

METASTATİK PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİ | THERAPY IN METASTATIC PROSTATE CANCER

Metastatik Prostat Kanseri Hormonal Tedavisinde Tartışmalı Konular
Controversies about Hormonal Therapy for Metastatic Prostate Cancer

Ö. Levent Özdal, Can Ali Tatar

Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Androjen çekilme tedavisi (ADT), metastatik prostat kanseri tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan bir yöntem olup hastalarda testosteron seviyesinin azaltılarak progresyonun önlenmesi amaçlanmaktadır. Eskiden standart cerrahi yöntem olan orşiyektomi, minör cerrahi risklerinin yanı sıra hastalardaki olumsuz psikolojik etkileri nedeniyle günümüzde tercih edilmemekte, alternatif hormonal tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır. Farklı hormonal tedavi prosedürleri mevcut olmakla birlikte uygun tedavi zamanının belirlenmesi ve yan etkilerin azaltılarak sağ kalımın artırılması yönündeki araştırmalar halen devam etmektedir. Bu derlemede, günümüzde hormonal tedavide kullanılan prosedürlerin avantajları ve dezavantajları incelenmiş ve tartışmalı konular ele alınmaya çalışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, hormonal tedavi, aralıklı, erken, ertelenmiş

Androgen deprivation therapy (ADT) has been used in metastatic prostate cancer therapy for decades to avoid cancer progression by decreasing the serum testosterone level. Although orchiectomy was the standard surgical method for androgen deprivation in the past, it had minor surgical complication risks and negative psychological side effects on patients. At present, it is not performed as a standard therapy, because alternative hormonal therapy methods are widely used. Although there are several different hormonal therapy alternatives, the timing of the administration and efforts to decrease the side effects in order to increase the survival rates are still under debate. In the present review, the advantages and disadvantages of current hormonal therapy procedures are examined and controversial issues are discussed.

Key words: Prostate cancer, hormonal therapy, intermittent, immediate, delayed

Cerrahi veya medikal kastrasyon olarak da adlandırılan androjen çekilme tedavisi (ADT) metastatik prostat kanserinde artık vazgeçilmez tedavi yöntemidir. Tarihte ilk olarak Huggins ve Hodges tarafından 1941 yılında ortaya atılmıştır.(1) Yazılarında kastrasyonun ve östrojenlerin prostat kanserine olan olumlu etkilerinden bahsetmişlerdir. 1959'da VACURG (Veterans Administrative Cooperative Urological Research Group), prostat kanseri hormonal tedavisinde ilk randomize çalışmayı yapmışlardır. Çalışmada 1 mg ve 5 mg DES (diethylstilbestrol) ile orşiyektomiye karşılaştırmış ve 1 mg DES'in yeterli etkisinin olmadığını, 5 mg DES'in ise toksik etkilerinin fazla olduğunu gözlemlenmişlerdir.(2) Sonuç olarak 3 mg DES dozunun etkili ve yan etkilerinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. 1971'de LHRH (luteinleştirici hormon serbestleyici hormon) molekülünün keşfi ile hormon tedavisi yeni bir boyut kazandı.(3) Daha sonra ilk LHRH analogu olan leuprolide aylık dozlarda piyasaya çıktı ve 3 mg DES'e eşit kastre testosteron düzeyleri sağladığı gösterildi.(4)

Orşiyektomi, rölatif olarak basit bir yöntem olup minör cerrahi riskler taşımaktadır.(5) Diğer taraftan hasta üzerinde olumsuz psikolojik etkisinin olması ve alternatif medikal

tedavi seçeneğinin bulunması orşiyektomiye olan ilgiyi son yıllarda azaltmıştır.(6) Her ne kadar ADT tedavisi metastatik prostat kanserinde vazgeçilmez bir tedavi yöntemi olsa da, yan etkilerinin bulunması kısıtlayıcı faktör olarak rol oynamaktadır. Bunlar arasından, sıcak basması, en sık görülen yan etkilerden biri olup ADT tedavisi alan hastaların hayat kalitesini düşürmektedir. Sıcak basması, LHRH analogu kullanan hastaların %80'inde gözükmeyle beraber hastaların %27'si bunu en kötü yan etki olarak nitelendirmiştir.(7) Kemik komplikasyonlarına yine ADT tedavisinde sık rastlanmaktadır. Kemik mineral dansitesi (BMD), ADT alan hastalarda sıklıkla önemli miktarda azalmaktadır.(8) SEER (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsünün bir programı)'nın yaptığı araştırmada, ADT alan ve almayan prostat kanserli hastalarda teşhisten 1 yıl sonra artmış kemik kırığı riski saptanmıştır.(9) Bununla birlikte, non-metastatik ve androjen bağımsız metastatik prostat kanserli hastalarda zoledronat kullanımı ile kemik kırıklarında anlamlı azalma ve BMD'de artma tespit edilmiştir.(10, 11) ADT tedavisinde seksüel fonksiyonlar da etkilenmektedir. Her ne kadar radikal prostatektomi sonrası erektil disfonksiyon sık gözükse de, ADT alanların ilişkiye girme kabiliyetinin

de ve cinsel isteklerinde azalma olmaktadır.(12) ADT tedavisi ile birlikte metabolik ve bilişsel fonksiyonlarda da ciddi değişimler görülmektedir.(13, 14) Gerek ADT'nin ciddi yan etkileri, gerekse hormon refrakter hastalığın tedaviye dirençli ve sağkalımının kısa olmasından dolayı zaman içinde farklı hormon tedavisi rejimleri ortaya çıkmıştır. Bu rejimlerdeki amaç, etkili kanser kontrolü ile birlikte yan etki profilini düşürmek ve hormon refrakter prostat kanserine kadar olan süreyi, yani bir ölçüde sağkalımı uzatmaktır.

Hormon Tedavisi: Erken mi? Ertelenmiş mi?

Bu konuda yapılmış birkaç çalışma olmasına rağmen, en eski çalışmalardan bir tanesi de VACURG'a aittir. Bu çalışmada ileri evre prostat kanserli hastalar 9 yıl boyunca takip edilmiş, erken ve ertelenmiş orşiyektominin genel sağkalımında farklı olmadığı gösterilmiştir.(15) Medical Research Council'in çalışmasında 938 M0/M1 prostat kanseri hastasının ön raporunda erken hormon tedavisi yönünde sağkalım avantajı tespit edilse de; uzun dönem takipte (15 yıl) genel sağkalım açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.(16, 17) Yapılan başka bir prospektif randomize 197 hastanın dahil edildiği bir başka prospektif randomize çalışmada erken ve geç orşiyektominin sağkalıma olan etkileri araştırılmıştır.(18) İlk ağrı, üreteral obstrüksiyon ve/veya ortaya konan metastaz açısından erken tedavi edilen hastaların lehine geçen süre daha uzun olarak tespit edilmiştir ($p<0,01$). Ancak, randomizasyon zamanından ilk ağrının ortaya çıkmasına kadar geçen süre, üreteral obstrüksiyon ve ek tedavi gerektiren yeni kemik metastazları gelişimi açısından erken ve ertelenmiş hormon tedavisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak her iki tedavi grubunda toplam ağrısız geçen zaman veya genel sağkalım açısından 14 yıla kadar uzatılan takipte anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre, erken tedavinin ertelenmiş tedaviye göre önemli bir avantajının olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak ertelenmiş hormon tedavisi kolunda hastalar progresyon gösterdiğinde, erken tedavi grubuna göre ADT'ye cevap verebilme ihtimali ortaya çıkmıştır.

EORTC-GU (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) grubu 985 hastalık prospektif bir çalışma planlamış ve lokalize N0-2 prostat kanserli hastalarda erken veya ertelenmiş ADT'yi orşiyektomi veya LHRH analogu kullanarak karşılaştırmıştır. Ertelenmiş tedavi, semptomatik hastalık progresyonu tespit edildiğinde veya hayatı tehdit eden komplikasyonlar geliştiğinde başlanmıştır.(19) Progresyon bazında, başlangıçta erken tedavi verilen grupta semptomsuz geçirilen süre daha fazla olmakla beraber, geç tedavi başlandığında progresyona kadar geçen süre açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Genel sağkalıma bakıldığında ertelenmiş tedavi alan grupta medyan genel sağkalım 6,5 yıl olarak tespit edilirken, erken tedavi alan grupta bu oran 7,4 yıl olarak tespit edilmiştir. Her ne kadar, genel sağkalım erken tedavi grubunda anlamlı olarak daha uzun tespit edilse de; prostat kanserine bağlı

kümülatif ölüm oranı erken ve ertelenmiş tedavi grubunda istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Yazarlar, sonuç olarak ertelenmiş tedaviden kimin daha çok faydalanacağına açıklığa kavuşması için yeni çalışmalar yapılması gerektiği görüşünde birleşmişlerdir. Başka bir retrospektif çalışmada, radikal prostatektomi sonrası PSA rekürsivinde erken ve ertelenmiş ADT karşılaştırılmıştır.(20) Bu çalışmada PSA düzeyi 0,2 ng/mL'den büyük olanlar çalışmaya dâhil edilmiş ve sonuç olarak erken ADT'nin klinik metastaz geliştirme üzerine herhangi bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

EORTC 30891 çalışmasında ADT'nin zamanlaması hakkında PSA'nın kılavuz olarak kullanılabilmesi yönünde fikir ortaya atılmıştır.(21) Bu çalışmaya toplam 939 hasta dâhil edilmiş ve medyan 7,8 yıllık takipten sonra, erken ADT grubunda 239 hasta ölürken, ertelenmiş ADT kolunda 272 hasta kaybedilmiştir. 7 yıllık kümülatif prostat kanserine bağlı ölümler incelendiğinde PSA>50 ng/mL olan hastaların mortalitesinin her iki grupta da yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ertelenmiş ADT grubunda bu oran %31,6 iken, erken ADT grubunda %29,4 olarak bulunmuştur. Yapılan analizlere göre PSA \geq 50 ng/mL olan hastaların prostat kanserinden ölme ihtimalinin yüksek olmasından dolayı bu hastalarda progresif hastalığın getirebileceği komplikasyonları önlemek veya ertelemek için erken ADT'nin faydalı olabileceği düşünülse de tedavinin semptomlar başlayana kadar ertelenmesinin sağkalım açısından bir avantajı olmadığı belirtilmiştir. Diğer bir taraftan PSA \leq 8 ng/mL olan hastaların prostat kanserinden ölme ihtimali oldukça düşük olduğundan, bu hastalarda ertelenmiş tedavinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir. Ertelenmiş tedavi grubunda ilk 2 yılda PSA ikilenme zamanı <12 ay olan hastalarda prostat kanserinden ölme ihtimalinin, daha uzun sürede PSA ikilenmesi yapan hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu bulgulara dayanarak PSA 8-50 ng/mL arasında iken PSA ikilenme süresi 12 ayın altına düşer ise; hemen ADT'nin başlanmasını önermektedir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) 2010 yılı prostat kanseri kılavuzlarına göre, hormon tedavisinin zamanlaması konusunda androjene hassas, metastatik, rekürren veya progresif prostat kanserinde, herhangi bir tavsiyede bulunulmayacağı görüşünü bildirmişlerdir.(22)

Maksimum Androjen Blokajı (MAB) / Kombine Androjen Blokajı (CAB)

MAB veya CAB olarak adlandırılan bu tedavide, LHRH analogu veya orşiyektomiye ek olarak anti-androjen (AA) ajan kullanımı vardır. MAB'nin çıkış noktası, kastrasyon testiküler androjen sentezini engellerken adrenal orijinli androjenleri etkilememesidir. Tedaviye AA eklenmesiyle androjenlerin reseptör seviyesinde blokajı sağlanır.(23) Crawford ve arkadaşları 1989 yılında SWOG (Southwestern Oncology Group) çalışmasında MAB tedavisiyle sağkalım avantajı sağlandığını belirtmiştir.(24) Daha sonra EORTC'nin 1993'teki çalışmasında da; MAB/CAB lehine sağkalım

avantajı belirtilmiştir.(25) MAB/CAB tedavisi ile ilgili ilk meta-analiz Prostate Cancer Trialists Collaborative Group'tan gelmiştir.(26) Bu derlemede 25 farklı çalışma incelenmiş ve sonuç olarak MAB'nin uzamış sağkallımla ilgili olmadığı yorumuna varılmış. Yine Akaza ve arkadaşları yaptığı prospektif randomize çift kör faz III çalışmada, 203 hasta randomize edilerek çalışmaya dahil edilmiştir.(27) Çalışmada bir gruba LHRH analogu (LHRH-A) monoterapisi, diğer gruba da LHRH-A ile birlikte 80 mg bikalutamid ile CAB tedavisi başlanmış ve takip sonunda 172 hasta hayatta kalmıştır. Bu hastalar medyan 5,2 yıl takip edilmişler ve takip sonunda CAB alan grupta 26 ölüme rastlanırken LHRH-A monoterapisi alan grupta 38 ölüme rastlanmıştır. Tahmin edilen 5 yıllık genel sağkallım Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmış ve CAB alan grupta 5 yıllık genel sağkallım %75,3 olarak bulunurken, LHRH-A alan grupta %63,4 olarak tespit edilmiştir. Hastalar karşılaştırıldığında, CAB grubunda monoterapiye oranla nedene yönelik sağkallım daha fazla gözükse de; istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışmada, PSA \leq 1 ng/mL olan hastalarda genel sağkallımın uzadığı tespit edilmiş. Sonuç olarak 80 mg bikalutamid ile yapılan CAB tedavisinde LHRH-A monoterapisine göre genel sağkallımın anlamlı olarak uzadığı saptanmıştır. Ölüm oranındaki risk azaltımına baktığımızda, Klotz ve arkadaşlarının 50 mg bikalutamid ile yaptığı CAB tedavisinde %20'lik bir azalma tespit edilirken, mevcut çalışmada 80 mg bikalutamid ile %22'lik bir risk azalması elde edilmiştir.(28)

Intermittant (Aralıklı) Hormon Tedavisi

Intermittant hormon tedavisinin (IADT) çıkış noktası, klasik ADT tedavisinin ciddi yan etkilerinin bulunması, hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, ciddi bir maliyet oluşturmaması ve belirli bir süre sonunda kanserin hormona dirençli hale gelmesidir. IADT ile amaçlanan, aralıklı kullanım ile yan etkilerden kaçınmak, hayat kalitesini artırmak, hormona dirençli hale gelene kadar geçen süreyi uzatmak ve tabii ki; maliyeti düşürmektir. Yapılan bir derlemede IADT'nin sürekli ADT kadar etkili ve güvenli olduğu, tedavinin potansiyel toksisitesini azalttığı, hayat kalitesini artırdığı ve maliyeti azalttığı belirtilmiştir.(29) Benzer bir çalışmada Calais da Silva ve arkadaşları 626 lokal ileri veya metastatik prostat kanserli hastayı randomize etmişler ve hastaların bir grubuna LHRH-A ile 200 mg siproteron asetat verilirken diğer gruba IADT uygulamışlardır.(30) IADT alan hasta grubunda tedavisiz geçen medyan süre 52 hafta olarak tespit edilmiştir. Her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında sağkallım açısından bir fark saptanmamıştır. Ayrıca IADT grubunda daha iyi cinsel fonksiyon ve daha az yan etki tespit edilmiştir. Yazarlar, IADT'nin daha fazla randomize çalışma yapıldıktan sonra klinikte rutin kullanıma girebilecek bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir. Bu tedavi alternatifinin temel avantajlarını ise; sağkallımda bir azalma olmadan, hayat kalitesinde ciddi bir bozukluk gelişmeden, daha iyi bir cinsel fonksiyonu daha düşük bir maliyetle sağlanması olarak belirtmiş-

lerdir. EAU kılavuzlarına baktığımızda ise bu konu hakkında hala net tavsiyeler bulunmamaktadır.(31) Fakat bu tedavi yönteminin artık deneysel olmadığı belirtilmektedir. Walsh tarafından yapılan güncel bir derlemede, IADT alan hastalarda prostat kanserinden ölenlerin daha fazla olduğu belirtilirken, devamlı ADT alan hastalarda kardiyovasküler nedeni ölümlerin ön planda olduğu öne sürülmüştür.(32) Yine EORTC'nin 30891 nolu çalışmasında taban PSA'sı $>$ 50 ng/mL olan hastalarla, PSA ikileme zamanı $<$ 12 ay olan hastalarda prostat kanserinden ölme ihtimali yüksek olduğundan, bu hastaların devamlı ADT tedavisinden daha çok fayda görebileceği belirtilmiştir.(21) Diğer bir taraftan PSA'sı $<$ 50 ng/ml olan ve PSA ikileme zamanı $>$ 12 ay olan hastalarda erken veya hemen ADT tedavisinden kaçınılabildiğini belirtmişlerdir. Yine Shore ve Crawford'un 2010 yılında yayınladığı derlemede, IADT'yi destekleyen verilerin umut verici olduğu belirtilmiştir.(33) Potansiyel olarak bu tedavinin, lokalize tedavi sonrası biyokimyasal nüks gösteren hastalarda seçenek olarak düşünülebileceğini bildirmişler, standart bir tedavi yöntemi olabilmesi için ise büyük randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. IADT'ye potansiyel adayların minimal metastatik hastalığı bulunan hastalar olup 6-9 aylık bir indüksiyon tedavisinden sonra PSA $<$ 4 ng/mL veya tercihen $<$ 0,2 ng/mL olduğunda tedavinin bırakılmasını uygun olduğunu belirtse de; ne kadar tedavisiz bir dönem geçirebileceği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Testosteron seviyesinin ise gerek devamlı ADT'de gerekse IADT'de $<$ 20 ng/mL olarak tutulması gerektiğini belirtmişlerdir.

Anti-Androjen Monoterapisi

Anti-androjen monoterapisinin rolü büyük ölçekli çalışmalarda ortaya konmuştur. Yaklaşık 8000 hastalık kombine analizde hastalar 150 mg/gün bikalutamid veya plasebo alacak şekilde primer tedavisi (radikal prostatektomi, radyoterapi veya aktif izlem) sonrası randomize edilmiş. Sonuçlar beklendiği gibi, bikalutamid alan grupta progresyonsuz sağkallım 5,4 yıllık takip süresinde anlamlı şekilde artmış olarak tespit edilmiş.(34) En büyük fark özellikle lokal ileri prostat kanserli hastalarda gözlenmiştir. Yine benzer bir çalışmada, 1218 vakalık lokal veya lokal ileri prostat kanserli hastada, bikalutamidin progresyonsuz sağ kalımı uzattığı ve hastalık progresyon riskini %43 azalttığı belirtilmiştir.(35) Her ne kadar; bu çalışmalarda lokal ileri hastaların erken bikalutamid ile fayda sağladığı belirtilse de; daha önceki bir çalışmada Tyrell ve arkadaşları bu hastalarda orşiyektominin daha faydalı olacağını göstermiştir.(36) Bu çalışmada, metastatik veya non-metastatik yükselen PSA ile gelen hastalarda medyan 100 haftalık takip süresinde bikalutamidin orşiyektomiye göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Abrahamsson ve arkadaşları yaptıkları derlemede metastatik hastalıkta bikalutamid monoterapisinin standart ADT tedavisine alternatif olamayacağı yorumunu yapmışlardır.(37) EAU kılavuzlarına baktığımızda ise bikalutamidin lokalize

hastalıkta verilmemesi gerektiği, lokal ileri hastalarda yüksek derecede seçilmiş vakalarda verilebileceği, M1 prostat kanserli, düşük PSA'lı hastalarda ise, hasta çok iyi bilgilendirilerek verilebileceği belirtilmiştir.(22)

Kaynaklar

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;167;948-51.
- The Veterans Administration Co-Operative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124;1011-7.
- Schally AV, Arimura A, Baba Y, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;43;393-9.
- The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984;311;1281-6.
- Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial Hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22;2927-41.
- McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61;3-7.
- Chen AC, Petrylak DP. Complications of androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2004;6;209-15.
- Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21;392-8.
- Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352;154-64.
- Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169;2008-12.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94;1458-68.
- Fowler FJ, McNaughton Collins M, Walker Corkery E, Elliott DB, Barry MJ. The impact of androgen deprivation on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95;287-95.
- Smith M. Changes in body composition during hormonal therapy for prostate cancer. *Clin Prostate. Cancer* 2003;2;18-21.
- Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90;427-32.
- Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32(5);1126-30.
- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79;235-46.
- Kirk D. Immediate vs. deferred hormone treatment for prostate cancer: How safe is androgen deprivation? *BJU Int* 2000;86(suppl 3);S220.
- Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger HJ, Gasser T, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol* 2004;22;4109-18.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24;1868-76.
- Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171;1141-7.
- Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. EORTC Genitourinary Group. *Eur Urol* 2008;53;941-9.
- Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on prostate cancer. European association of urology guidelines. Arnhem, The Netherlands: Drukkerij Gelderland; 2010: 83-111.
- Suzuki H, Kamiya N, Imamoto T, Kawamura K, Yano M, Takano M, et al. Current topics and perspectives relating to hormone therapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13;401-10.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321;419-24.
- Denis LJ, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72;3888-95.
- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1995;346;265-9.
- Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115;3437-45.
- Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93;1177-82.
- Seruga B, Tannock IF. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5;574-6.
- Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic

- prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-77.
31. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
 32. Walsh PC. Urological oncology: prostate cancer. *J Urol* 2009;182:2728-30.
 33. Shore ND, Crawford ED. Intermittent androgen deprivation therapy: redefining the standard of care? *Rev Urol* 2010;12:1-11.
 34. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow up of 5.4 years. *J Urol* 2004;172:1865-70.
 35. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median follow-up from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004;172:1871-6.
 36. Tyrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. A randomised comparison of "Casodex" (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-56.
 37. Abrahamsson PA, Anderson J, Boccon-Gibod L, Schulman C, Studer UE, Wirth M. Risks and benefits of hormonal manipulation as monotherapy or adjuvant treatment in localised prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:900-5.