

호르몬 저항성 전립선암에서 Ketoconazole-Prednisolone 병용요법과 Prednisolone 단독요법의 비교

Comparison of Ketoconazole-Prednisolone Combination Therapy with Prednisolone Alone In Patients with Hormone Refractory Prostate Cancer

Bong Kee Chol, Choal Hee Park, Chun Il Kim

From the Department of Urology, School of Medicine
Keimyung University, Taegu, Korea

Purpose: We compared the effects of ketoconazole-prednisolone combination therapy with prednisolone alone in patients with hormone refractory prostate cancer.

Materials and Methods: A total of 21 consecutive patients with hormone refractory progressive prostate cancer were included in this retrospective study. Eleven patients were treated with 5mg of prednisolone orally two or three times a day and ketoconazole 200mg orally three times a day and 10 patients were treated with prednisolone alone. Serum PSA decline, survival benefit, changes of performance status and pain intensity were compared between combination and prednisolone alone group.

Results: The mean and median PSA decline after treatment was 23%, 25% in combination group and 38%, 34% in prednisolone alone group. Three patients (27%) had a PSA decline of more than 50% in combination group and 3 patients (30%) in prednisolone alone group. The average and median time for progression free survival were 5.2, 4.0 months and 6.0, 5.5 months, respectively. There was no statistical difference of PSA decline, progression free survival, actuarial survival, change of performance status and pain intensity between combination and prednisolone alone group. There were less side effects in prednisolone alone group.

Conclusions: Ketoconazole-prednisolone combination and prednisolone alone had a beneficial effect in hormone refractory prostate cancer, clinically and in terms of PSA response. There was no statistical evidence that one treatment is better than the other, although palliative effects may well be in favor of alone group including less side effects.

(Korean J Urol 2000; 41: 1183~9)

Key Words: Hormone refractory prostate cancer, Prednisolone, Ketoconazole, PSA

대한비뇨기과학회지
제41권 제10호 2000년

계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실*

최봉기·박철희·김천일

접수일자 : 2000년 5월 19일
체택일자 : 2000년 8월 17일

교신저자 : 김 천 일
계명대학교 동산의료원
비뇨기과
대구시 중구 동산동
194번지 (☎) 700-712
전 화 : 053) 250-7646
e-mail : cikim@dsmc.
or.kr

서 론

호르몬 저항성 전립선암의 전통적 치료 방법에는 이차 내분비요법 및 항암화학요법 등이 있으며, 최근 성장인자 차단요법, 성장인자의 수용체 차단요법, 혈관형성 억제요법, 전이억제요법, 유전자치료 등의 치

료법들이 활발하게 연구되고 있으나 예후는 아직도 매우 불량하다. 이차 내분비요법으로는 항안드로겐 투여증지요법, 고용량의 항안드로겐제제, glucocorticoids, aminoglutethimide, ketoconazole 등이 사용되고 있고 화학요법으로는 cyclophosphamide, doxorubicin, estramustine phosphate, cisplatin, vinblastine, etoposide, paclitaxel, mitoxantrone 등이 사용되고 있다.¹

1950년대에 고환제기술을 받고 실패한 일부 전립선암 환자에서 corticosteroids의 효과가 처음으로 보고된 이래 다양한 종류의 corticosteroids가 환자에 사용되었고 일부 환자에서는 명확한 증상 호전이 있음이 보고되었다.^{2,4} Prednisolone은 hydrocortisone의 유도체로서 간접적으로 ACTH의 분비를 억제하여 부신 피질의 기능을 억제하고, ketoconazole은 imidazole계의 항진균제로서 고환과 부신에서의 안드로겐 생산을 동시에 억제함으로써 전립선암에서 효과가 있음이 오래 전부터 입증되었다.⁵⁻¹⁰ 그러나 ketoconazole을 사용한 경우에 부신기능부전 등의 부작용을 방지하기 위해 corticosteroids를 대부분 같이 사용하여 corticosteroids의 효과인지 병용요법의 효과인지 결과 분석에 어려움이 있다. 최근에 가장 많이 연구되고 있는 mitoxantrone의 병용요법에도 corticosteroids가 포함되어 corticosteroids 단독요법보다 병용요법에서 더 효과가 있다는 논문이 보고되고 있으나¹¹ 결과 분석에 주의가 필요할 것으로 생각된다.

이에 저자들은 호르몬 저항성 전립선암 환자에서 prednisolone 단독요법과 ketoconazole-prednisolone 병용요법을 비교하여 혈청 PSA 및 전신증상에 미치는 효과와 부작용, 생존율 등을 살펴보았다.

대상 및 방법

1995년 7월부터 1999년 6월까지 호르몬 저항성 전립선암으로 ketoconazole과 prednisolone을 병용투여한 11례와 prednisolone을 단독투여한 10례를 대상으로 하여 후향적으로 조사 분석하였다. 환자들은 전립선 생검을 통하여 병리학적으로 전립선 선암이 확진되었고 goserelin acetate와 flutamide 또는 고환제기술과 flutamide로 내분비요법이 시행되었다. 호르몬 저항성 전립선암의 진단 기준은 내분비요법에도 불구하고 방사선동위원소골주사 또는 컴퓨터단층촬영 소견상 새로운 전이의 소견이 발견되거나 PSA치가 1~2개월 간격으로 2회 연속 측정하여 계속 증가하는 경우로 하였다.¹ 이후 모든 환자에서 항안드로겐 투여 중지요법을 시행하여 효과가 없었거나 있더라도 다시 PSA치가 증가하는 시점을 기준으로 하였다.

Ketoconazole과 prednisolone을 투여하기 전후에 PSA, 전립선산성인산효소, 알카리성인산효소, 크레아티닌 등을 측정하였고 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)에 따른 performance status, 통증의 정도 (0=통증이 없음, 1=경미한 통증, 2=불쾌한 통증, 3=괴로운 통증, 4=매우 괴로운 통증, 5=끔찍한 통증)에 대한 평가를 얻도록 노력하였다.³

치료로 ketoconazole은 200mg을 1일 3회, predniso-

lone은 5mg을 1일 2~3회 경구투여하였으며 환자가 이전에 LHRH analogue 치료를 받은 경우 계속적으로 같은 용량의 LHRH analogue를 투여받도록 하였다. PSA은 외래 방문시에 1~2개월 간격으로 검사하였다. 혈청 PSA치는 Hybritech사의 tandem-R PSA 단일 클론면역방사측정법 (monoclonal radioimmuno assay) (I-max)법으로 측정하였다.

PSA 반응은 Tannock 등⁶의 방법에 의하여 기준치에서 최대 감소치로 계산하였다. PSA의 반응 기간을 분석함에 있어서 반응은 PSA치가 기준치에 비해 50% 이상 감소하여 4주 이상 지속될 때, 측정 가능한 병소가 50% 이상 감소하여 4주 이상 유지될 때로 하였다.⁸ 진행 (progression)의 정의는 PSA치가 최저 감소치에서 50% 이상의 증가가 있는 경우, 측정 가능한 병소가 25% 이상 증가하였거나 새로운 병소가 출현하는 경우, 골주사상 두 곳 이상의 새로운 병소가 출현했거나 방사선 치료가 요구될 때 등으로 하였다.⁶

통계적 유의성 여부는 Student's t-test를 이용하였으며 p값이 0.05 이하인 경우에 의미가 있는 것으로 간주하였다. Kaplan-Meier 및 log-rank test에 의해서 생존곡선을 분석하였다.

결 과

연령은 병용요법군이 58세에서 85세로 평균 73세였고, 단독요법군이 64세에서 83세로 평균 69세였다. 투여 기간은 병용요법군이 평균 4개월 (2~25개월)이었고 단독요법군이 평균 6개월 (1~20개월)이었다. 추적관찰 기간은 병용요법군이 평균 5개월 (2~29개월)이었고 단독요법군이 평균 7개월 (2~24개월)이었다.

치료 전에 전이가 있었던 부위는 병용요법군에서 골 9례, 림프절 2례, 내부장기 1례, 기타 2례였고, 단독요법군에서는 골 8례, 림프절 2례, 내부장기 2례였다. 치료 시작 전에 시행했던 호르몬요법은 병용요법군이 LHRH agonist 9례, 고환절제술이 2례였고 단독요법군은 LHRH agonist 5례, 고환절제술이 5례로서 단독요법군에서 고환절제술의 빈도가 높은 편이었다. 치료 시작 전 PSA은 병용요법군이 평균 154ng/ml (25~571ng/ml)이었고 단독요법군이 평균 345ng/ml (9~2412ng/ml)로 단독요법군에서 높았다. 전립선산성인산효소, 알카리성인산효소, 크레아티닌은 병용요법군이 각 평균 8.1U/L (0.2~17.4U/L), 247U/L (110~1051U/L), 1.15mg/dl (0.4~3.8mg/dl)이었고 단독요법군이 22U/L (0.5~54.1U/L), 178U/L (59~3922U/L), 0.9 mg/dl (0.6~4.0mg/dl)로서 병용요법군에 비해 단독요법군에서 전립선산성인산효소가 증가되어 있었다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of patients at entry onto the study

Variables	Ketoconazole + prednisolone (n=11)		Prednisolone (n=10)
	No. pts.	No. Pts.	
Age (years)	73 (68 - 85)		69 (64 - 83)
Sites of metastasis			
Bone	9		8
Lymph nodes	2		2
Visceral	1		2
Other	2		0
PSA (ng/ml)	154 (25 - 571)		345 (19 - 2412)
Prostatic acid phosphatase (U/L)	8.1 (0.2 - 7.4)		22 (0.5 - 54.1)
Alkaline phosphatase (U/L)	247 (110 - 1051)		178 (59 - 3922)
Creatinine (mg/dl)	1.1 (1.0 - 1.4)		0.9 (0.6 - 4.0)
Time from diagnosis (years)	1.2 (0.4 - 3.8)		4.1 (0.7 - 7.4)
Hormonal therapy			
Orchiectomy	2		5
LHRH agonist	9		5

Table 2. PSA responses according to treatment

PSA decline*	Ketoconazole + prednisolone (n=11)	Prednisolone (n=10)
	No. pts.	No. pts.
≥ 25%	4	6
≥ 50%	3	3
≥ 75%	2	3
Average (%)	23	38
Median (%)	25	34

*p>0.05

Table 3. Progression free survival according to treatment

Duration*	Ketoconazole + prednisolone (n=11)	Prednisolone (n=10)
	No. pts.	No. pts.
≥ 2 months	4	5
≥ 4 months	3	4
≥ 6 months	2	3
Average (months)	5.2	6.0
Median (months)	4.0	5.5

*p>0.05

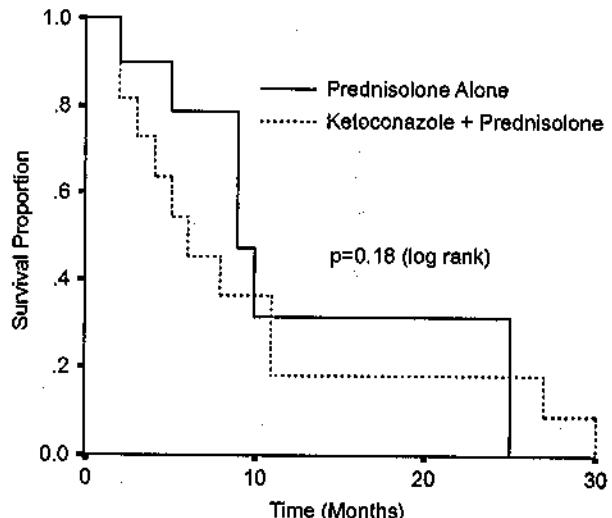


Fig. 1. Actuarial survival curves according to treatment shows no statistical difference.

PSA의 변화는 병용요법군에서 25% 이상 감소된 경우는 4례, 50% 이상 감소된 경우는 3례, 75% 이상 감소된 경우는 2례로 평균 23%의 감소를 보였다. 단독요법군에서는 25% 이상 감소된 경우는 6례, 50% 이상 감소된 경우는 3례, 75% 이상 감소된 경우는 3례로 평균 38%의 감소를 보였다. 양군간에 PSA의 반응 정도의 차이는 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p>0.05$)

Table 4. Performance status and pain intensity according to treatment

	Ketoconazole + prednisolone		Prednisolone	
	Pre	Post	Pre	Post
ECOG performance status*	1.1	1.3	1.2	1.5
Pain intensity*	3.9	2.5	4.1	2.7

* $p>0.05$

Table 5. Side effects according to treatment

	Ketoconazole + prednisolone (n=11)	Prednisolone (n=10)
	No. pts.	No. pts.
Nausea/vomiting	6	2
Epigastric discomfort	6	2
Generalized edema	4	1
Mild hepatotoxicity	1	0

0.05) (Table 2).

치료 후의 progression free survival 기간은 병용요법군에서 2개월 이상이 4례, 4개월 이상이 3례, 6개월 이상이 2례로 평균 5.2개월이었다. 단독요법군에서는 2개월 이상이 5례, 4개월 이상이 4례, 6개월 이상이 3례로 평균 6개월이었다. 양군간에 progression free survival 기간에는 유의한 차이가 없었다 ($p>0.05$) (Table 3). 양군간에서 Kaplan-Meier 곡선을 구하였을 때 p value가 0.18로 생존에도 유의한 차이가 없었다 (Fig. 1).

치료 전후의 ECOG performance status는 병용요법군이 평균 1.1점, 1.3점이었고 단독요법에서는 1.2점, 1.5점으로 유의한 차이는 없었으며 ($p>0.05$), 통증의 정도는 병용요법이 3.9점에서 2.5점으로 단독요법군이 4.1점에서 2.7점으로 감소하였으나 양군간에 통계적 유의성은 없었다 ($p>0.05$) (Table 4).

치료에 대한 부작용은 병용요법군에서 6례의 오심과 구토가 있었으며 이중 1례에서는 심한 부작용으로 치료를 중단하였고, 6례의 상복부 불편감, 1례의 경한 간기능 장애, 4례의 경한 전신부종이 있었다. 단독요법군에서는 2례에서 경한 오심과 구토, 2례에서 상복부 불편감, 1례에서 경한 전신부종이 있었다 (Table 5).

고 찰

1941년 Huggins 등¹⁶이 전이성 전립선암 환자에서 양측 고환적출술을 시행함으로써 유의한 임상적 증

상호전이 있었다고 보고하여 전립선암 세포의 증식에 남성호르몬이 핵심적 역할을 담당하고 있다는 것을 증명한 이후 지금까지 남성호르몬 차단요법이 진행된 전립선암의 일차적 치료법으로 이용되고 있다. 그러나 이러한 증상호전은 일시적이며 대개 12~18개월 정도 유지된다는 것을 알게 되었다. 이후 대부분의 환자는 남성호르몬 비의존성 종양세포의 급속한 성장을 경험하게 되며 이러한 경우 예후는 극히 불량하며 심한 골동통과 척수압박에 의한 마비, 요독증 등으로 고생하다가 1년 이내에 대부분 사망하게 된다.¹⁷

전정한 의미의 호르몬 저항성 전립선암은 환자의 혈중 남성호르몬치가 무고환 상태를 유지하면서 PSA가 연속적으로 상승하거나 기타 진행의 객관적 증거가 있는 경우를 말한다. 이때 지속적인 고환내 남성호르몬 차단요법의 효과에 대해서는 아직 논란이 있으나, 남성호르몬을 계속적으로 차단하지 않을 경우 암의 증식과 상관없이 PSA가 상승되어 치료 결과의 평가에 혼선이 올 수 있으며 호르몬 의존성 암세포의 재성장을 통해 증세가 악화될 우려가 있으므로 현재까지 남성호르몬 차단요법을 계속하는 것이 이득이 있을 것으로 생각된다.¹⁸

Ketoconazole은 imidazole계의 항진균제로서 효과적으로 부신에서 스테로이드 합성을 차단한다. Cytochrome P-450을 억제하고 고환과 부신의 안드로겐 생성을 억제한다. 또한 전립선암 세포에 직접적인 세포독성작용을 나타낸다. Johnson 등⁹은 초기에 PSA가 출현하기 전에 진행된 전립선암에 ketoconazole을 투여하였을 때 약 10%에서 객관적인 반응을 보였고 35%에서 안정 상태를 유지하였다고 보고하였다. Trump 등⁸은 14%에서 객관적인 반응이 있었으며 4명에서 PSA가 80% 이상 감소하였다고 보고하였다. Gerber 등⁹은 80%에서 PSA가 감소하였고 그 정도는 평균 49%로 보고하였으며, Mahler 등¹⁰은 15%의 반응률을, Muscato 등¹¹은 33%에서 90% 이상으로 PSA가 감소되었다고 하였다. 최근에 Small 등⁸은 항안드로겐 투여 중지를 시행한 후에 호르몬 저항성 전립선암을 대상으로 한 연구에 대해 보고하였다. 50명의 환자를 대상으로 고용량의 ketoconazole과 hydrocortisone을 투여하였을 때 평가가 가능했던 환자의 62.5%에서 50%

이상의 PSA 감소가 있었다. 간혹 반응이 오래 지속되는 경우도 있었지만 평균 반응 기간은 3.5개월이었다. Small 등¹²이 이차적으로 flutamide 투여중지와 동시에 ketoconazole과 hydrocortisone을 투여하였을 때 반응 비율은 이전의 보고와 유사하였으나 평균 반응 기간은 약 8.5개월이었다고 하였다. 이 등¹³도 ketoconazole과 prednisolone을 병용하였을 때 총 8례 중 3례에서 50% 이상의 PSA 감소가 있었고 통통의 호전은 9례 중 4례, 전반적인 안녕감이 6례에서 있었다고 보고하였다. 최근 ketoconazole의 analogue이며 P-450 enzyme complex inhibitor인 liarozole이 ketoconazole에 비해 효과는 높고 독성은 적다는 것이 증명되어 삼상 연구가 활발히 진행중에 있다. 저자들의 경우 ketoconazole-prednisolone 병용요법군에서는 PSA가 평균 23% 감소하였으며 50% 이상 감소한 경우는 27%였고 평균 반응 기간은 5.2개월로서 지금까지의 보고들에 비해 결과가 좋지 않았으며 prednisolone 단독요법과 비슷한 결과를 보였다. 이는 본 연구의 증례 수가 적었고 통상의 ketoconazole 400mg 1일 3회 투여에 비해 절반 용량을 투여하였기 때문이거나 위장관 궤양을 예방하기 위해 투여한 제산제로 인하여 ketoconazole의 흡수가 감소되었기 때문으로 생각할 수도 있다.

Ketoconazole의 부작용으로는 오심, 구토 등의 위장장애가 가장 많고 여성형 유방, 피부홍반도 흔하다. 드물게는 화학적 간염, 무력감 및 부신기능부전 등이 나타날 수 있는데, 이런 경우는 corticosteroids를 투여하여야 한다.¹⁴ 저자들의 경우 ketoconazole-prednisolone 병용요법군에서 각 1례의 심한 오심, 구토 및 경한 간기능 장애가 있었으나 prednisolone 단독요법군에서는 심한 부작용은 없었다.

Corticosteroids는 과거 고식적인 치료 방법으로 사용이 되어왔고 최근에는 PSA반응과 삶의 질 점수를 이용해서 효과를 평가하는 보고가 있었으며, Tannock 등³은 37명의 진행성 전립선암 환자에 저용량의 prednisolone을 투여하여 약 40%의 환자에서 1개월째 삶의 질의 향상이 있었고 20%에서는 평균 4개월 동안 유지되었다고 보고하였다. 스테로이드 투여로 인한 부작용은 거의 없었다. PSA가 50% 이상 감소한 비율은 54명 중 12명으로 22%였다. 두번째로 무작위 연구를 통해서 Tannock 등⁵은 저용량의 prednisolone과 mitoxantrone 병용요법과 prednisolone 단독요법을 비교하였다. 통통의 정도 및 잔통제 사용 감소의 측면에서 평가하였을 때 prednisolone 단독요법 환자 81명 중 17명 (21%)에서 삶의 질이 향상되었음을 보고하였다. 또한 PSA 감소와 삶의 질 향상은 높은 상관관계는 아니었지만 32% 환자에서 50% 이상의 PSA 감소가 있었다고 하였다. Kelly 등¹⁷은 hydrocortisone (1일 40mg)을 호

르몬 저항성 전립선암 환자 30명에 투여하여 20%에서 PSA 반응이 있었다고 보고하였다. Dawson 등¹⁸도 flutamide 투여중지와 hydrocortisone (1일 30mg)으로 치료하였을 때 29%의 PSA 반응이 있었으나, 총 30명 중 22명이 flutamide 투여중지 했었던 Kelly 등의 결과와는 대조적으로 이전에 flutamide 투여중지로 치료했던 18명 모두에서 PSA의 변화가 없었다. 최근에 Small 등¹⁹이 suramin의 효과를 평가하기 위해서 placebo와 hydrocortisone (1일 40mg)으로 무작위 분포시켰던 230명의 환자 중 16%에서 50% 이상의 PSA 감소가 있었다. 지금까지의 보고에 의하면 corticosteroids 치료에서 용량이 반응 정도에 영향을 미쳤다고 추측할 수 있으나 확실하지는 않다.

Hydrocortisone이나 prednisolone 외의 corticosteroids도 호르몬 저항성 전립선암 환자에 고식적 효과가 있다고 알려져 있다. 최근의 후향적 연구에서 dexamethasone 투여시 38명의 환자 중 79%에서 증상호전이 있었고 61%에서 PSA 감소가 있었다.²⁰ 이 소견은 호르몬 저항성 전립선암의 치료로 paclitaxel 또는 docetaxel 기반의 항암화학요법시에 dexamethasone이 자주 전투약에 이용되기 때문에 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 중요한 점이다. 그러나 단기간의 스테로이드의 사용은 항암화학요법의 반응률에 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다.²¹ 저자들의 경우 prednisolone 단독요법의 경우 30%의 환자에서 50% 이상의 PSA 감소가 있었고 평균 반응 기간도 6개월로 지금까지의 보고들과 유사한 결과를 보였다.

Corticosteroids의 정확한 PSA 감소기전은 아직 정확하게 알려져 있지 않다. 그러나 PSA를 생성하는 전립선암 세포주를 이용한 생체의 실험에서는 corticosteroids에 의해서 PSA 분비가 변화된다는 직접적인 증거는 없었다. 또한 생체의 실험에서 corticosteroids가 전립선암 세포주의 세포 성장에 미치는 효과도 없었다. 이러한 결과로 볼 때 corticosteroids의 효과는 간접적이며 신생혈관형성을 억제하는데 있는 것으로 추정된다.²² 이와 같은 호르몬 저항성 전립선암에 대한 corticosteroids 단독요법의 효과를 고려해 보았을 때 ketoconazole-prednisolone 병용요법의 효과가 ketoconazole의 효과인지 아니면 ketoconazole의 부작용을 방지 또는 감소시키기 위해 같이 사용하는 corticosteroids의 효과인지 구별해 볼 필요가 있다고 생각된다.

저자들의 경우 병용요법 및 단독요법간에 효과가 유사하게 나온 이유로는 본 연구에서 ketoconazole 200mg tid 용법으로 통상의 400mg tid 용법에 비해 용량이 적어서 효과가 충분하지 않았거나, ketoconazole과 prednisolone의 부작용을 줄이기 위한 제산제의 병용으로 ketoconazole의 효과가 감소한 경우 등을 들 수 있다. 그리고 ketoconazole-prednisolone 병용요법이

prednisolone 단독요법에 비해 실제로 병합 효과가 없는 경우도 생각할 수 있으며, 추후 좀 더 많은 환자에서 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

호르몬 저항성 전립선암에서 prednisolone 단독요법의 효과는 ketoconazole-prednisolone 병용요법과 비교하여 PSA와 통증을 경감시키는 효과 및 progression free survival 등은 비슷하였으며 부작용은 적었다. 따라서 호르몬 저항성 전립선암의 치료로 prednisolone과 타약제의 병합요법시 prednisolone 단독요법과의 비교가 반드시 필요할 것으로 생각되며, 유용성의 평가를 위해서는 좀 더 많은 환자에서 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995; 46: 142-8.
- Miller GM, Hinman F Jr. Cortisone treatment in advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 1954; 72: 485-96.
- Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostate cancer with low dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7: 590-7.
- Datta SN, Thomas K, Matthews PN. Is prednisolone as good as flutamide in hormone refractory metastatic carcinoma of the prostate? *J Urol* 1997; 158: 175-7.
- Tannock IF, Osoba D, Stocler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, 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.
- Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 157: 1204-7.
- Johnson DE, Babaian RJ, von Eschenbach AC, Wishnow KI, Tenney D. Ketoconazole therapy for hormonally refractive metastatic prostate cancer. *Urology* 1988; 31: 132-4.
- Trump DL, Havlin KH, Messing EM, Cummings KB, Lang PH, Jordan VC. High dose ketoconazole in advanced hormone refractory prostate cancer: endocrinologic and clinical effects. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1093-8.
- Gerber GS, Chodak GW. Prostate specific antigen for assessing response to ketoconazole and prednisolone in patients with hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1990; 144: 1177-9.
- Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 1068-72.
- Muscato JJ, Ahmann TA, Johnson KM. Optimal dosing of ketoconazole and hydrocortisone leads to long response in hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 229A.
- Small EJ, Baron AD, Bok R. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1755-9.
- 이병태, 김천일. 내분비요법 저항성 전립선암에서의 ketoconazole과 prednisolone 복합요법의 경험. *대한비뇨기학회지* 1998; 39: 1001-5.
- Trachtenberg J. Ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer. *J Urol* 1984; 132: 61-3.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
- Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA. A controlled trial of leuproreotide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 1989; 321: 419-23.
- Kelly WK, Curley T, Leibrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in hormonally relapsed prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2208-13.
- Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, et al. Antitumor activity of suramin in hormone refractory prostate cancer when hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal are removed as potentially confounding variables. *Cancer* 1998; 76: 453-62.
- Small EJ, Meyer M, Marshall ME, Reyno LM, Meyers FJ, Natale RB, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1440-50.

20. Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, Burch PA, Hartman 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.
21. Shelton G, Gerson H, Zuech N. Activity of docetaxel (D) + estramustine (E) after dexamethasone (dex) treatment in patients with androgen insensitive prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 343-8.
22. Montgomery BT, Young CY, Bilhartz DL, Andrews PE, Prescott JL, Thompson NF, et al. Hormonal regulation of prostate specific antigen (PSA) glycoprotein in the human prostatic adenocarcinoma cell line, LNCaP. *Prostate* 1992; 21: 63-73.