

# Yüksek riskli prostat kanserinde androjen baskılama tedavisi (ABT) ve radikal radyoterapi

## Androgene suppression therapy in addition to radical radiotherapy in high risk prostate carcinoma

Dr. İlknur Bilkay Görken

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Prostat kanseri hormona bağımlı gelişen bir hastalıktır. Eksternal radyoterapi (ERT) ile birlikte uygulanan adjuvan hormonal tedavi (AHT), yüksek riskli ve lokal ileri evre hastalıkta sağkalım sonuçlarını arttırmaktadır. Bu derlemede yüksek riskli ve lokal ileri evre prostat kanserinde RT ile birlikte AHT uygulamasının etkinliği ve yan etkileri irdelenecektir.

ERT yüksek riskli ve lokal ileri evre prostat kanserinde standart tedavi yöntemidir. Bu grupta radyoterapi ABT ve ile kombine edilerek sağkalım oranları arttırılabilir. ABT ve RT'nin kombine kullanımı ile tümör hücre ölümünde ortak yolak üzerinde etkileşme olmaktadır. Bu etkileşme additif veya supra-additif etkileşme şeklinde olmakta iki tedavi birbirinin etkisini arttırmaktadır. ERT ile birlikte neo-adjuvan ve adjuvan HBT uygulaması yapılmaktadır. HBT kısa süreli ( $\leq 6$  ay) veya uzun süreli (2-3 yıl) olarak uygulanabilir. Yüksek riskli prostat kanserinde ERT ile birlikte uygulanan uzun süreli HBT, sağkalım sonuçlarını arttırmaktadır. Uzun süreli hormon uygulamalarında ateş basması, seksüel yan etkilerde artış olmakla beraber, kardiyak yan etkilerde artış bildirilmemiştir. Birlikte kullanımda RT yan etkileri, tek başına RT uygulamasına göre belirgin olarak azalmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Eksternal radyoterapi, hormon baskılama tedavisi

### ABSTRACT

Prostate cancer is a hormone dependant disease. The use of external beam radiotherapy (EBRT) along with androgen suppression therapy (AST) increases the survival rates in high risk and locally advanced disease. In this review, the effectiveness and side effects of AST in addition to ERT will be analysed in locally advanced, high risk prostate carcinomas.

ERT is the standard treatment of choice for high risk and locally advanced stage prostate carcinomas. In this group of patients, the survival rates can be increased if AST is used in addition to RT. The combination of AST and radiotherapy is based on idea that both strategies may result in a common final pathway for tumor cell killing. When combined, the two treatment methods interact to create a more effective way of killing cancer cells. This interaction is classified as additive and supra-additive and when used together, each treatment method increases the effectiveness of the other. Either neo-adjuvant and adjuvant AST is can be used in addition to ERT. AST can be used for a short-term ( $\leq 6$  months) or a long-term period ( $\geq 2$  years) of time. Long-term AST improves survival in patients with locally advanced, high-risk prostate cancer that is managed with EBRT. In Long term use of AST, hot flushes, and sexual problems increased significantly but there was no significant difference in the cumulative incidence of fatal cardiac events. The side effects of RT decrease significantly when hormonal therapies are used in addition to RT.

**Key words:** External beam radiotherapy, hormonal supression therapy

İletişim (✉): ilknur.gorken@deu.edu.tr

**P**rostat kanseri ileri yaştaki erkeklerin hastalığıdır. Yetmiş yaş sonrası erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerindedir (1). Prostat kanseri Avrupa'da akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen solid tümördür. Sıklığı 1000 de 214 olarak bildirilmektedir (2). Genel olarak gelişmiş ülke veya bölgelerde, gelişmekte olan ülke veya bölgelere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde sıklığı net olarak bilinmemekle beraber, Sağlık Bakanlığı verilerine göre batı bölgelerimizdeki erkeklerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen solid tümör türüdür (3). İyi prognostik risk grubu olgularda yüksek oranda tümör kontrolü ve sağkalım oranları elde edilmektedir. Ancak, tanısında %10-15 olgu yüksek risk faktörleri taşımaktadır (4). Çeşitli gruplar farklı prognostik faktörleri kullanarak yüksek risk grubunu

tanımlamıştır. Amerikan Üroloji Birliği, yüksek riskli olguları başlangıç prostat spesifik antijen (PSA)  $>20$  ng/ml veya Gleason skoru (GS) 8-10 veya klinik evre T2c ve üzeri olgular olarak tanımlamıştır (5). Yüksek risk grubu olgularda prostat kanserine bağlı ölüm oranı 5 yılda %25'tir (6,7).

Prostat kanseri hormona bağımlı gelişen bir hastalıktır. Huggins ve Hodges 1941 yılında prostat kanserinin bilateral orşiektomi veya östrojen tedavisi ile etkin bir şekilde tedavi edilebildiğini göstermişlerdir (8). Bu verinin yayınlanmasından sonra androjen baskılanma tedavisi (ABT) günümüze dek yüksek riskli prostat kanseri tedavisinde ana tedavi seçeneği olmuştur. ABT olguların büyük bir çoğunluğunda tümörde belirgin bir gerilemeye neden olmakta ancak, 12-18 ay

*“ABT ve RT’nin kombine kullanımını ile tümör hücre ölümünde ortak yolak üzerinde etkileşme olmaktadır. Bu etkileşme additif veya supraadditif etkileşme şeklinde olmakta, iki tedavi yöntemi birbirinin etkisini arttırmaktadır.”*

sonra hastalıkta yineleme ortaya çıkmaktadır. Hastalığın bu formu kastrasyona dirençli ve saldırgan bir form olup genellikle inkurabl olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda yineleme sonrası median sağkalım 24-36 ay olarak bildirilmektedir (9,10). Kastrasyon dirençli olgularda yeni androjen baskılayıcı ajanlar geliştirilmiştir (11). Radyoterapi (RT) prostat kanserinin tedavisinde uzun yıllardır başarılı bir biçimde kullanılan bir tedavi yöntemidir. Sadece eksternal radyoterapi (ERT) ile tedavi edilen, klinik olarak lokalize prostat kanserli olguların yaklaşık üçte birinde ilk beş yılda hastalıkta progresyon saptanmaktadır (12). Bu grupta ABT, radyoterapi ile kombine edilerek sağkalım oranları artırılabilir. ERT, HBT ile kombine edildiğinde 8 yıllık genel sağkalımda %13 oranında artış elde edilmiştir (p< 0.001) (13, 14). Bu derlemede yüksek riskli prostat kanserli olgularda radyoterapi ve HBT’nin etkinliği irdelenecektir.

### **Androjen baskılanması ve RT kombinasyonunun rasyoneli**

Androjen baskılanması sonucu prostat dokusunda hücrelerde nükleer piknoz, inflamatuvar cevap ve programlanmış hücre ölümünde artış (apoptosis) meydana gelmektedir (15,16). ABT ve RT’nin kombine kullanımı ile tümör hücre ölümünde ortak yolak üzerinde etkileşme olmaktadır. Bu etkileşme additif veya supraadditif etkileşme şeklinde olmakta, iki tedavi yöntemi birbirinin etkisini arttırmaktadır. Lim Joon ve ark’ları ABT ve RT birlikteliğinde apoptotik yanıtın beş kat arttığını bildirmişlerdir (17). ABT ve RT’nin birlikte kullanımının amacı lokal ileri evre hastalığı küçültmek, mikrometastatik odakları ortadan kaldırmaktır. Radikal prostatektomi öncesi uygulanan neoadjuvan hormonal tedavi (NHT) ile pozitif cerrahi sınır oranında belirgin azalma

görülmeyle birlikte, bu azalma biyokimyasal başarısızlık oranında azalmaya neden olmuştur (18). Bu bulgunun nedeni cerrahi sınır ötesinde tümör odağının kalması olabilir. Neoadjuvan HBT sonrası radyoterapi hedef volümlerini tanımlarken bu bulgu mutlaka dikkate alınmalıdır. Üç aylık NHT ile prostat volümünde %30-50 oranında küçülme bildirilmiştir. Prostat volümündeki bu küçülme radyoterapi alanı içine giren normal doku miktarını azaltmakta (19, 20, 21), RT alanı içine giren normal doku volümündeki azalma ise RT yan etkilerinde azalmaya neden olmaktadır (20).

### **RT ve uzun süreli HBT**

#### **Prospektif randomize çalışmalar**

*Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG) 85-31*  
Bu çalışmaya 1987-1992 yılları arasında klinik evre T3, lenf nodu pozitifliği olan veya radikal prostatektomi sonrası kapsül invazyonu, cerrahi sınır pozitifliği, seminal vesikül tutulumlu olan olgular dahil edilmiştir. Hastalar RT + adjuvan goserelin (Kol I) veya tek başına RT nükste goserelin (Kol II) kollarına randomize edilmiştir. Prostate 65-70 Gy doz uygulanmış, pelvik lenf nodu pozitifliği saptanan olgularda pelvik, hatta birleşik iliyak lenf nodu tutulumu olanlarda paraaortik lenf nodları da tedavi alanı içine dahil edilmiştir. Çalışma 1992 yılında kapatıldığında toplam 977 olgu çalışmaya alınmış, 488 olgu birinci kola, 489 olgu ikinci kola dahil edilmiştir. Çalışmanın ilk sonuçları 2005 yılında yayınlanmıştır. Tüm olgularda median takip 7.6 yıl, yaşayan olgularda 11 yıldır. 10 yıllık sağkalım oranı adjuvan kolda, kontrol koluna göre istatistiksel anlamlı olarak daha iyidir (%49’a %39, p:0.002). 10 yıllık lokal başarısızlık oranı adjuvan kolda %23, kontrol kolunda %38’dir (p< 0.0001). 10 yıllık uzak metastaz, hastalığa özel mortalite oranı adjuvan ve kontrol kolunda sırasıyla %24’e %39 (p< 0.001) ve %16’ya karşın %22’dir (p: 0.0052). Bu çalışmanın sonuçlarına göre radikal RT sonrası uygulanan HBT hem hastalık progresyonunu azaltmakta, hem de sağkalımda anlamlı iyileşme sağlamaktadır. Sağkalımdaki bu iyileşme GS 7-10 olan olgularda belirgindir (22). Çalışmanın 2009 yılındaki median 9.6 yıl takipli sonuçlarında olgular; bir yılın altında, 1-5 yıl ve 5 yıldan daha uzun HBT alanlar olarak üç alt grupta incelenmiştir. Beş yıldan daha uzun HBT uygulanan olgularda GSK ve HSK diğer kollardan istatistiksel anlamlı olarak daha iyidir (23).

#### **RTOG 9202**

Klinik evre T2c-4, PSA < 150 olan, 1554 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgulara 2 ay RT öncesi, 2 ay RT ile birlikte olmak üzere 4 ay HBT (Goserelin asetat) uygulanmıştır. Prostata yönelij 65-70 Gy, pelvik lenfatiklere 44-50 Gy toplam dozda RT uygulanmıştır. Hastalar RT sonunda takip (Kısa süreli kol) ve 24 ay goserelin (Uzun süreli kol) kollarına randomize edilmiştir. Uzun süreli HBT uygulanan kolda genel sağkalım (GSK) dışında tüm son noktalarda anlamlı iyileşme rapor edilmiştir. GS 8-10 olan olgularda uzun dönem HBT uygulanan kolda GSK da anlamlı artış bildirilmiştir (%81’e karşı %70.7, p:0.044). Bu çalışmanın sonucuna göre; lokal ileri evre, yüksek riskli prostat kanserli olgularda RT ile birlikte uygulanan HBT’ne, uzun süreli adjuvan hormonal tedavi (AHT) eklenmesi önerilmelidir. GS 8-10 olan olgularda uzun süreli AHT ile sağkalım avantajı elde edilmektedir (24). Bu çalışmanın 11 yıllık mediyen izleminde uzun dönem HT+RT uygulaması yapılan kolda; hastaliksız sağkalım (HSK) (%22.5’a %13.2, p< 0.0001), hastalığa özgül sağkalım (HÖS) (%88.7’ye %83.9, p:0.0042), lokal progresyon (%12.3’e karşın %22.2, p< 0.0001), uzak metastaz (%14.8’e %22.8, p< 0.0001) ve biyokimyasal yineleme (%68’e %51.9, p< 0.0001) istatistiksel anlamlı olarak daha iyidir. GSK açısından kollar arasında fark saptanmamıştır, ancak yine GS 8-10 olan olgularda GSK da istatistiksel anlamlı artış rapor edilmiştir (%45’e karşı %32, p: 0.0061) (25).

#### **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)- 22863**

Avrupa grubunun çalışmasında; GS 7 ve üzerinde, klinik evre T1-T2 veya herhangi bir histolojik dereceli T3-T4 hastalar değerlendirilmiştir. Hastalara geniş pelvik alana 50 Gy RT uygulanmış, prostat dozu boost uygulaması ile 70 Gy’e tamamlanmıştır. Hastalar tek başına RT ve RT+ HBT kollarına randomize edilmişlerdir. RT + HBT kolundaki olgularda RT’nin 1. gününden başlayarak 3 yıl boyunca LHRH agonisti (Goserelin asetat 3.6 mg subkutan olarak her 4 haftada bir), ciproterone acetat (50 mg oral tab, 150 mg/gün) 1 ay boyunca uygulanmıştır. Çalışmanın 66 aylık median izleminde 5 yıllık HSK ve GSK HBT alanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha iyidir (%74’e %40, p:0.0001 ve %78’e %62, p:0.0002). RT sırasında ve 3 yıl boyunca uygulanan LHRH analogu HSK ve GSK arttırmaktadır (26). Bu çalışmanın 2010 yılında yayınlanan uzun dönem sonuçlarında (median takip: 9.1 yıl) da 3 yıl süreyle devam eden androjen

*“Yüksek riskli ve lokal ileri evre olgularda adjuvan uzun süreli HBT ile biyokimyasal, lokal ve uzak başarısızlık oranları istatistiksel anlamlı olarak azalmakta, sağkalım oranları artmaktadır.”*

baskılanması HSK ve GSK oranlarını arttırmış (%47.7'e %22.7,  $p<0.0001$  ve %58.1'e %39.8,  $p: 0.0004$ ) ve 10 yıllık prostat kanseri mortalitesini anlamlı olarak (%10.3e %30.4,  $p<0.0001$ ) azaltmıştır (27). Tedavi kolları arasında kardiyovasküler mortalite açısından fark yoktur. Kombine tedavi kolunda iki hastada kemik kırığı rapor edilmiştir.

### **Kısa süreli/ Uzun süreli HBT. Hangi uygulama daha iyidir?**

#### *EORTC 22961*

Bu çalışmaya uzak metastazı olmayan pT1c-T2a, pN1-N2, kT2c-T4 ve N0-N2 olgular dahil edilmiştir. PSA'nın bazalin 40 katına kadar artmış olduğu hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada tüm olgulara eksternal RT ile birlikte 6 ay süresince ABT uygulanmıştır. Eksternal RT geniş pelvik alana 50 Gy, prostatta 70 Gy tümör dozunda, üç boyutlu konformal RT tekniği ile uygulanmıştır. Bir kolda hastalar gözleme alınırken (483 hasta), tedavi koluna alınan hastalara (487 hasta) 2.5 yıl süresince LHRH analogu ile HBT uygulanmıştır. Çalışmanın 6.4 yıllık median

takibinde; uzun süreli tedavi kolunda genel ölüm oranı (%15.2'ye %19,  $p: 0.65$ ), prostata özel ölüm oranı (%3.2'ye %4.7,  $p:0.002$ ), klinik progresyon (%25'e %39.5) ve biyokimyasal progresyon oranı (%29.4'e %52) daha düşüktür. Ölümcül kardiyak olaylar açısından kollar arasında fark yoktur (%3.0'a karşılık %4.0). Uzun süreli HBT uygulanan kolda daha fazla olguda ateş basması ( $p< 0.001$ ), seksüel fonksiyonlarda azalma ( $p< 0.001$ ) yakınmaları rapor edilmiştir (28). Bu çalışmanın sonucuna göre uzak metastazı olmayan lokal ileri evre prostat kanserinde uzun süreli HBT ile sağkalım sonuçları daha iyidir.

Federica Cuppone ve ark.'larının meta-analizinde toplam 12 çalışmada 7811 olgu değerlendirilmiş, 5 çalışmada 3424 olgu meta-analize dahil edilmiştir. Analize dahil edilen çalışmalarda median takip 3.7-10 yıl arasında değişmektedir. Biyokimyasal başarısızlık oranı ve KÖS açısından uzun süreli HBT ile mutlak yarar %10.1'dir. Mutlak yararlanım oranı, uzak metastaz açısından %11.5, lokal yineleme açısından %11.7 olarak bildirilmiştir. Bu meta-analizin sonucuna göre yüksek riskli, lokal ileri evre prostat karsinomunda RT ile birlikte uygulanan uzun süreli HBT biyokimyasal, lokal ve uzak başarısızlık oranlarını anlamlı olarak azaltmaktadır. KÖS açısından değerlendirildiğinde uzun süreli HBT kolunda anlamlılığa yakın eğilim görülmektedir (29).

Lawton AC ve ark.'ları, radyoterapi ve HBT'nin birlikte kullanımında radyoterapiye bağlı gelişen normal doku yan etkilerinin değişimini, üç RTOG çalışmasının ortak analizini yaparak değerlendirmişlerdir (30). RTOG 85-31, 86-10 ve 92-02 çalışmalarından toplam 2922 olgu analize edilmiştir. Yaşayan olgularda

median takip 10.3 yıldır. Çalışmada gastro-intestinal (Gİ), genitouriner (GÜ) sistem ve diğer yan etkiler RTOG skalasına göre derecelendirilmiş, RTOG derece 3 geç yan etkiler dikkate alınmıştır. Yan etkiler; tek başına RT, RT ile kısa süreli HBT ve RT+ uzun süreli HBT alan hastalar olmak üzere üç grupta ayrı değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizde 70 yaşın üzerindeki olgularda, herhangi bir derece III yan etki oranında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır (HR: 0.78,  $p: 0.0476$ ). Tek başına RT uygulaması ile karşılaştırıldığında kısa ve uzun süreli HBT kolunda, Gİ ve GÜ sistem ve diğer yan etkilerde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Kısa süreli hormonal tedavide normal doku yan etkilerindeki azalma, uzun süreli HBT'lerine göre daha fazladır. Kısa süreli HBT ile tek başına RT'ye oranla derece 3 Gİ sistem yan etkilerinde (HR: 0.33,  $p:0.0006$ ), GÜ sistem yan etkilerinde (HR: 0.57,  $p:0.0037$ ) ve diğer yan etkilerde (HR: 0.30,  $p:0.0127$ ) istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Bu analiz sonucuna göre radikal RT'ye eklenen kısa ve uzun süreli HBT ile radyoterapiye bağlı RTOG derece 3 geç yan etkiler anlamlı olarak azalmaktadır. Kısa süreli HBT de yan etkilerdeki azalma daha belirgindir.

Yüksek riskli ve lokal ileri evre olgularda adjuvan uzun süreli HBT ile biyokimyasal, lokal ve uzak başarısızlık oranları istatistiksel anlamlı olarak azalmakta, sağkalım oranları artmaktadır. Uzun süreli hormon uygulamalarında ateş basması ve cinsel istek azalması yüksek oranda görülse de kardiyak yan etkilerde artış bildirilmemiştir. Bu grup olgulara, radikal RT ile birlikte adjuvan uzun süreli hormon uygulaması standart tedavi olarak önerilmelidir.

### **Kaynaklar**

1. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies, *Can. J. Urol* 2008; (15): 3866-3871.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer Statistics 2008*. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
3. Doç. Dr. Sultan Yalçın Eser sözlü sunumu. *Kanser Kayıtçılığında 20. Yıl Sempozyumu*, Ege Üniversitesi, 25.12.2012.
4. Greene KL, Cowan JE, Cooperberg M, et al. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE) Investigators*, Who is the average patient presenting with prostate cancer? *Urology* 2005; 66 (5 suppl.):76-82.
5. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update*. *J Urol* 2007;177:2106-2031.
6. D Amico AV, Cote K, Lofferodo M, et al. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4567-4573.
7. D. Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974.
8. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. Effect of castration, estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1(1941) 293-297.
9. Mc Leod DG, Crawford ED, De Antoni EP. Combined androgen blockade: the gold standard for metastatic prostate cancer *Eur Urol* 1997;(32): 70-77.
10. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;(12): 1665-1671.
11. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, et al. Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. *Drugs* 2010; (70): 983-1000.
12. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; (57): 915-928.
13. Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516-2527.

14. Kuppelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:415-419.
15. Hellstrom M, Haggman M, Brandstedt S. Histopathological changes in androgen-deprived localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1993; 24: 461-465.
16. Gleave M E, Hsieh J T, Gao C, et al. Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts. *Cancer Res* 1991; 51: 3753- 3761.
17. Lim Joon D, Hasegawa M, Wu CS, et al. Supra-additive apoptotic response in predominantly quiescent prostate tumors, when treated with androgen-ablation and radiotherapy. *Int J radiat oncol Biol Phys* 1996; 36: 191.
18. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, et al. for the Lupron depot neoadjuvant prostate study group: Randomised prospective study comparing radical prostatectomy alone vs. radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2b Nx M0) prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 424-428.
19. Forman JD, Kumar R, Haas G, et al. Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: Effects on the volume of normal tissue irradiation. *CA Invest* 1995; 13: 132-133.
20. Yang FE, Chen GT, Ray P, et al. The potential for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 1009-1017.
21. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 755-761.
22. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma- Long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285-1290.
23. Souhami L, Bae K, Pilepich M, et al. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: A secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009; 27 (13): 2137-2143.
24. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase II trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972-3978.
25. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2497-2504.
26. Bolla M, Collette L, Balnk L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360 (9327): 103-106.
27. Bolla M, Van Teinoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (11):1066-1073.
28. Bolla M, Theodorou M, Reijke MD, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *NEJM* 2009; 360 (24): 2516-2527.
29. Couppe F, Bria E, Giannarelli D, et al. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Meta-analysis of randomised trials. *BMC Cancer* 2010; 10: 675-683.
30. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70 (2): 437-441.