

verfügbar unter www.sciencedirect.comHomepage der Fachzeitschrift: www.ejconline.com

Aktueller Ausblick

Wann sollte bei asymptomatischen Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom eine Chemotherapie eingeleitet werden?

P. Hamberg^{a,*}, P.C.M.S. Verhagen^b, R. de Wit^a

^aAbteilung für Medizinische Onkologie, Medizinisches Zentrum der Erasmus-Universität, Daniel den Hoed Cancer Center, P.O. Box 5201, 3008 AE Rotterdam, Niederlande

^bAbteilung für Urologie, Medizinisches Zentrum der Erasmus-Universität, Rotterdam, Niederlande

INFORMATIONEN ZUM ARTIKEL

Historie des Artikels:

Eingegangen am 30. März 2008

Angenommen am 4. April 2008

Online veröffentlicht am 28. April 2008

Schlüsselwörter:

Prostata

HRPC

Asymptomatisch

Hormonrefraktär

Zytotoxische Therapie

Docetaxel

Richtiger Zeitpunkt

ZUSAMMENFASSUNG

Bis zur Veröffentlichung von zwei Pivotalstudien gab es keine Therapieoptionen, mit denen bei Männern mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht wurde. **Gegenwärtig gilt die Docetaxel-basierte Chemotherapie als therapeutischer Standard bei allen Patienten mit progressivem hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom. Mit diesem Therapieregime wird in allen Patientensubgruppen ein ähnlicher Überlebensvorteil erzielt;** im Hinblick auf das Gesamtüberleben gibt es jedoch im Gruppenvergleich erhebliche Unterschiede. Dieser Übersichtsartikel befasst sich mit der Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für die Einleitung einer zytotoxischen Therapie bei asymptomatischen Patienten mit HRPC.

© 2008 Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

1. Einleitung

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom wird initial eine antiandrogene Therapie durchgeführt. Obwohl die Mehrheit der Patienten nach Einleitung einer Hormontherapie ein gutes klinisches Ansprechen zeigt, geht die Erkrankung nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 18 Monaten letztendlich in ein hormonunabhängiges Stadium über. Die Mechanismen der Entwicklung der Hormonresistenz liegen zwar weitgehend im Dunkeln, einige Fälle lassen sich jedoch durch molekulare Veränderungen am Androgenrezeptor, z. B. durch Mutation oder Amplifikation, erklären. Für Patienten mit einem Prostatakarzinom, das gegenüber hormonellen Manipulationen resistent geworden ist, stand bis vor kurzem

keine erwiesenermaßen lebensverlängernde Therapie zur Verfügung. Seit der Veröffentlichung von zwei Pivotalstudien (TAX327 und SWOG 99-16) im Jahre 2004 gilt die Docetaxel-basierte Chemotherapie bei Männern mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) als Standardtherapie.^{1,2} Beide Studien umfassten das gesamte Spektrum von Patienten mit progressivem hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die im Vorfeld noch keine zytotoxische Therapie erhalten hatten. Dazu zählten Patienten, die lediglich eine PSA-Progression aufwiesen, Patienten, bei denen gemäß Knochenszintigramm eine Progression vorlag, und Patienten, die eine ausgedehnte symptomatische Progression erlitten hatten.

Bei Einschluss in die TAX327-Studie hatten etwa 21% der Patienten einen steigenden PSA-Wert als einzigen Nachweis

* Korrespondierender Autor: Tel.: +31 10 7041760; Fax: +31 10 7041003.

E-Mail-Adresse: a.hamberg@erasmusmc.nl (P. Hamberg).

0959-8049/\$ - siehe Titelei © 2008 Elsevier Ltd. Alle Rechte vorbehalten.

doi:10.1016/j.ejca.2008.04.005

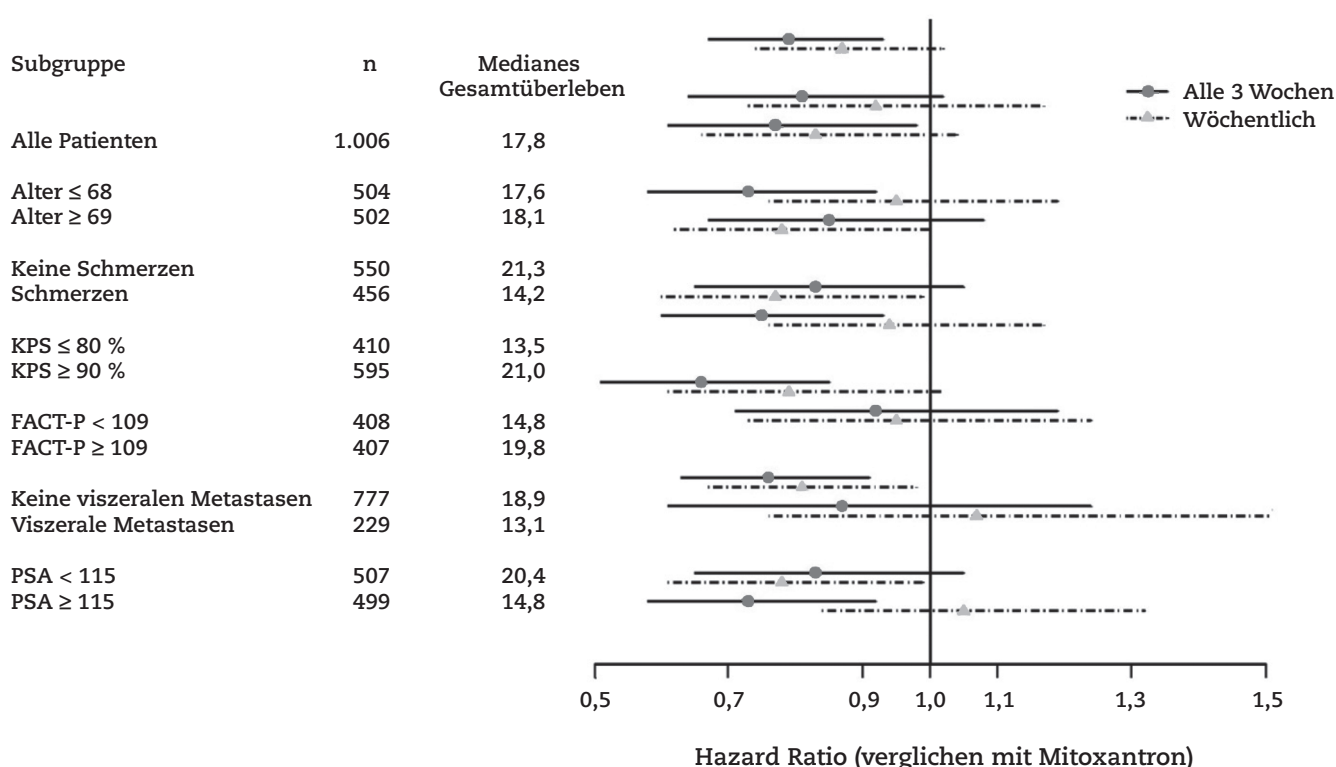


Abb. 1 – Im Forest-Plot dargestellte Analyse der verschiedenen Subgruppen, die im Rahmen der TAX327-Studie behandelt wurden. Auf der linken Seite sind die definierten Subgruppen, die Anzahl der Patienten pro Subgruppe sowie ihre mediane Überlebenszeit unabhängig von der Behandlung aufgeführt. Auf der rechten Seite befindet sich ein Forest-Plot, der die medianen Hazard Ratios und ihre 95%-Konfidenzintervalle (KIs) für das Überleben in den Docetaxel-Behandlungsarmen im Vergleich zum Mitoxantron-Arm darstellt. KPS: Karnofsky-Performance-Status, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostata, PSA: prostataspezifisches Antigen. Nachdruck aus Armstrong et al.³ mit freundlicher Genehmigung der American Association for Cancer Research.

für eine metastatische Progression und 55 % waren schmerzfrei. Bei Aufnahme in die Studie SWOG 99-16 hingegen litten 19 % der Männer an einem progressiven HRPC, dessen Diagnose nur auf der PSA-Progression basierte, und 64 % der Patienten hatten keine Knochenschmerzen bzw. nur leichte Knochenschmerzen, die ihre körperliche Funktionsfähigkeit nicht beeinträchtigten.¹⁻³ Eine Analyse mittels Forest-Plot deutete darauf hin, dass in den analysierten Subgruppen, d. h. bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten, ein ähnlicher Überlebensbenefit vorlag (Abb. 1).⁴ Daher steht zur Diskussion, ob bei sämtlichen Patienten mit einem metastatischen HRPC sofort nach Feststellung der Progression eine Docetaxel-Therapie eingeleitet werden sollte oder ob eine Untergruppe von Patienten identifiziert werden kann, bei denen nicht unmittelbar mit einer raschen Krankheitsprogression und dem Tod gerechnet werden muss.

Diese Übersichtsarbeit befasst sich mit der Frage, ob es möglich ist, zwischen zwei Gruppen von Patienten zu unterscheiden, d. h. zwischen Patienten, bei denen die Einleitung einer zytotoxischen Therapie ohne unerwünschte Folgen zeitlich hinausgeschoben werden kann, und den Patienten, bei denen eine zytotoxische Therapie am besten unverzüglich eingeleitet werden sollte.

2. Die gegenwärtige zytotoxische Therapie bei Patienten mit HRPC

Docetaxel ist nachgewiesenermaßen das erste und bislang einzige zytotoxische Medikament, das das Gesamtüberleben von Männern mit HRPC verlängert. Dieser Benefit wurde in zwei groß angelegten, randomisierten Studien gezeigt: TAX327 und SWOG 99-16. Das Design beider Studien war darauf ausgelegt zu prüfen, ob ein Docetaxel-basiertes Therapieschema im Vergleich zu Mitoxantron (12 mg/m² alle 3 Wochen) in Kombination mit 5 mg Prednison zweimal täglich (MP) das Überleben verbessert.^{1,2} In der TAX327-Studie ($n = 1.006$) wurde der MP-Vergleichsarm mit Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 3 Wochen (DP3W) bzw. 30 mg/m² einmal pro Woche (DP1W) und demselben Prednison-Schema verglichen. Die Hazard Ratio (HR) für die Mortalität war bei den mit dem Schema DP3W behandelten Patienten am niedrigsten (HR 0,74, $p = 0,009$).¹ Die initiale Analyse der Daten zeigte bei den Patienten, die mit dem Schema DP3W behandelt wurden, eine Verlängerung des Überlebens von 16,5 Monaten auf 18,9 Monate.^{1,2} Eine vor kurzem durchgeführte Aktualisierung der Überlebenszahlen mit einer Ereignisrate von 85 % ergab, dass sich der Überlebensvorteil des Therapie-schemas DP3W noch einmal leicht verbesserte und jetzt 2,9 Monate beträgt ($p = 0,004$).⁴

In der Studie SWOG 99-16 erhielten 674 geeignete Patienten randomisiert das Schema MP oder Estramustin (dreimal täglich 280 mg an den Tagen 1–5) und Docetaxel 60 mg/m² (ED).² Die Studie belegte den Nutzen eines Docetaxel-haltigen Schemas, wobei hier eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 15,6 Monaten auf 17,5 Monate erzielt wurde.²

Da eine beträchtliche Anzahl von Patienten in beiden Studien nach Krankheitsprogression von einem Behandlungsschema in den anderen wechselte (vor allem im späteren Krankheitsverlauf wechselten Patienten, die initial mit dem Schema MP behandelt wurden, zur Docetaxel-Therapie), wird der Überlebensbenefit des Docetaxel-basierten Therapieschemas im Vergleich zu MP wahrscheinlich unterbewertet.^{1,2,4}

3. Unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Docetaxel-Therapie bei Patienten mit HRPC

Im Allgemeinen wird das Therapieschema DP3W von Patienten mit HRPC gut vertragen. Näher betrachtet traten Neutropenien vom Grad 3 oder 4 in der TAX327-Studie bei den mit dem Schema DP3W behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die DP1W oder MP erhielten (32 %, 2 % bzw. 22 %). Die Inzidenz von fieberhaften Neutropenien war jedoch in allen Gruppen gering (3 %, 0 % bzw. 2 %).¹

In allen Behandlungsarmen der TAX327-Studie wurden Fälle von nicht-hämatologischer Toxizität vom Grad 3 oder 4 selten beobachtet.¹ Allerdings führte die Zunahme von Estramustin zu Docetaxel in der Studie SWOG 99-16 bei 19 % der Patienten zu Übelkeit und Erbrechen vom Grad 3 und 4 und bei 13 % der Patienten zu kardiovaskulären Ereignissen (vorwiegend tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien); im Vergleich dazu traten in der MP-Gruppe beide Arten von Toxizitäten nur mit einer Häufigkeit von jeweils 6 % auf. Fünf Todesfälle im Laufe der TAX327-Studie standen wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Behandlung: drei in der Mitoxantron-Gruppe und einer in jeder Docetaxel-Gruppe.¹ Während der Studie SWOG 99-16 hingegen traten 12 behandlungsbezogene Todesfälle auf: 8 in der ED-Gruppe und 4 in der MP-Gruppe.²

Das Schema DP3W gilt nun als internationale Standardtherapie bei Patienten mit progressivem hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, da das Toxizitätsprofil von DP3W günstiger ist als das Toxizitätsprofil von ED und zwischen diesen beiden Behandlungsschemata kein Unterschied im Hinblick auf den Überlebensbenefit besteht, obwohl dies nur auf einem indirekten Vergleich beruht.

4. Prädiktive Faktoren für das Überleben: das auf der Grundlage der TAX327-Daten entwickelte Nomogramm

In der TAX327-Studie wurden die medianen Überlebenszeiten für bestimmte Subgruppen als Funktion des Behandlungsarms berechnet. Bemerkenswert ist der gleiche Überlebensbenefit bei Patienten mit und ohne Schmerzen bei Eintritt in die Studie, bei Patienten mit einem PSA-Ausgangswert, der dem Medianwert von 115 ng/ml entsprach oder darüber lag, im Vergleich zu denen, deren PSA-Ausgangswert unter dieser Gren-

ze lag, sowie bei älteren und jüngeren Patienten. Obwohl dieser Benefit ähnlich ausfiel, wurde im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei den Patienten mit und ohne Schmerzen ein erheblicher Unterschied festgestellt (14,4 bzw. 21,3 Monate) (Abb. 1).⁴ Es scheint, dass man unmittelbar mit einer weiteren Krankheitsprogression und dem Tod rechnen muss, sobald einmal Symptome aufgetreten sind. Da erkannt wurde, dass die Einleitung einer zytotoxischen Therapie in manchen Patientensubgruppen dringlicher bzw. weniger dringlich als im Durchschnitt ist, wurden weitere Versuche unternommen, die prädiktiven Faktoren zu identifizieren. Aufgrund der Tatsache, dass der PSA-Ausgangswert ein erhebliches prädiktives Potenzial für die Vorhersage des Gesamtüberlebens hat (bei hohem PSA-Ausgangswert 14,8 Monate, bei niedrigem PSA-Ausgangswert 20,4 Monate),⁴ wurden die PSA-Kinetiken in univariate und multivariate Analysen einbezogen.³ Nach Identifizierung der relevanten prädiktiven Faktoren, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden, wurde auf der Grundlage der TAX327-Daten ein Nomogramm konstruiert (Abb. 2).³

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse der TAX327-Studie, in der alle Patienten mit 3 oder mehr Messungen des PSA vor der Behandlung berücksichtigt wurden, wurde nicht nur der Stellenwert des PSA-Ausgangswerts untersucht, sondern auch die Bedeutung der Verdopplungszeit des PSA-Ausgangswerts (PSA-DT, PSA Doubling Time).³ Bei einer univariaten Analyse zeigte sich, dass die PSA-DT ein erhöhtes Mortalitätsrisiko anzeigt (HR 1,46), wenn sich der Wert unterhalb der medianen PSA-DT der Gesamtgruppe befindet (55 Tage). Im Rahmen der multivariaten Analyse verringerte sich die HR zwar von 1,46 auf 1,19, zeigte jedoch nach wie vor einen wesentlichen Trend an ($p = 0,066$). In einer bivariaten Analyse, in der die Ausgangswerte für das PSA und die PSA-DT als Variablen dienten, stellte sich heraus, dass die PSA-DT neben den PSA-Ausgangswerten einen Zusatznutzen besitzt. Oudard et al., die 250 Patienten untersuchten, hatten schon zu einem früheren Zeitpunkt von der Relevanz der Länge der PSA-Verdopplungszeit vor Einleitung einer zytotoxischen Therapie berichtet. In dieser Kohorte betrug die mediane PSA-DT zum Zeitpunkt der Einleitung der Chemotherapie 45 Tage. Wurde dieser Medianwert als Schnittpunkt eingesetzt, war das mediane Überleben bei den Patienten mit einer PSA-DT unter 45 Tagen signifikant kürzer als bei den Patienten mit einer langen PSA-DT (16,5 versus 26,4 Monate, $p = 0,04$). In einer multivariaten Analyse wurde die HR für das Mortalitätsrisiko bei 1,39 eingeschätzt ($p = 0,03$); hier wurde jedoch keine bivariate Analyse durchgeführt (mit PSA-DT und PSA-Wert vor der Behandlung als Variablen), so dass die Zusatzinformationen, die durch Berücksichtigung der PSA-DT neben dem PSA-Ausgangswert gewonnen werden können, nicht verfügbar sind.⁵ Dem anhand der TAX327-Daten entwickelten Nomogramm wurde zur Verfeinerung des Parameters PSA-DT eine gruppierte Analyse nach Monaten zugrunde gelegt (< 1 Monat, 1–2 Monate, 2–3 Monate, 3–6 Monate, > 6 Monate); dies beruhte auf dem signifikanten Trend zu einem verringerten Risiko bei längerer PSA-DT.

Das Hämoglobin und die alkalische Phosphatase gelten bei unbehandelten Patienten mit HRPC als klassische prognostische Faktoren zur Einschätzung der Überlebenszeit.⁶ Auch bei der Entwicklung des prädiktiven Modells durch Armstrong erwiesen sich diese beiden Faktoren als nützliche signifikante

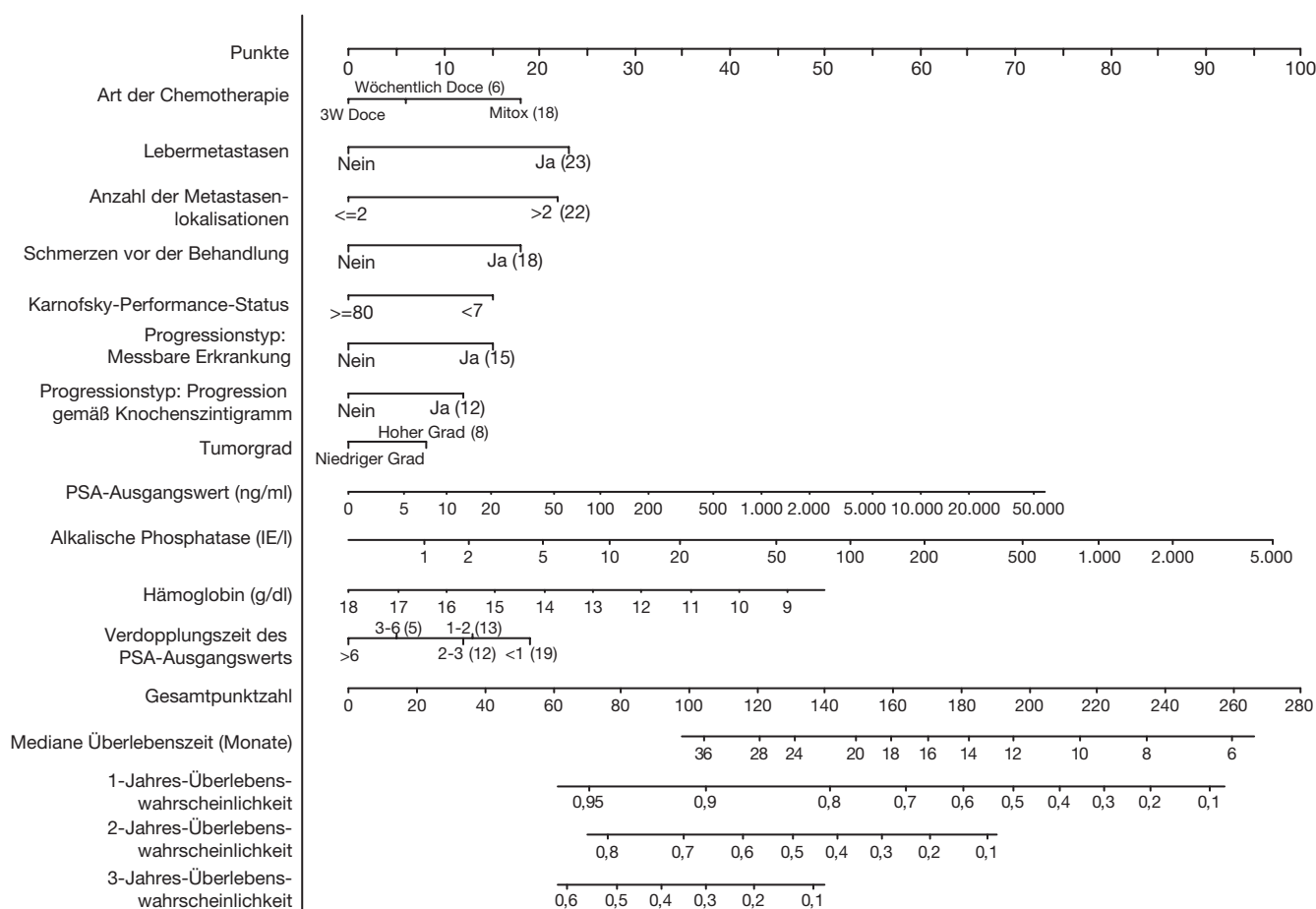


Abb. 2 – Nomogramm für das Überleben von Patienten mit progressivem HRPC. Anweisungen für den behandelnden Arzt: Beginnen Sie bei der Lebermetastasen-Linie. Ziehen Sie eine senkrechte Linie nach oben zur Punktzahllinie, um zu bestimmen, wie viele Punkte für das Überleben der Patient aufgrund des Vorhandenseins bzw. Nichtvorhandenseins von Lebermetastasen erhält. Wiederholen Sie diesen Vorgang für jede prädiktive Variable und addieren Sie die Punkte. Markieren Sie diese Summe auf der Linie für die Gesamtpunktzahl. Ziehen Sie dann von der Linie für die Gesamtpunktzahl ausgehend eine senkrechte Linie nach unten, um das zu erwartende mediane Überleben und die zu erwartenden Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1 Jahr, nach 2 Jahren und nach 5 Jahren herauszufinden. 3W: alle 3 Wochen. Nachdruck aus Berthold et al.⁴ mit freundlicher Genehmigung der American Society of Clinical Oncology.

te Prädiktoren für das Überleben; dabei wurde eine HR von 1,11 bzw. 1,27 errechnet.³

Darüber hinaus zeigte sich der prädiktive Wert von zwei weiteren Faktoren. Beim ersten Faktor handelt es sich um den vor der Behandlung vorliegenden Progressionstyp: Progression gemäß Knochenszintigramm, Progression auf der Basis der messbaren Erkrankung oder Progression auf der alleinigen Basis des PSA-Werts als einzigem Zeichen für die progrediente metastasierte Erkrankung. Während die Patienten mit den ersten beiden Progressionstypen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (HR 1,36 bzw. 1,26), ist der dritte Progressionstyp mit einem günstigeren Outcome assoziiert (HR 0,75). Interessanterweise hatte auch das Auftreten von 2 oder mehr neuen „Hot Spots“ auf einem Knochenszintigramm sogar bei Abwesenheit von Symptomen eine unabhängige prognostische Relevanz für das Überleben ($p = 0,01$). Ebenso zeigte sich im Rahmen der multivariaten Analyse der prädiktive Wert von Schmerzen bei Eintritt in die Studie: Sie beeinflussten das Gesamtüberleben negativ (HR 1,48).³

In der Analyse im Rahmen der TAX327-Studie, auf deren Basis das prädiktive Nomogramm entwickelt wurde, erwiesen

sich auch einige andere Faktoren als für die Vorhersage des Überlebens relevant: das Vorliegen von Lebermetastasen, die Anzahl der Metastasenlokalisationen (> 2 versus ≤ 2), der Performance-Status (Karnofsky-Index ≥ 80 versus ≤ 70) sowie der Tumorgrad (Gleason-Score ≥ 8 versus ≤ 7) (HR 1,66, 1,63, 1,39 bzw. 1,18).³

Sämtliche oben genannten Faktoren wurden in das auf den TAX327-Daten basierende Nomogramm einbezogen, indem entsprechend ihrer relativen Bedeutung für die Vorhersage des Überlebens nach Behandlung mit dem Therapieschema DP3W Punkte zugeordnet wurden. Durch Addition dieser Punkte ergibt sich ein Score, mit dem die mediane Überlebenszeit sowie die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit geschätzt werden kann.³

5. Perspektivische Einschätzung des Nomogramms

Das HRPC ist eine heterogene Entität mit recht gut charakterisierten Outcome-Faktoren. Die Kombination dieser Faktoren

ermöglichte die Erstellung eines prognostischen Modells auf der Basis von 1.101 Patienten, die im Rahmen von 6 Studien der Cancer and Leukemia Group B behandelt wurden.⁶ In diesem Nomogramm wurden die folgenden Faktoren zur Einschätzung der 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sowie der medianen Überlebenszeit verwendet: das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von viszerale Metastasen, der Gleason-Score, der Performance-Status, der PSA-Wert vor der Behandlung sowie die Werte der Lactatdehydrogenase, der alkalischen Phosphatase und des Hämoglobins.⁶

Im Gegensatz zum Nomogramm von Halabi, das als prognostisches Nomogramm gilt, kann das Nomogramm der TAX327-Studie als prädiktives Nomogramm für Männer mit HRPC, die eine zytotoxische Therapie erhalten, betrachtet werden, denn in der Population, die dem Nomogramm von Halabi zugrunde liegt, wurden nur 19% der Patienten mit einer zytotoxischen Therapie behandelt, während die Population der TAX327-Studie ausschließlich aus Patienten bestand, die eine zytotoxische Therapie erhielten. Faktoren, die aus den Studien mit einem Wirkstoff (z. B. Docetaxel), der nachweislich das Überleben verlängert, abgeleitet wurden, können als prädiktive Faktoren angesehen werden. Sie ermöglichen die Entwicklung eines Werkzeugs mit dessen Hilfe die Patienten über den Effekt dieser spezifischen Therapie informiert werden können. Die externe Validierung dieses neu entwickelten Nomogramms steht zwar noch aus, doch wird es eine wertvolle Hilfe bei der Beratung der Patienten sein. Überdies könnte es als wichtiges Prognosewerkzeug zur Bestimmung des potenziellen Benefits für einen individuellen Patienten mit HRPC dienen.

6. Wie ist das Nomogramm in der klinischen Praxis anzuwenden?

Mittlerweile ist zwar bekannt, dass asymptomatische Patienten ein besseres Gesamtüberleben aufweisen, doch gibt es keine Daten zu der Frage, welche Auswirkungen ein Hinauszögern der Einleitung einer zytotoxischen Therapie bei diesen Patienten hat. Die einen Patienten mit HRPC können ohne Intervention über einen längeren Zeitraum asymptomatisch bleiben, während sich bei anderen schon wenige Wochen oder Monate später Symptome entwickeln. Das Hinauszögern der Einleitung einer zytotoxischen Therapie mag in der ersten Subgruppe gerechtfertigt sein, doch kann für die an zweiter Stelle genannte Patientengruppe mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von einem Jahr oder weniger postuliert werden, dass eine Docetaxel-basierte Therapie unverzüglich eingeleitet werden sollte. Ein asymptomatischer Krankheitszustand ohne zytotoxische Therapie muss gegenüber einem verlängerten Zeitraum ohne Krankheitsprogression, der mithilfe der zytotoxischen Therapie erreicht werden kann, gut abgewogen werden.

Das oben genannte Dilemma ließe sich mithilfe einer Studie zur Docetaxel-basierten Therapie des asymptomatischen HRPC lösen. In dieser Studie müssten die Patienten in zwei

Gruppen randomisiert werden: in eine Gruppe, die unmittelbar behandelt wird, und in eine Gruppe, deren Behandlung erst eingeleitet wird, sobald Symptome erkennbar werden. Die Chancen, dass eine solche Studie jemals durchgeführt wird, sind allerdings gering. Ohne die Ergebnisse aus einer derartigen Studie könnte man sich dadurch orientieren, dass die Faktoren mithilfe des anhand der TAX327-Daten entwickelten prädiktiven Nomogramms gewichtet werden. Die Treffgenauigkeit dieses Nomogramms wird sich erhöhen, wenn es an einem weiteren Datenset validiert wird, beispielsweise den Daten der in der Studie SWOG 99-16 untersuchten Patientenpopulation.

Unserer Meinung nach und auf der Basis der im Nomogramm zusammengefassten Daten ist es eine valide Option, die Einleitung einer zytotoxischen Therapie mit Docetaxel bei denjenigen Patienten mit HRPC hinauszuzögern, bei denen einzig der PSA-Wert auf eine metastasierte Erkrankung hindeutet und die einen niedrigen PSA-Ausgangswert sowie eine lange PSA-DT, eine normale oder nur leicht erhöhte alkalische Phosphatase und einen normalen oder nur leicht erniedrigten Hämoglobinwert aufweisen. Im Gegensatz hierzu sollte die Einleitung einer zytotoxischen Therapie bei den asymptomatischen Patienten, bei denen früher mit einer weiteren Krankheitsprogression gerechnet werden muss (basierend auf einer kurzen PSA-DT und/oder einem hohen PSA-Ausgangswert und/oder einer Progression gemäß Knochenszintigramm und/oder einer Progression im Sinne einer viszerale Metastasierung), nicht aufgeschoben werden.

Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

LITERATUR

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;**351**:1502–12.
2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;**351**:1513–20.
3. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y-C, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;**13**:6396–403.
4. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger R, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;**26**:242–5.
5. Oudard S, Banu E, Scotte F, et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol* 2007;**18**:1828–33.
6. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1232–7.