

Združena primjena radioterapije i hormonske terapije u primarnom liječenju raka prostate

Mladen Solarić, dr. med., Hrvoje Šobat, dr. med., Tonko Herceg, dr. med., Josip Grah, dr. med., prof. dr. sc. Mirko Šamija

Klinika za tumore, Služba za radioterapijsku onkologiju

Dosadašnja iskustva s konvencionalnom radioterapijom u bolesnika s rakom prostate nisu se pokazala zadovoljavajućim u usporedbi s ostalim modalitetima liječenja. Jedan od učinkovitih načina unapređenja učinkovitosti liječenja je kombinacija zračenja i hormonske terapije. Tijekom zadnje četiri godine objavljeno je osam velikih prospektivnih randomiziranih studija koje su pokazale nedvojbenu korist od dodavanja hormonske terapije zračenju dozama 70 Gy ili manje. Najveći učinak je pokazan dodavanjem dugotrajne hormonske terapije u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima. Učinak je posebice bio naglašen ako su bolesnici primali hormonsku terapiju i tijekom zračenja. Zabilježeno je ne samo poboljšanje kontrole bolesti, nego i smanjenje mortaliteta od raka prostate i poboljšanje ukupnog preživljenja. Ovakvi nalazi učinili su hormonsku terapiju sastavnim dijelom primarnog liječenja raka prostate

Od pedesetih godina prošlog stoljeća konvencionalna radioterapija se rabi u bolesnika s rakom prostate s ciljem izlječenja. Prva veća iskustva uporabe linearnog akceleratora u radikalnom liječenju raka prostate objavljena su šezdesetih godina.

Konvencionalna radioterapija se temelji na pripremi i planu izrađenom na konvencionalnom simulatoru i uporabom kompjutorskog dvodimenzionalnog sustava planiranja. Konvencionalni simulator je rendgenski dijaskopski uređaj koji svojim prostornim rasporedom (položaj stola, rendgenske cijevi, laserski označujući položaj) oponaša terapijski uređaj (linearni akcelerator ili kobaltni uređaj). Na simulatoru se određuje položaj, veličina i oblik fotonskih snopova kojima će se provoditi zračenje. Prostata se, najčešće, zrači s četiri ukrižena perpendikularna fotonska snopa koji su u svom presjeku pravilni četverokuti. Broj impulsa (monitornih jedinica) i energija snopova za linearni akcelerator ili vrijeme ekspozicije za kobaltni uređaj, te raspodjela doza u središnjoj ravni zračenog volumena određuju se dvodimenzionalnim sustavom planiranja. Ovom se tehnikom na prostatu može dati doza zračenja od najviše 70 Gy u 35 dnevnih frakcija (konvencionalna doza zračenja).

Učinak konvencionalne radioterapije ovisi o bolesnikovim prognostičkim pokazateljima: Gleasonov zbroju (procjena stupnja diferenciranosti karcinoma), prijeterapijskim vrijednostima PSA (antigen specifičan za prostatu), te lokalnom stadiju određenom digitorektalnim pregledom uz eventualnu pomoć radiološke ili ultrazvučne dijagnostike. Na osnovi ovih pokazatelja bolesnici se obično dijele u tri prognostičke skupine: povoljnu, umjereno povoljnu i nepovoljnu. Nažalost, nema jedinstvene definicije ovih skupina. Prema D'Amicu i suradnicima, povoljna prognostička skupina obuhvaća bolesnike s T1-T2a, Gleasonovim zbrojem 6 ili manje i PSA 10 ng/ml ili manjim. Bolesnici u umjereno povoljnoj prognostičkoj skupini imaju ili T2b ili Gleasonov zbroj 7 ili PSA veći od 10 ng/ml, no maksimalno 20 ng/ml. Bolesnici u nepovoljnoj prognostičkoj skupini imaju jedan od nepovoljnih čimbenika: ili T2c-T4, ili Gleasonov zbroj 8-10, ili PSA veći od 20 ng/ml.¹ Retrospektivna analiza učinka konvencionalne radioterapije u 381 bolesnika je pokazala osmogodiš-

je preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u 78% bolesnika povoljne, u 65% bolesnika umjereno povoljne, te u 40% bolesnika prognostički nepovoljne skupine.²

Postoje tek pojedinačne manje randomizirane usporedne studije učinka konvencionalne radioterapije i prostatektomije. One su pokazale prednost prostatektomije, no nepravilnosti u njihovom dizajnu učinile su ove rezultate dvojbenima. Martinez i sur. su pokazali retrospektivnom analizom jednaku vrijednost konvencionalne radioterapije i prostatektomije u 382 bolesnika s rakom prostate s povoljnim prognostičkim pokazateljima.³ Međutim, retrospektivna usporedna analiza učinka liječenja D'Amica i sur. u 1352 bolesnika je pokazala prednost prostatektomije pred konvencionalnom radioterapijom u povoljnoj i umjereno povoljnoj prognostičkoj skupini.² Prednost prostatektomije pred konvencionalnom radioterapijom u biokemijskoj kontroli bolesti je pokazao Kupelian i sur. retrospektivnom analizom u 1375 bolesnika. Zračenje dozom manjom od 72 Gy je bilo lošije od kirurškog liječenja u svim prognostičkim skupinama.⁴

Konvencionalnu radikalnu radioterapiju u bolesnika s rakom prostate više se ne bi trebalo smatrati standardnim oblikom liječenja. Ovo liječenje je nužno unaprijediti. To se postiže uvođenjem tehnike trodimenzionalne konformalne radioterapije koja omogućava aplikaciju doza zračenja viših od 70 Gy, primjenom brahiradioterapije ili združenom primjenom hormonskog liječenja i konvencionalnog zračenja.

Opravljanje uporabe združenog liječenja

U bolesnika s rakom prostate hormonska terapija je prvi put bila uspješno primijenjena četrdesetih godina prošlog stoljeća.⁵ Od onda se pokazala kao vrlo učinkovit oblik palijativnog liječenja. Prva iskustva uporabe hormonske terapije kao adjuvantnog oblika liječenja (dodatno liječenje usmjereno eradikaciji mogućih mikroskopskih metastaza, a provodi se nakon kurativnog lokalnog tretmana) potječu iz šezdesetih godina kada je istraživao dietilstilbestrol nakon prostatektomije. Otkriće LH-RH agonista (agonista oslobađajući

hormona iz hipotalamusa za luteinizirajući hormon hipofize) predstavilo je značajan poticaj za provođenje studija združene primjene hormonske terapije i konvencionalnog zračenja. Ove velike randomizirane studije započete su osamdesetih i devedesetih godina, a većina ih je objavljena tijekom zadnje četiri godine (GRAFIKON 1).

Više je mogućih mehanizama koji opravdavaju združenu primjenu hormonske terapije i zračenja. Primjena učinkovite hormonske terapije uništava dio tumorskih stanica u prostati tako da preostala masa tumora na koju je usmjereno zračenje postaje manja. Primjena hormonske terapije prije zračenja smanjuje prostatu i time poboljšava protok krvi kroz spomenuti organ, smanjujući zone hipoksije u tumoru, što je preduvjet uspješnog učinka zračenja. Izgleda da zračenje i hormonska terapija pokazuju sinergizam učinka dovodeći zajedno do aditivne apoptoze tumorskih stanica. Hormonska terapija prije zračenja može smanjiti prostatu i na taj način smanjiti veličinu fotonskih snopova pri zračenju, što rezultira većom poštedom rektuma i mokraćnog mjehura. Također, valja očekivati da između zračenja, kao lokalnog, i hormonske terapije, kao sustavnog oblika liječenja, postoji i prostorno razdvojena suradnja, pa hormonska terapija djeluje na udaljene mikrometastaze, a zračenje na primarni tumor u prostati.

U bolesnika koji se primarno liječe zračenjem, hormonska terapija se može provoditi prije početka radioterapije (neoadjuvantna hormonska terapija) ili nakon zračenja (adjuvantna hormonska terapija). U većini istraživanja hormonska terapija se provodila i tijekom zračenja. Hormonska terapija može biti kratkotrajna (dva do šest mjeseci) ili dugotrajna (dvije ili više godina).

U objavljenim randomiziranim studijama pokušalo se odgovoriti je li združena primjena hormonske terapije i konvencionalne radioterapije učinkovita, kada je najbolje primijeniti hormonsko liječenje i koliko dugo.

Je li združena primjena radioterapije i hormonske terapije učinkovita?

U istraživanju učinka provođenja hormonske terapije prije početka zračenja (neoadjuvantna hormonska terapija) najznačajnija je randomizirana studija Onkološke skupine za radijacijsko liječenje (RTOG) oznake 86-10. Bolesnici s rakom prostate, njih 456, s tumorom u presjeku većim od 25 cm², s ili bez zahvaćenih zdjeličnih limfnih čvorova, bili su randomizirani na liječenje samo zračenjem ili zračenjem i hormonskom terapijom danom dva mjeseca prije i tijekom zračenja. Hormonska terapija se sastojala od kombinacije goserelina (LH-RH agonist) i flutamida (antiandrogen). Uz medijan praćenja od 6,7 godina, pokazano je da neoadjuvantna hormonska terapija statistički značajno poboljšava lokalnu kontrolu bolesti (p=0,016), smanjuje pojavu udaljenih metastaza (p=0,04), povećava preživljenje bez kliničkih znakova bolesti (p=0,004) te smanjuje mortalitet od raka prostate (p=0,05). Razlike u ukupnom preživljenju između zračenih bolesnika koji jesu i koji nisu bili primili neoadjuvantnu hormonsku terapiju nije bilo. Izuzetak su bili bolesnici s Gleasonovim zbrojem 2-6 u kojih je pokazano da hormonska terapija statistički značajno poboljšava ukupno preživljenje (p=0,015) pa je u bolesnika liječenih hormonskom terapijom zabilježeno za 18% veće osmogodišnje ukupno preživljenje (GRAFIKON 2).⁶

Adjuvantna hormonska terapija je istraživana u tri velike randomizirane studije.

RTOG 85-31 je prva studija u kojoj je istraživana združena primjena LH-RH agonista (goserelin) i konvencionalnog zračenja. Zadnja objava rezultata ovog istraživanja je bila u travnju 2005. godine. Devet stotina sedamdeset sedam bolesnika s T3 rakom prostate ili metastazama u zdjeličnim limfnim čvorovima bilo je randomizirano na one koji su samo zračeni (dobivali su hormonsku terapiju u slučaju relapsa) i one koji su primali terapiju goserelinom odmah od kraja zračenja pa nadalje. U 139 bolesnika je prije zračenja bila učinjena prostatektomija. Uz medijan praćenja od 7,6 godina zabilježena je nedvojbeno korist od adjuvantne hormonske terapije. U bolesnika koji su odmah nakon zračenja počeli primati goserelin zabilježeno je manje lokalnog recidiva (p<0,0001), rjeđa pojava

udaljenih metastaza (p<0,0001), manji mortalitet od raka prostate (p=0,0052) te veće ukupno preživljenje (p=0,002). U bolesnika liječenih hormonskom terapijom zabilježeno je za 10% veće ukupno preživljenje. Analiza rezultata s obzirom na Gleasonov zbroj pokazala je da razlika u ukupnom preživljenju postoji u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 7 (p=0,026) i 8-10 (p=0,0046), no ne bilježi se u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 2-6 (p=0,24).⁷

Jednake rezultate je pokazala studija 22863 Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC). U toj je studiji 415 bolesnika, neki s T1-2 rakom prostate i Gleasonovim zbrojem 8-10, a neki s T3-4N0-1 rakom prostate, bilo randomizirano na one koji su liječeni samo konvencionalnom radioterapijom i one koji su od početka zračenja primali terapiju goserelinom, što je nastavljeno do ukupno tri godine. Tjedan dana prije prve terapije goserelinom i tijekom još 4 tjedna bolesnici su primali ciproteron-acetat. U bolesnika koji su primili hormonsku terapiju bilo je zabilježeno značajno manje lokalnih recidiva (p<0,0001), manje udaljenih metastaza (p<0,0001) te za 49% manji ukupni mortalitet (p<0,0001). Razlika u petogodišnjem preživljenju bez znakova bolesti je iznosila 34%, a u ukupnom preživljenju 16% (GRAFIKON 3).⁸

Na tragu ovakvih rezultata su i iskustva s adjuvantnom primjenom bikalutamida. U okviru studije liječenja ranog karcinoma prostate bikalutamidom (EPC program), koja je uključila 8113 bolesnika s T1-4N0-1M0 rakom prostate, njih 1370 je liječeno zračenjem. Oni su bili randomizirani na one tretirane samo radioterapijom, te na one koji su nakon radioterapije dvije ili pet godina primali antiandrogen (bikalutamid u dozi od 150 mg/dan). Uz medijan praćenja od 5,4 godine, u bolesnika koji su primali hormonsku terapiju zabilježeno je veće preživljenje bez znakova bolesti (p<0,001), no bez razlike u ukupnom preživljenju (p=0,582).⁽⁹⁾

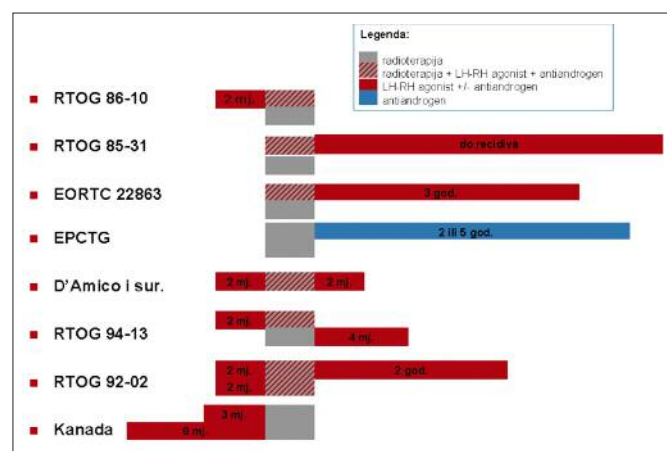
D'Amico i sur. su objavili studiju kojom su istraživali učinak davanja kratkotrajne hormonske terapije dva mjeseca prije, tijekom i dva mjeseca poslije radioterapije u bolesnika s PSA<10 ng/ml, Gleasonovim zbrojem 7-10, te u stadiju T1-2b. Dvije stotine šest bolesnika je bilo randomizirano na samo zračenje konvencionalnom dozom, ili kombinaciju šestomjesečne hormonske terapije i zračenja. Primali su LH-RH agonist (goserelin ili leuprorelin) i antiandrogen (flutamid). Uz medijan praćenja od 4,52 godine, u bolesnika koji su primili hormonsku terapiju zabilježeno je veće preživljenje bez znakova bolesti (p=0,002), manji mortalitet od raka prostate (p=0,02), te veće ukupno preživljenje (p=0,04). Apsolutna razlika u petogodišnjem ukupnom preživljenju je iznosila 10%.¹⁰

Randomizirane studije su pokazale nedvojbeno korist od davanja hormonske terapije radioterapiji konvencionalnim dozama. Kratkotrajna neoadjuvantna hormonska terapija se pokazala učinkovitom, poglavito, u bolesnika s velikom masom tumora, te u onih s dobro i srednje diferenciranim rakom. Dugotrajna adjuvantna hormonska terapija se pokazala izrazito učinkovitom u bolesnika sa slabo diferenciranim rakom prostate, te lokoregionalno proširenom bolesti. Učinkovitom se pokazala i kratkotrajna hormonska terapija prije, tijekom i poslije zračenja.

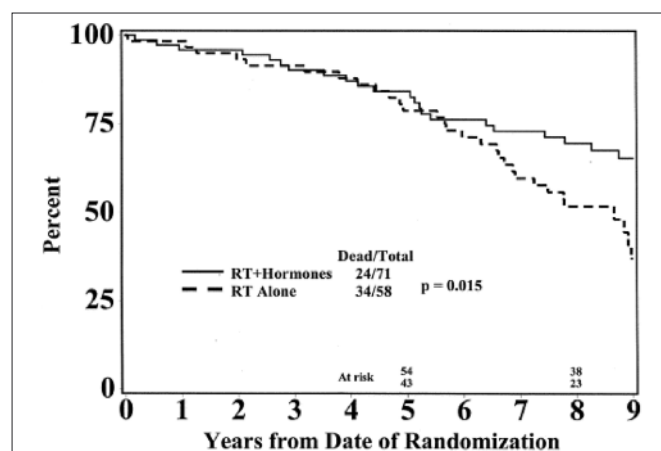
Kada primijeniti hormonsku terapiju?

Postoji samo jedna randomizirana studija u kojoj je istraživan optimalni termin za provođenje hormonske terapije. U studiji RTOG 94-13, Roach III. i suradnici istraživali su je li bolje aplicirati hormonsku terapiju koja je kombinacija LH-RH agonista (goserelina ili leuprorelina) i antiandrogena (flutamida), tijekom četiri mjeseca nakon zračenja, ili je bolje aplicirati je dva mjeseca prije i tijekom zračenja. Također, testirali su značenje zračenja cijele zdjelice. U studiju su bila uključena 1323 bolesnika s T1-4N0M0 rakom prostate, uz rizik za mikroskopske metastaze u zdjeličnim limfnim čvorovima veći od 15%. Bolesnici su bili podijeljeni u četiri skupine. Uz medijan praćenja od pet godina, nije zabilježena razlika u preživljenju bez znakova bolesti između neoadjuvantne/konkomitantne hormonske terapije i adjuvantnog liječenja (p=0,56). Međutim, analizirajući i ciljni volumen zračenja, zabilježeno je značajno bolje preživljenje bez znakova bolesti u bolesnika kojima je zračena cijela

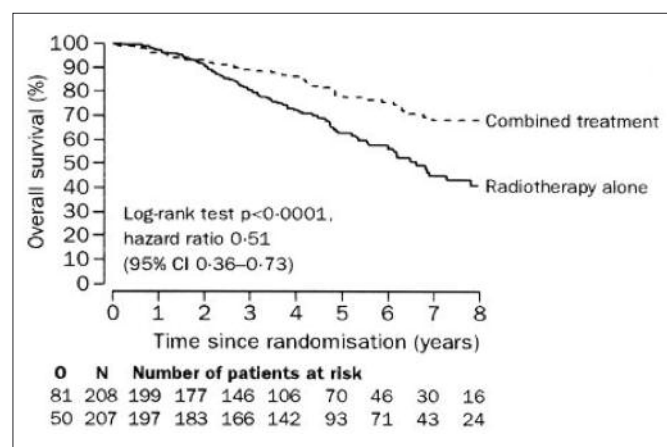
Grafikon 1. Shematski prikaz randomiziranih studija združene primjene zračenja i hormonske terapije u primarnom liječenju raka prostate



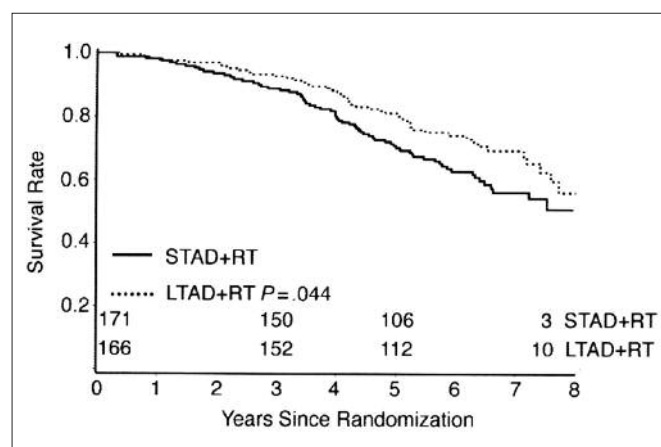
Grafikon 2. Ukupno preživljenje u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 2-6 liječenih radioterapijom s ili bez neoadjuvantne hormonske terapije⁶



Grafikon 3. Ukupno preživljenje u bolesnika liječenih radioterapijom s ili bez 3 godine adjuvantne hormonske terapije⁸



Grafikon 4. Ukupno preživljenje u bolesnika s Gleasonovim zbrojem 8-10 liječenih radioterapijom i kratkotrajnom (STAD) ili dugotrajnom (LTAD) hormonskom terapijom¹²



zdjelica do doze od 50,4 Gy i koji su primali hormonsku terapiju prije i tijekom radioterapije.¹¹

Studija je naglasila važnost provođenja hormonske terapije tijekom zračenja, što ukazuje na sinergistički učinak ova dva oblika liječenja.

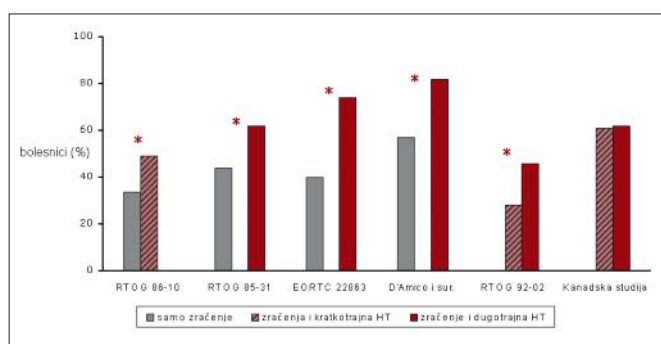
Koliko dugo provoditi hormonsku terapiju?

U dvije randomizirane studije uspoređivan je učinak različito duge hormonske terapije uz radikalnu radioterapiju.

U studiju RTOG 92-02 bila su uključena 1554 bolesnika s T2c-4N0-1M0 rakom prostate. Svi su liječeni neoadjuvantnom hormonskom terapijom, koja je kombinacija goserelina i flutamida, dva mjeseca prije i dva mjeseca tijekom zračenja. Bolesnici su zatim bili randomizirani na one koji su nastavili rabiti hormonsku terapiju goserelinom još 24 mjeseca i one kojima je hormonska terapija ukončana. Do 2003. godine medijan praćenja je iznosio 4,8 godina. Bolesnici na dugotrajnoj hormonskoj terapiji (ukupno 28 mjeseci) u odnosu na one na kratkotrajnoj hormonskoj terapiji (4 mjeseca) imali su značajno manje lokalnog recidiva ($p=0,0001$), manju pojavnost udaljenih metastaza ($p=0,0035$), bolje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti ($p<0,0001$), te bolje preživljenje specifično za bolest ($p=0,006$). Razlike u ukupnom preživljenju nije bilo ($p=0,73$). Izuzetak predstavljaju bolesnici s Gleasonovim zbrojem 8-10, u kojih je pokazano za 10% bolje ukupno preživljenje ako su primali dugotrajnu hormonsku terapiju ($p=0,044$) (GRAFIKON 4).¹²

Crook i sur. su objavili studiju temeljenu na 378 bolesnika s

Grafikon 5. Četvero ili petogodišnje preživljenje bez znakova bolesti u bolesnika liječenih samo radioterapijom ili združeno s kratkotrajnom ili dugotrajnom hormonskom terapijom (* $p<0,001$)



T1c-4N0M0 rakom prostate koji su tri ili osam mjeseci primali kombinaciju goserelina i flutamida prije početka radioterapije konvencionalnim dozama ("kanadska studija"). Uz medijan praćenja od 3,6 godina, nije zabilježena razlika u učinku kratkotrajne i dugotrajne neoadjuvantne hormonske terapije u smislu lokalne kontrole bolesti, pojave udaljenih metastaza, biokemijske kontrole bolesti, preživljenja bez kliničkih znakova bolesti i ukupnog preživljenja.¹³

Nalazi ove dvije studije su se pokazali nekonzistentnima. Ipak,

valja dati prednost RTOG 92-02 studiji s obzirom na njenu veličinu te zamjerke u dizajnu skupina u studiji Crooka i sur. U "kanadskoj studiji" bolesnici nisu primali hormonsku terapiju tijekom zračenja pa se puni doprinos hormonske terapije nije mogao pokazati. Također, osam mjeseci hormonske terapije ne može se smatrati pravom dugotrajnom hormonskom terapijom, odnosno razlika prema tri mjeseca kratkotrajne terapije je previše mala. RTOG 92-02 studija je pokazala prednost dugotrajne hormonske terapije od najkraće dvije godine, posebice u bolesnika sa slabo diferenciranim rakom prostate (Gleasonov zbroj 8-10).

Zaključak

Prikazane randomizirane studije jasno su pokazale da dodavanjem hormonske terapije zračenju konvencionalnim dozama značajno poboljšavamo liječenje. Združenom primjenom hormonske terapije i zračenja postignuta je značajno bolja kontrola bolesti, manji mortalitet od raka prostate te čak za 10-15% bolje petogodišnje ukupno preživljenje (GRAFIKON 5). Štoviše, Neymark i sur. su proveli analizu troškova ovakvog liječenja i pokazali da je ono potpuno isplativo. Zabilježili su manje prosječne ukupne zdravstvene troškove unutar 8,58 godina u bolesnika koji su tri godine nakon zračenja primali goserelin u usporedbi s onima koji su lijek dobili kad bi došlo do recidiva.¹⁴

U odabiru bolesnika u kojih je ovo liječenje indicirano, kao i izboru vrste i trajanja liječenja, možemo se pozvati na preporuke Gottschalka i Roacha III., Amlinga, te Nacionalne onkološke mreže Sjedinjenih Američkih Država.

Godine 2004. Gottschalk i Roach su na osnovi sumarnog prikaza randomiziranih studija hormonske terapije u bolesnika s rakom prostate koji se zrače konvencionalnim dozama predložili kratkotrajnu hormonsku terapiju (šest mjeseci) u svih bolesnika sa srednje povoljnim prognostičkim pokazateljima, a dugotrajnu hormonsku terapiju u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima. Hormonsku terapiju uvijek valja provoditi i tijekom zračenja.¹⁵

Na godišnjem kongresu Američkog urološkog udruženja (AUA) 2005. godine održanom u San Antoniju Christopher Amling preporučuje dugotrajnu hormonsku terapiju (dvije do tri godine) u svih bolesnika s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima. Liječenje valja početi oko dva mjeseca prije početka zračenja. U bolesnika sa srednje povoljnim prognostičkim pokazateljima (posebice uz PSA preko 10 ng/ml) može se razmotriti kratkotrajna hormonska terapija u trajanju od šest mjeseci. Primjena hormonske terapije u bolesnika u povoljnoj prognostičkoj skupini nije opravdana.

Druga verzija preporuka Nacionalne onkološke mreže Sjedinjenih Američkih Država iz 2005. godine (NCCN v.2.2005) definira umjereno povoljnu i nepovoljnu prognostičku skupinu nešto drugačije od D'Amica. U umjereno povoljnu prognostičku skupinu ubrajaju se bolesnici s T2b-c rakom prostate, s Gleasonovim zbrojem 7 ili PSA 10-20 ng/ml. Bolesnike s T3a-4 rakom prostate, Gleasonovim zbrojem 8-10 ili PSA većim od 20 ng/ml svrstavaju u nepovoljnu prognostičku skupinu. Prema ovim preporukama, dugogodišnja hormonska terapija je opravdana jedino u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima.¹⁶

Mišljenja sam da je dugotrajna hormonska terapija (minimalno dvije godine) indicirana u svih bolesnika s PSA iznad 20 ng/ml, Gleasonovim zbrojem 8-10 ili bolesti proširenom izvan prostate. Liječenje valja početi najmanje dva mjeseca prije početka zračenja. Prije i tijekom zračenja valja davati kombinaciju LH-RH agonista (goserelin ili leuprorelin) i antiandrogena (flutamid, bicalutamid, ciproteron-acetat), a nakon zračenja nastaviti samo s LH-RH agonistom. U bolesnika s umjereno povoljnim prognostičkim pokazateljima koji imaju više od jednog nepovoljnog čimbenika indicirana je hormonska terapija barem tijekom šest mjeseci, i to kombinacijom LH-RH agonista i antiandrogena. **M**

LITERATURA

1. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003; 21:2163-72.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB i sur. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95:281-6.
3. Martinez AA, Gonzales JA, Chung AK i sur. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution. *Cancer* 2000; 88:425-32.
4. Kupelian PA, Elshaiikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:3376-85.
5. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Ach Surg* 1941; 43:209.
6. Pilepich MV, Winter K, John MJ i sur. Phase III Radiation Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biophys* 2001; 50:1243-52.
7. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA i sur. 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; 61:1285-90.
8. Bolla M, Collette L, Blank L i sur. 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; 360:103-8.
9. Wirth MP, See WA, McLeod DG i sur. 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 followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172:1865-70.
10. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCrocce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 292:821-7.
11. Roach III M, DeSilva M, Lawton C i sur. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant cesus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21:1904-11.
12. Hanks GE, Pajak TF, Porter A i sur. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21:3972-8.
13. Crook J, Ludgate C, Malone S i sur. Report of a multicentric Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:15-23.
14. Neymark N, Adriaenssens I, Gorlia T, Bolla M, Brochon D. Cost-effectiveness of addition of early hormonal therapy in locally advanced prostate cancer: results decisively determined by the cut-off time-point chosen for the analysis. *Eur J Cancer* 2001; 37:1768-74.
15. Gottschalk AR, Roache III M. The use of hormonal therapy with radiotherapy for prostate cancer: analysis of prospective randomised trials. *Br J Cancer* 2004; 90:950-4.
16. www.nccn.org