

Aralıklı hormonal tedavinin 2014 yılında kullanım alanları nelerdir?

In which fields intermittent androgen deprivation therapy can be used in 2014?

Dr. Yasin Ceylan, Dr. Bülent Günlüsoy

S.B İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Androjen deprivasyon tedavisi ileri evre prostat kanserli ve küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks olan hastalarda en etkili palyatif tedavi yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Fakat sıcak basmaları, azalmış fizik gücü, yorgunluk, libido kaybı, erektil disfonksiyon, kognitif bozukluklar, depresyon, osteoporoz, anemi, vücut yapısında değişiklik, jinekomasti ve insulin direnci gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Bu ciddi yan etkiler nedeniyle değişik hormonal tedavi rejimleri kullanılabilir.

Aralıklı androjen deprivasyonu yan etkileri azaltarak yaşam kalitesini iyileştirir ve kastrasyona kadar geçen süreyi uzatır. Aralıklı androjen deprivasyonu ile devamlı tedaviye benzer onkolojik sonuçlar elde edilirken tedavi daha iyi tolere edilir. İleri evre prostat kanserinde uygulanabilir ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

Bu derlemenin amacı aralıklı androjen deprivasyon tedavisinin avantajlarını tartışmak ve sağkalım ile yaşam kalitesine etkisini devamlı androjen deprivasyon tedavisi ile karşılaştırmaktır.

Anahtar sözcükler: prostat kanseri, aralıklı androjen deprivasyon tedavisi, sağkalım, yan etkiler, yaşam kalitesi

İletişim (✉): bulentgunlusoy@hotmail.com

ABSTRACT

Androgen deprivation therapy remains one of the most effective palliative treatments for patients with advanced prostate cancer or biochemical recurrence after curative therapies. But it is associated with multiple side effects, including hot flushes, decreased physical strength, fatigue, loss of libido, erectile dysfunction, cognitive dysfunction, depression, osteoporosis, anemia, changes in body composition, gynecomastia and insulin resistance. Different hormonal treatment regimens have begun to use because of these serious side effects.

Intermittent androgen deprivation therapy has been proposed to improve quality of life by reducing side effects and delay development of castration resistance. Intermittent androgen deprivation therapy provides oncologic results similar to those of continuous androgen deprivation therapy, but with better tolerability. It is a reasonable and safety treatment modality in patients with advanced prostate cancer.

The objectives of this review is to discuss the advantages of intermittent androgen deprivation therapy and to compare the effect of intermittent and continuous androgen deprivation therapies on survival and quality of life.

Key words: prostate cancer, intermittent androgen deprivation therapy, survival, side effects, quality of life

Aralıklı hormonal tedavi

Anrojen deprivasyon tedavisinin yan etkileri

Hormonal tedavi metastatik prostat kanserli hastalarda başlıca tedavi seçeneğidir. Hormonal tedavinin dayandığı temel düşünce prostat kanser hücrelerinin büyümesi için androjenlerin mutlak gerekli olmasıdır. Buna dayanarak uzun yıllar boyunca önce cerrahi kastrasyon, daha sonraları ise medikal kastrasyon içeren tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Cerrahi kastrasyon, tedavide en etkin ve ucuz yöntem olmasına karşın dönüşümsüz olması ve psikolojik yan etkileri nedeniyle yerini ağırlıklı olarak LHRH agonistlerinin tek başına veya antiandrojenlerle birlikte kullanıldıkları medikal tedavilere bırakmıştır. Ancak hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın androjen deprivasyon tedavisinin (ADT) çok iyi bilinen sistemik yan etkileri vardır. Androjen

“Androjen deprivasyon tedavisinin başlıca yan etkileri; erken dönemde erektil disfonksiyon, libido kaybı, ateş basmaları ve azalmış fizik gücü, vücut kas kitlesinde azalma, kemik mineral dansitesinde azalma, anemi, insulin direnci ve abdominal obesite ile karakterize metabolik sendrom, dislipidemi ve kognitif bozukluklardır.”

deprivasyon tedavisinin yan etkileri bazı olgularda erken ve belirgin iken diğer olgularda sinsi seyredir. Tedavi uygulandığında erken dönemde erektil disfonksiyon, libido kaybı, ateş basmaları ve azalmış vücut enerjisi gibi belirgin yan etkiler görülürken uzun dönemde metabolik ve sistemik yan etkiler ortaya çıkar. Bunlar arasında vücut kas kütlesinde azalma ve yağ oranında artışla beraber vücut yağ dağılımında değişimler, kemik mineral dansitesinde azalma ve osteoporotik kırıklara eğilim, depresyon, anemi, insülin direnci ve abdominal obesite ile karakterize metabolik sendrom, dislipidemi, kognitif bozukluklar ön planda sayılabilir (1,2). Yan etkiler her ne kadar ılımlı olsa da istenmeyen ve hasta için yıkıcı şikayetlerdir. LHRH agonistlerinin tedavide en önemli avantajı geri dönüşümlü olmalarıdır. Bu sayede güncelliğini koruyan aralıklı androjen deprivasyon tedavisi (AADT) gibi farklı hormonal tedavi rejimleri uygulanabilir.

Androjen deprivasyon tedavisi uzun süreli olarak prostat hücrelerinde apoptozisi uyarmasına karşın malign hücrelerin tamamını ortadan kaldıramaz. Ortalama 24 ay kabul edilen bir dönem sonrasında PSA'nın tekrar yükselmesiyle ortaya çıkan kastrasyona dirençli tümör büyümesi ile karakterize tümör relapsı kaçınılmazdır. Yapılan deneysel çalışmalar tümörün androjenden bağımsız duruma ilerlemesinden önce androjen deprivasyon tedavisinin kesilmesi ile tümör büyümesi sadece androjen-bağımlı kök hücrelerle olmaktadır (3). Böylece kök hücreler androjen çekilmesine tekrar duyarlı hale gelir ve androjen deprivasyon tedavisi yeniden başarı ile uygulanır. AADT androjenden bağımsız klonların ortaya çıkmasını geciktirir. Aralıklı hormonal tedavi buna ek olarak uzun dönem hormonal tedavinin neden olduğu morbiditede azalma ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağlar. Ayrıca hastalığın maliyetinde ciddi bir düşüş sağlanabilir.

Aralıklı hormonal tedavinin etkileri ve sağkalım

AADT, Klotz ve ark tarafından ileri evre prostat kanseri nedeniyle ortalama 10 ay süreyle androjen deprivasyon tedavisi gören 20 hastada uygulanmıştır (4). Tedavinin uygulandığı dönemde cevabı değerlendirmek veya nüksü saptamak için PSA gibi bir belirtecin olmaması nedeniyle tedavinin tekrar başlamasında kemik metastazlarının semptomatik hale gelmesi karar vermede göz önüne alınmıştır. Hastalarda 8 hafta sonra progresyon görülürken tedavinin başlamasıyla tüm hastalar tedaviye hızlı bir klinik

“AADT ile ilgili yapılan tüm çalışmalardan çıkan ortak sonuç AADT'nin yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesidir. En belirgin etki tedavisiz dönemde libidonun iyileşmesidir.”

yanıt vermişlerdir. Yine tedavi kesildikten sonra erektil disfonksiyonu olan 10 hastadan 9'unda cinsel fonksiyon düzelmiştir. Goldenberg ve ark ilk olarak PSA seviyesini dikkate alarak aralıklı hormonal tedavi ile ilgili önemli noktaları tanımlamıştır (5). Çalışmada 24-32 hafta süreyle maksimal androjen blokajı uygulanıp PSA nadir seviyesine ulaştıktan sonra tedaviye ara verilen hastalarda PSA 10-20 ng/ml'ye ulaştığında tedavi tekrar başlanmıştır. Serum testosteron seviyesi 8 hafta içinde normale dönerken hastaların ilaç kesilme döneminde libido ve potenslerini kazanarak kendilerini çok iyi hissetmişlerdi. LHRH agonistlerinin kullanılmaya başlanması ile AADT ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (6-13). Çalışmaların çoğunda PSA seviyesi 5-10 ng/ml veya tedavi başlangıcından %50 fazlasına ulaştığında tedaviye tekrar başlanmıştır. Androjen deprivasyon tedavisi 9-12 ay sürerken birçok hastada tedaviye 6-9 ay arasında ara verilmiştir.

Devamlı tedavi ile karşılaştırmalı olarak AADT'nin sağkalıma potensiyel etkisi 1990-2010 yılları arasında aralıklı androjen deprivasyon tedavisiyle ilgili birçok prospektif çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlardan çoğu faz 2 ve retrospektif çalışmalardır. Bu

“Tedaviye uygun hasta seçimi aralıklı androjen deprivasyon tedavisinin en önemli konusudur. Başlangıç PSA değeri, Gleason skoru, hastalığın evresi, PSA ikilenme zamanı ve definitif tedavi sonrası relapsa kadar geçen süre tedavinin başarısını etkiler.”

faz 2 çalışmalara bakıldığında biyokimyasal nüüslü hastalarda 5 yıllık sağkalım %86 iken, metastatik olanlarda %68 ve lokalize hastalıkta ise %90 bulunmuştur (14). Bu hastalarda erken dönemde kastrasyona dirençli hastalık nadiren görülmüştür (15). Bu çalışmalar sonucunda androjen bağımsız progresyona kadar geçen zaman için birçok prognostik faktör belirlenmiştir. Bunlar tedaviye ara verilen zaman aralığı, baz PSA değeri ve PSA nadir değerleridir. Ancak çalışmalardan hiçbiri aralıklı hormonal tedavinin sağkalıma etkisini ortaya koymamıştır (16-18). Son zamanlarda birçok faz 3 çalışmanın sonuçları rapor edilmiştir (19-22). Bu çalışmalar sonucunda genel ve prostat kanser spesifik sağkalımda herhangi bir fark gözlenmemiştir. Diğer çalışmalara göre daha homojen hasta grupları ve uzun dönem sonuçları içeren 2 büyük çalışma, PR. 7 ve SWOG 9346, androjen deprivasyon tedavisinin genel sağkalım ve kansere spesifik sağkalım etkilerini incelemiştir (23-24). PR. 7 çalışmasının öncelikli hedefi genel sağkalım iken ikincil hedefleri yaşam kalitesi, kastrasyon dirençli hastalığa kadar geçen zaman ve tedavisiz dönemlerin süresi idi (23). Ortalama 6,9 ay izlem yapılan çalışmada %35 hastada testosteron tamamen normale gerilemiştir. Yaşam kalitesi parametrelerinden fiziksel güçsüzlük, yorgunluk, üriner semptomlar, sıcak basmaları ve erektil disfonksiyonda ciddi iyileşmeler görülmüştür (23). Bu çalışma genel sağkalım ve kanser-spesifik sağkalım açısından AADT ile devamlı androjen blokajı arasında bir fark olmadığını ortaya koyan ilk çalışmadır. Çalışmada kastrasyon dirençli prostat kanserine kadar geçen zaman AADT grubunda uzamış bulunmuştur. Diğer birçok faz 3 çalışmasında benzer bulgular saptanmıştır (20,25). Diğer önemli bir çalışma, SWOG 9346, metastatik prostat kanserli hastalarda genel ve hastalığa-özü sağkalım açısından AADT ile devamlı tedaviyi karşılaştırmayı hedeflemiştir (24). Çalışmaya lenf nodu, visseral veya kemik metastazı olan ve PSA değeri 5 ng/ml'den fazla toplam 1535 hasta dahil edilmiş. Yedi aylık goserelin ve bicalutamid tedavisi sonrası PSA < 4ng/ml gerileyen hastalar 2 gruba randomize edilmiştir. AADT kolunda tedavi PSA 20 ng/ml üzerine çıkınca başlamış ve PSA < 4 ng/ml seviyesine gerilediğinde tekrar bırakılmış. Hastaların %90'ı çalışma sonunda kaybedilmiş. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında her iki grup arasında genel sağkalım açısından bir fark görülmezken bu bulguların tersi olarak minimal metastatik hastalığı olan olgularda ortalama genel sağkalım AADT kolunda 5,2 yıl iken devamlı tedavi alan grupta 7,1 yıl olarak bulunmuş. Yazarlar çalışma ile ortaya çıkan

“Önceleri deneysel bir tedavi olarak başlayan aralıklı androjen deprivasyonu tedavisi prospektif çalışmaların sonuçlarının ortaya çıkmasından sonra kılavuzlarda alternatif hormonal tedavi rejimleri arasında yerini almıştır. Aralıklı hormonal tedavinin en önemli yararı hastanın yaşam kalitesinin düzelmesidir.”

yorumuna açık bulguları değerlendirmişler ve minimal hastalığı olan prostat kanserli hastalara devamlı tedavi önermişlerdir. Klotz ve Toren faz 3 çalışmaları değerlendirdikleri yazılarında AADT'nin biyokimyasal nüklü prostat kanserli hastalarında devamlı tedaviye benzer sonuçlar içerdiğini ve çok daha az yan etki ile daha iyi bir yaşam kalitesi sağladığını belirtmişlerdir (2). Yazarlar bu tedavi yönteminin seçilmiş metastatik hasta grubunda da kullanılabileceğini belirtmişler ve azalmış ko-morbidite, iyileştirilmiş yaşam kalitesi ve azalmış maliyet gibi önemli avantajları sayesinde gittikçe yaygınlaşmasının beklenen bir durum olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Hussain ve ark hormona duyarlı metastatik prostat kanserli hastalarda AADT aleyhine %20 daha fazla ölüm riski bulmalarına karşın bulguların istatistiksel olarak tam belirleyici olmadığını ve bu sonuçlara karşın AADT'nin yaşam kalitesini iyileştirdiğini rapor etmişlerdir (11).

Strum ve ark 1 yıl süreyle ölçülemeyen PSA değerli hormonal tedavisiz hastalarda tedavisiz dönem periyodunun uzunluğunun öngörülebileceğini bildirmişlerdir (26). Buna

“Aralıklı hormonal tedavi ile tedavi maliyetinde önemli düşüş elde edilirken prostat kanserinin kastrasyona dirençli duruma kadar geçen süre uzamaktadır.”

göre androjen kesilmesini takiben 4 aydan sonra serum testosteron düzeyi 150 ng/dl'den fazla olması tedavisiz dönem periyodunu belirleyici faktörlerden biridir. AADT ile ilgili önemli noktalardan birisi tedavinin androjen bağımsız prostat kanseri ortaya çıkmasını önlememesidir. Grossfield ve ark ilerleyen sikluslarda tedavisiz periyodların süresinin azaldığını ve tedavi verilen sürelerin arttığını bildirmişlerdir (27).

Aralıklı androjen deprivasyon tedavisi ve yaşam kalitesi

AADT ile ilgili yapılan tüm çalışmalardan çıkan ortak sonuç AADT'nin yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin gösterilmesidir. En belirgin etki tedavisiz dönemde libidonun iyileşmesidir (28). Ayrıca subjektif olarak hastalar kendilerini çok iyi hissetmektedirler. Bütün hastalar tedavisiz dönemde klinik olarak halsizlik, yorgunluk, cinsel fonksiyon bozukluğu ve cinsel rahatsızlık yönünden kendilerini çok iyi hissettiklerini belirtmektedirler (28).

Androjen deprivasyon tedavisi, kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açarak prostat kanserli hastalarda yaşla ilgili osteopeni ve osteoporozisi hızlandırmaktadır. Tedavinin ilk yılında %3-5 kemik mineral dansitesi kaybı ile birlikte osteoporotik kemik insidansında artış görülür (29). Jiang ve Higano kemik metastazları olmayan prostat kanserli hastalarda AADT'nin kemik mineral dansitesi üzerine etkilerini incelemiş ve dansitede değişimlerin tedavili ve tedavisiz dönemlerle paralellik gösterdiğini ortaya koymuşlardır (30).

Total androjen blokajı yapılan hastalarda anemi belirgin ve sıktır. Anemi normokromik, normositik anemi şeklinde olup tedavinin başlamasıyla ortaya çıkar ve tedavinin sonlanmasıyla düzelir (31). Aneminin reversibil olması dolayısıyla AADT aneminin derecesini ve süresini azaltarak yaşam kalitesine olumlu etki yapar.

Androjen deprivasyon tedavisinin kesilmesinin takiben ortalama 4-6 ay içinde serum testosteron düzeyleri semptomlarda iyileşmeyle birlikte normale döner (32). Yapılan bir çalışmada androjen çekilmesi döneminde 68 hastada 3'er ay aralıklı yapılan testosteron ölçümlerinde testosteron seviyelerinin ortalama 7 (1-58 ay) ayda normale döndükleri bildirilmiştir (33). Testosteron seviyeleri sırasıyla 3,6,9. aylarda %28, %48 ve %74 hastada normale dönmüştür. Santral obezite sıklıkla artmış kortizol seviyesi, artmış serbest yağ asidi, insulin direnci ve artmış kardiyovasküler risk ile birlikte. Vücutun

subkutanöz ve kas alanlarında yağ depolanmasında artış testosteron yetmezliğinin bilinen yan etkisidir. AADT bu semptom ve bulguların iyileşmesinde de önemli bir role sahiptir.

Hasta seçimi

Tedaviye uygun hasta seçimi aralıklı hormonal tedavinin en önemli konusudur. Başlangıç PSA değeri, Gleason skoru, hastalığın evresi, PSA ikilenme zamanı ve definitif tedavi sonrası relapsa kadar geçen süre tedavinin başarısını etkiler. De La Taille ve ark 24 hastada biyokimyasal ilerleme görülen 146 hastanın sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında gleason skorunun 8 ve üzeri olmasının, tedavinin başlangıcında lenf nodu pozitifliği ve hastanın yaşının <70 olmasının biyokimyasal ilerleme için güçlü belirleyiciler olduğunu bildirmişlerdir (34). Bir başka çalışmada Sciarra ve ark radikal retropubik prostatektomi sonrası biyokimyasal nüklü hastalarda AADT uygulamışlar ve Gleason skoru 8 ve üzeri hastalarda sonuçların <7 Gleason skorlu hastalara göre daha kötü olduğunu rapor etmişlerdir (35). Rashid ve ark definitif tedavi uygulanamayan ancak belirgin risk faktörleri nedeniyle ek tedavi gereken hastalara AADT uygulanmasını önermişlerdir (28). Tedavisiz dönemlerde testosteron seviyeleri önemlidir. Normal düzeye gelen testosteron seviyeleri ile birlikte gösteren ölçülemeyen PSA düzeyleri hastalığın seyri ile ilgili iyimser olmamızı sağlar (33). Testosteronun normal seviyelere gelmesi hastalara psikolojik ve fizyolojik yarar sağlar.

Bruchovsky ve ark oldukça sınırlı bir hasta grubunda tedavisiz dönemde finasterid kullanmışlar ve LHRH agonisti ile tedavi edilip AHT başlanan hastalara finasterid verilmesiyle tedavisiz periyodun iki katına çıkarıldığını rapor etmişlerdir (34). Takiben bir diğer çalışmada aynı sonuçlar bildirilmiştir (35).

AADT tedavisine başlama ve sonlandırma için optimal kriterler (EAU 2013 kılavuzu)

1. AADT aralıklı kastrasyon temeline dayandığı için bu tedavi sadece kastrasyon oluşturan ilaç tedavisi alanlarda uygundur
2. LHRH agonistlerinin tek başına kullanıldıkları hastalar için tedavinin uygulanıp uygulanamayacağı belirgin değildir; çalışmalar maksimal androjen blokajı alan hastalarla ilgilidir
3. İlk tedavi en az 6-9 ay sürmelidir. Daha az süreli ilk tedavilerde testosteron düzelmesi beklenmez

4. Aşağıdaki durumlarda AADT tedavisi başlanabilir;
 - i. Tedaviye uyum sağlayacak, iyi bilgilendirilmiş hastalar
 - ii. Uygun PSA cevaplı hastalar; metastatik hastalar için <4ng/ml, relapslı hastalarda 0,5ng/ml
5. Her 3 ayda bir aynı yöntemle PSA ölçümü
6. Klinik progresyon halinde veya PSA eşik değerlere yükseldiğinde hormonal tedavi tekrar başlanmalıdır;
 - i. Metastatik olmayan hastalarda 4-10ng/ml
 - ii. Metastatik hastalarda 10-15ng/ml
7. Aynı tedavi en az 3-6 ay uygulanır

8. İzleyen tedavi siklusları aynı prensip doğrultusunda hormona-refrakter durum ortaya çıkana kadar devam eder

Sonuçlar

Androjen deprivasyon tedavisi, ileri evre prostat kanseri ve biyokimyasal nüks gösteren küratif tedaviler sonrası en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak tedavinin başlamasından 18-24 ay sonra tedaviye direnç gelişir. Bunun yanı sıra tedavi önemli yan etkilere sahiptir. Önceleri deneysel bir tedavi olarak başlayan aralıklı androjen deprivasyon tedavisi prospektif çalışmaların

sonuçlarının ortaya çıkmasından sonra kılavuzlarda hormonal tedaviler arasında yer almıştır. Aralıklı androjen deprivasyon tedavisi en önemli yararı hastanın yaşam kalitesinin düzelmesidir. Bütün hastalar tedavisiz dönemde klinik olarak halsizlik, yorgunluk, cinsel fonksiyon bozukluğu ve cinsel rahatsızlık yönünden kendilerini çok iyi hissettiklerini belirtmektedirler. Ayrıca tedavisiz dönemde anemi, metabolik sendrom ve kemik mineral bozukluklarında ciddi düzelmeler olmaktadır. Aralıklı hormonal tedavi ile tedavi maliyetinde önemli düşüş elde edilirken prostat kanserinin kastrasyona dirençli duruma kadar geçen süre uzamaktadır.

Kaynaklar

1. Klotz L. Intermittent Androgen Deprivation Therapy: Clarity from Confusion. *European Urology* 2013;64:731-733
2. Klotz L, Toren P. Androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer: is intermittent therapy the new standard of care? *Curr Oncol*. 2012;19(Suppl 3):13-21
3. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275-82.
4. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore WF. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986;58(11):2546-50.
5. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME et al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995;45(5):839-44
6. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48(5):800-4.
7. Horwich A, Huddart RA, Gadd J et al. A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Br J Urol*. 1998;81(1):96-9.
8. Crook JM, Szumacher E, Malone S et al. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;53(3):530-4.
9. Strum SB, Scholz MC, McDermed JE. Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* 2000;5(1):45-52.
10. Grossfeld GD, Chaudhary UB, Reese DM et al. Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology* 2001;58:240-45
11. Hussain M, Tangen C, Berry D. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-1325
12. Buchan NC, Goldenberg SL. Intermittent versus continuous androgen uppression therapy do we have consensus yet? *Curr Oncol* 2010;17(Suppl 2):S45-8.
13. Sciarra A, Abrahamsson PA, Brausi M et al. Intermittent androgen-deprivation therapy in prostate cancer: a critical review focused on phase 3 trials. *Eur Urol* 2013;64(5):722-30.
14. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, et al. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007;99:1056-65.
15. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57:49-59.
16. Bruchovsky N, Klotz L, Crook J, Goldenberg SL. Locally advanced prostate cancer—biochemical results from a prospective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen recurrence after radiotherapy. *Cancer* 2007;109:858-67.
17. Bruchovsky N, Klotz L, Crook J et al. Quality of life, morbidity, and mortality results of a prospective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen relapse after radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2008;6:46-52.
18. Bruchovsky N, Klotz L, Crook J, et al. Final results of the Canadian prospective phase II trial of intermittent androgen suppression for men in biochemical recurrence after radiotherapy for locally advanced prostate cancer: clinical parameters. *Cancer* 2006;107:389-95.
19. Miller K, Steiner U, Lingnau A, et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer [abstract 5105]. *J Clin Oncol* 2007;25
20. Calais da Silva FE, 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 Urological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-77.
21. Mottet N, Goussard M, Wolff JM et al. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial [abstract 171]. *Am Soc Clin Oncol Genitourin Cancer Symp* 2009
22. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy—first results of a randomised prospective phase 3 clinical trial study. *Eur Urol Suppl* 2003;2:24.
23. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising psa level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
24. Hussain M, Tangen CM, Higano CS, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-90.
25. Tunn UW, Canepa G, Hillger H, Fuchs W. Intermittent androgen deprivation in patients with psa-relapse after radical prostatectomy—final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial AUO study AP 06/95, EC 507 [abstract 600] *J Urol* 2007;177:201.
26. Rashid MH, Chaudhary UB. Intermittent androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Oncologist* 2004;9(3):295-301.
27. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167(5):1952-6.
28. Jiang PY, Higano S. The dynamics of bone mineral density during intermittent androgen suppression in prostate cancer patients without bone metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;789
29. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC et al. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997;79(6):933-41.
30. Nejat RJ, Rashid HH, Bagiella E et al. A prospective analysis of time to normalization of serum testosterone after withdrawal of sandrogen deprivation therapy. *J Urol* 2000;164:189-4
31. De La Taille A, Zerbib M, Conquy S et al. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2003;91(1):18-22.
32. Sciarra A, Di Chiro, Di Silverio F. Intermittent androgen deprivation (IAD) in patients with biochemical failure after radical retropubic prostatectomy (RRP) for clinically localized prostate cancer. *World J Urol*. 2000;18(6):392-400.
33. Bruchovsky N, Klotz L, Crook J. A phase 2 trial of intermittent androgen ablation in men with rising PSA after radiation therapy. *J Urol* 1998;159:1287
34. Scholz MC, Jennrich R, Strum SB et al. Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol* 2006; 175:1673-8.