐 차단요법 시행은 평균 약 3년 6개월의 생존 기간을 예측할 수 있으며, Gleason's score가 높을수록 초기에 호르몬 저항성 전립선암으로 전환될 가능성성이 높음을 알 수 있었다. 또한 항안드로겐 투여중지 증후군은 6명중 1명 정도에서 나타나고, 반응 기간은 약 7개월 정도 이므로 병용요법 중 PSA의 상승을 보일 경우 항안드로겐제의 중단이 먼저 고려되어야 한다고 생각된다.

향후 국내에서도 병용안드로겐 차단요법을 비롯한 다양한 치료 결과의 비교를 위한 다기관 공동연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 3888-95.
- Labrie F, Dupont A, Belanger A. New approach in the treatment of prostate cancer. Complete instead of partial withdrawal of androgen. *Prostate* 1983; 4: 579-94.
- Crawfold ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with or without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-24.
- Denis LJ, Camello de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy. A phase III EORTC trial (30853). *Urology* 1993; 42: 119-30.
- Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, Guarneri D, Decensi A, Oneto F, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patient with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1088-93.
- Tynell CJ, Altwein JE, Klippel F, Varenhorst E, Lunglmayr G, Boccardo F, et al. Multicenter randomized trial comparing Zoladex with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. Survival update. *Cancer* 1993; 72: 3878-9.
- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer. An overview of 22 randomized trials with 3283 death in 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265-9.
- 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.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
- Huggins C, Scott WW. Bilateral adrenalectomy in prostate cancer. Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and oestrogen. *Ann Surg* 1945; 122: 1031-41.
- Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, Glenn JF, Paulson

- DF. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 1980; 124: 223-5.
12. Bundrick WS, Culkin DJ, Mata JA, Zitzman RI, Venable DD. Evaluation of the current incidence of nodal metastasis from prostate cancer. *J Surg Oncol* 1993; 52: 269-71.
 13. Whitmore WF Jr. Locoregional prostatic cancer. Advances in management. *Cancer* 1990; 65: 667-74.
 14. Fujikawa K, Sasaki M, Arai Y, Yamabe H, Ogawa O, Yoshida O. Prognostic criteria in patients with prostate cancer. Gleason's score versus volume-weighted mean nuclear volume. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 613-8.
 15. 이동현, 홍성준, 정병하. 전이 전립선암 환자에서 maximum androgen blocking 후 혈중 전립선특이항원의 변화와 Gleason score와의 관계. *대한비뇨기학지* 1995; 36: 815-8.
 16. Mulders PFA, delMoral PF, Theeuwes AGM. Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. *Eur Urol* 1992; 21: 2-5.
 17. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 749-56.
 18. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal. *J Urol* 1993; 149: 607-9.
 19. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome. Its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-72.
 20. Small EJ, Carroll PR. Prostate specific antigen decline after Casodex withdrawal. Evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43: 408-9.
 21. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer. Expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995; 153: 1946-7.
 22. Bissada NK, Kaczmarek AT. Complete remission of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate in response to withdrawal of diethylstilbestrol. *J Urol* 1995; 153: 1944-5.
 23. Dupont A, Gomez J, Cusen L, Koutelieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993; 150: 908-13.
 24. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome: Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995; 76: 1428-34.
 25. Widing G, Chen M, Gellman EP. Aberrant response in vitro of hormone-responsive prostate cancer cells to antiandrogens. *Prostate* 1989; 14: 103-14.
 26. Castagnetta LA, Miceli MD, Sorci CM, Pleffer U, Faruggio R, Oliveri G, et al. Growth of LNCaP human prostate cancer cells is stimulated by estradiol via its own receptor. *Endocrinology* 1995; 136: 2309-19.
 27. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Jenster G, Berrevoets C, Claassen E, et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to antiandrogens. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 534-43.
 28. Kelly WK, DO, Slovin S, Scher HI. Steroid hormone withdrawal syndromes. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 421-31.
 29. Scher HI, Zhang ZF, Cohen L, Kelly WK. Hormonally relapsed prostatic cancer: lessons from the flutamide withdrawal syndrome. *Adv Urol* 1995; 8: 61-95.