

Современная гормональная терапия распространенных форм рака предстательной железы

И.Г. Русаков, А.А. Быстров, Ф.Р. Амосов

МНИОИ им. П.А. Герцена, ГКБ № 62, Московский городской онкологический диспансер

CURRENT HORMONAL THERAPY FOR DISSEMINATED PROSTATE CANCER

I.G. Rusakov, A.A. Bystrov, F.R. Amosov

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, City Clinical Hospital No. 62, Moscow City Cancer Dispensary

Prostate cancer (PC) is one of the most common malignancies in males. Hormonal therapy (HT) is the method of choice in treating disseminated PC. LHRH agonists are used for therapy of disseminated and metastatic PC; a number of studies have shown the advantages of adjuvant and neoadjuvant HT for its locally advanced process over radiotherapy (RT) alone and radical prostatectomy (RPE). Diferelin (tryporelin) that has been used for over 20 years is one of the most studied LHRH agonists. The efficiency of HT with diferelin is comparable with that of bilateral orchiectomy, the quality of life being much higher in the patients receiving this drug. The efficiency of intermittent diferelin HT is shown to be the same as that of continuous HT, by considerably improving the quality of life. Diferelin may be used for evaluation of the hormonal sensitivity of a tumor and for choice of an efficient treatment policy. Comparison of diferelin with other LHRH agonists has yielded comparable results in the trend of prostate-specific antigen levels and testosterone concentrations to decrease.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ. На его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2% (76,5% случаев РПЖ регистрируется в развитых странах). В структуре онкологической заболеваемости РПЖ выходит на первое место. В России заболеваемость РПЖ на 2004 г. составила 15,7 на 100 тыс. мужского населения. По величине прироста РПЖ занимает 1-е место (годовой прирост — 63,9%). По данным на 2004 г., в России локализованный РПЖ (T1–2N0M0) диагностируется в 35,5% случаев. Большинство составляют больные с местнораспространенным (T3a–T3bN0M0) процессом — 38,4%. Метастатический (N1M1) РПЖ диагностируется в 22,7% случаев. Стадия процесса не была установлена у 3,4% больных [1, 2].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление РПЖ на ранних стадиях, количество больных с запущенными формами заболевания остается высоким [1, 2].

В настоящее время основным методом лечения метастатического РПЖ является гормональная терапия. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показали С. Huggins и соавт. еще в 1941 г. Они доказали, что как нормальные, так и злокачественные клетки предстательной железы обладают гормональной зависимостью [3].

За последующие годы изучено и внедрено в клиническую практику множество схем и методов гормонального лечения. В основе любого гормонального лечения лежит принцип устранения эндо-

генного воздействия тестостерона на клетки РПЖ путем снижения его выработки в организме больного или блокирования андрогенных рецепторов клеток опухоли. Основными видами гормональной терапии РПЖ на сегодняшний день являются хирургическая кастрация (билатеральная орхидэктомия), медикаментозная кастрация (применение агонистов лютеинизирующего гормон-релизинг-фактора — ЛГРФ-агонистов), комбинация ЛГРФ-агонистов и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада — МАБ), монотерапия антиандрогенами и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов [4].

Хирургическая кастрация в настоящее время остается одним из наиболее признанных методов гормонального воздействия. Орхидэктомия способствует снижению уровня общего эндогенного тестостерона на 80–95%. Операция технически проста и не длительна. Тем не менее хирургическая кастрация имеет ряд серьезных недостатков, среди которых основным является необратимый характер гормонального воздействия, а также невозможность проведения интермиттирующей гормональной терапии. Как известно, до 20% впервые выявленных опухолей предстательной железы являются первично гормонорезистентными [5]. Выполнение кастрации данной группе больных не оправдано. Кроме того, учитывая возраст больных, даже столь незначительное оперативное вмешательство может стать причиной возникновения серьезных интра- и послеоперационных осложнений. Удаление яичек для большинства больных становится серьезной психологической травмой и значительно ухудшает качество жизни.

Применение аналогов ЛГРФ является альтернативой двусторонней орхидэктомии. Медикаментозная кастрация обратима, так как синтез тестостерона в ткани яичка восстанавливается через некоторое время после отмены препарата. В этой связи применение аналогов ЛГРФ оправдано с целью уточнения чувствительности опухоли к гормональному воздействию. Снижение уровня простатспецифического антигена (ПСА), ослабление дизурических явлений, уменьшение объема предстательной железы после назначения аналогов ЛГРФ подтверждают гормональную чувствительность опухоли. Это способствует рациональному выбору тактики лечения. В то же время терапия ЛГРФ-агонистами может применяться в качестве самостоятельной линии гормонального воздействия или в комбинации с другими методами андрогенной депривации. Кроме того, только применение ЛГРФ-агонистов позволяет проводить интермиттирующую гормональную терапию.

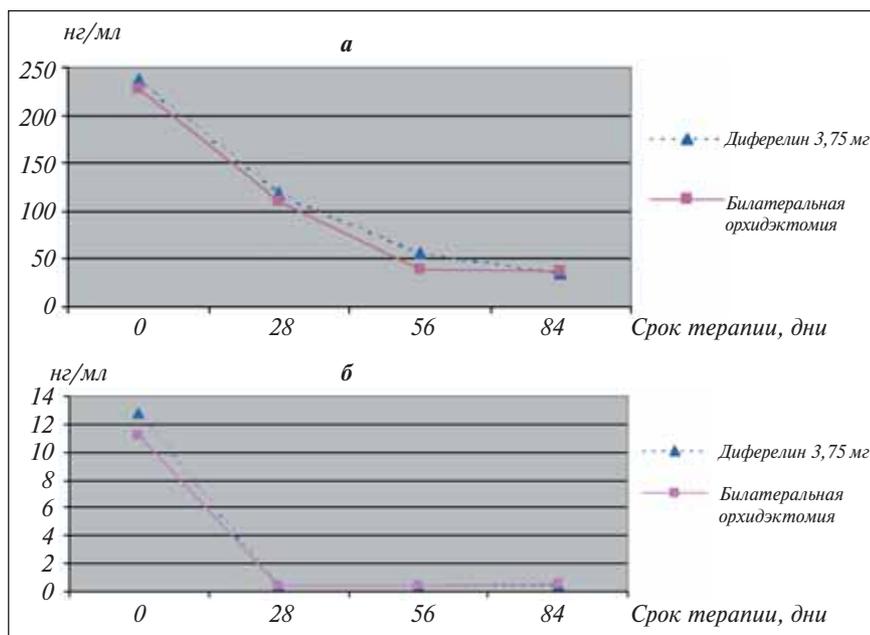
В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРФ: гозередин, трипторелин (диферелин), бузерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и дают однотипный эффект. Данные препараты просты и удобны в применении, а многочисленные рандомизированные исследования показали их одинаковую эффективность при сравнении с билатеральной орхидэктомией и терапией эстрогенами [6]. Терапия агонистами ЛГРФ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и прекращаются при отмене препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и пр.), наблюдающиеся и при выполнении хирургической кастрации, и при терапии эстрогенами. Тем не менее терапия ЛГРФ-агонистами оправдана, а в некоторых случаях имеет ряд преимуществ по сравнению с другими видами гормонального воздействия.

ЛГРФ-агонисты вошли в клиническую практику с 1971 г., когда А. Schally и соавт. выделили и описали молекулярную структуру естественного ЛГРФ-гормона, продуцируемого гипоталамусом в организме человека, а позднее синтезировали его. После выявления структуры ЛГРФ были предприняты многочисленные попытки синтезировать сверхактивные аналоги естественного гормона для применения в малых дозах при лечении заболеваний, вызванных недостатком нативного гормона. Открытие антигонадального действия агонистов гонадотропинвысвобождающего гормона (ГнВГ) привело к появлению новых возможностей медикаментозной кастрации у больных с андрогено- или эстрогенозависимыми злокачественными опухолями.

По своей химической структуре естественный ЛГРФ представляет собой пептид, состоящий из 10 аминокислотных оснований. В организме человека секреция ЛГРФ происходит в пульсирующем режиме со средним интервалом около 90 мин. В ответ на ЛГРФ в гипофизе вырабатываются лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), которые затем выделяются в кровь. При стимуляции ЛГ клетки Лейдига в яичках продуцируют тестостерон. Синтетические аналоги ЛГРФ схожи по химической структуре с естественным гормоном, однако искусственное замещение нескольких аминокислотных остатков в молекуле протеина позволило в несколько десятков раз увеличить активность синтетических ЛГРФ-агонистов, механизм действия которых сходен с таковым природного ЛГРФ, за что они и получили свое название. Одним из наиболее изученных ЛГРФ-агонистов является диферелин (трипторелин). После первого назначения диферелина очень большое количество рецепторов к ЛГРФ оказываются занятыми препаратом, что приводит к временному повышению уровня ЛГ в крови и, как следствие, — к повышенной выработке тестостерона в яичках (эффект вспышки). Уровень ЛГ достигает пиковых значений через 2 ч, уровень тестостерона — к 7-му дню. После этого в результате постоянного взаимодействия ЛГРФ с рецепторами они постепенно исчезают с поверхности питуицитов; этот процесс называется «даун-регуляция» рецепторов. Если даже синтезируются новые рецепторы, они сразу же связываются ЛГРФ-агонистом и также исчезают. Таким образом, ЛГРФ-агонисты предотвращают появление новых рецепторов к ЛГРФ и вызывают постепенное снижение уровня ЛГ и тестостерона в крови. Уровень ЛГ начинает снижаться на 2-е сутки после инъекции. Концентрация тестостерона снижается до кастрационного уровня к 21–28-му дню. Последующие инъекции ЛГРФ не вызывают повышения уровня ЛГ или тестостерона в крови. Восстановление исходных концентраций ЛГ и тестостерона происходит не ранее чем через 50 дней после введения диферелина [7, 8].

Основным показанием к назначению ЛГРФ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многими исследователями показана возможность применения ЛГРФ-агонистов и при лечении местно-распространенного процесса в качестве нео- или адьювантной терапии [6, 9–15]. В настоящее время ЛГРФ-агонисты применяются не только как самостоятельные средства гормонального воздействия, но и в комбинации с другими препаратами.

Диферелин хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и местно-распространенным РПЖ. Данный препарат производится во флаконах в виде порошка для приготовления суспензии



Изменение концентрации ПСА (а) и тестостерона (б) в сыворотке крови больных при лечении диферелином 3,75 мг и хирургической кастрации

для внутримышечного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг трипторелина. Диферелин является пролонгированной депо-формой и вводится 1 раз в 4 нед, что представляет дополнительное удобство для больных.

В настоящее время проведен ряд исследований, показавших, что диферелин является одним из наиболее надежных синтетических аналогов ЛГРФ, применяемых при лечении метастатического и местно-распространенного РПЖ. С апреля 2000 г. по март 2001 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и Московском городском онкологическом диспансере проведено исследование с целью сравнения эффективности ЛГРФ-агониста диферелина и хирургической кастрации. В исследование включен 61 больной с впервые выявленным распространенным РПЖ. Средний возраст больных составил 71,4 года. Всем больным выполняли УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, трансректальное УЗИ, сканирование костей и компьютерную томографию органов малого таза, определяли уровень ПСА и тестостерона. Гистологический диагноз РПЖ подтвержден у всех больных. По данным сканирования костей метастатическое поражение скелета верифицировано у 56 (83,6%) больных. По методу лечения больные были разделены на две группы таким образом, что число больных с определенной степенью дифференцировки опухоли было приблизительно одинаково в обеих группах. В 1-ю группу включено 29 больных, которым проводили медикаментозную кастрацию диферелином в дозе 3,75 мг внутри-

мышечно 1 раз в 28 дней в течение 3 мес. Для предотвращения феномена вспышки всем больных из данной группы назначали антиандрогены, которые больные получали в течение 2 нед (за 5 дней до инъекции и в течение 10 дней после). Во 2-ю группу включено 32 больных, которым выполнена хирургическая кастрация по стандартной методике. Значение ПСА на момент начала исследования у больных 1-й группы варьировало от 12,10 до 654,10 нг/мл (среднее – 236,06 нг/мл), у больных 2-й группы – от 11,40 до 545,30 нг/мл (227,03 нг/мл); уровень тестостерона составил 1,38–28,30 нг/мл (12,75 нг/мл) и 1,53–39,7 нг/мл (11,25 нг/мл) соответственно. Ни один больной не получал специфического лечения по поводу РПЖ до включения в исследова-

ние. Эффективность гормонального воздействия оценивалась в течение первых 3 мес от начала терапии. В результате исследования первичный гормон-рефрактерный рак выявлен у 4 больных (по 2 в каждой группе). После гормональной терапии значения ПСА в 1-й и 2-й группах составили 1,3–120,3 нг/мл (35,6 нг/мл) и 0,5–145 нг/мл (36,7 нг/мл), уровень тестостерона – 0,1–7,4 нг/мл (0,47 нг/мл) и 0,4–8,3 нг/мл (0,53 нг/мл) соответственно. Динамика уровня ПСА и тестостерона отражена на рисунке. Частота и выраженность побочных эффектов в обеих группах не различались. Частичная регрессия и стабилизация процесса в 1-й группе больных наблюдались в 92,4% случаев, во 2-й группе – в 92,6%. Таким образом, эффективность гормональной терапии диферелином, а также ее переносимость и вероятность возникновения побочных эффектов сопоставимы с результатами билатеральной орхидэктомии.

В другое исследование, проведенное на базе нескольких урологических клиник Москвы, включено 42 больных генерализованным РПЖ [16]. Средний возраст больных 71,2 года, медиана наблюдения составила 24 мес. В исследование включены больные метастатическим РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12 мес и статусом по шкале Карновского не менее 70. Больные разделены на две группы. Больным 1-й группы (n=22) проводили гормональную терапию в режиме МАБ. Продолжительность первичного курса гормональной терапии составила 6 мес: диферелин вводили в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней в комбинации с пероральным приемом нестероидного антиандрогена,

Частота эректильной дисфункции на фоне гормональной терапии

Группа	В начале исследования		Через 24 мес			
	число больных	больные	число больных	больные		
		с сохраненной эректильной функцией		с сохраненной эректильной функцией		
		абс.	%	абс.	%	
Аналог ГнРГ+нестероидный антиандроген в интермиттирующем режиме	22	11	50	14	6	42,9
Аналог ГнРГ+нестероидный антиандроген в постоянном режиме	20	9	45	12	1	0,83

после чего лечение прекращалось. Во время первичного курса уровень ПСА контролировали 1 раз в 3 мес. После прекращения лечения контроль ПСА был ежемесячным. Лечение возобновлялось при ПСА > 10 нг/мл или при увеличении ПСА более чем в 2 раза от достигнутого после первичного курса. Больным 2-й группы (n=22) проводили МАБ в постоянном режиме, дозировка препаратов не отличалась от таковой в 1-й группе. В группе интермиттирующей гормонотерапии средний уровень ПСА после первого вводного курса лечения составил 0,15 нг/мл, длительность первого перерыва в лечении – в среднем 20 нед (12–24 нед), средняя длительность второго курса – 18 нед. Второй минимум ПСА (средняя концентрация 0,15 нг/мл), требуемый для прерывания гормонального лечения, достигнут у 17 (81%) из 21 больного. У 4 отмечены признаки прогрессирования (у всех больных имелось исходно более 5 костных метастазов). Второй перерыв в лечении в среднем составил 15,5 нед. После очередного курса гормонотерапии, занявшего в среднем 21 нед, концентрации ПСА 0,15 нг/мл достигли 13 (76,4%) из 17 больных. Прогрессирование после третьего курса отмечено у 4 (23,5%) больных. Пациенты с солитарными метастазами в кости, уровнем ПСА менее 100 нг/мл до начала лечения и высокой дифференцировкой опухоли получили три и более курса лечения без признаков прогрессирования. Во 2-й группе прогрессирование заболевания отмечено у 8 (40%) больных. Для сравнительной оценки побочных эффектов изучаемых режимов приема препаратов использовали таблицу CTC NCIC. Прерывистая гормональная терапия характеризовалась лучшей переносимостью. За счет периодов, свободных от приема препаратов, было отмечено значительно меньше побочных эффектов, несмотря на то что гипогонадные симптомы после перерывов в лечении персистировали. Вероятность возникновения эректильной дисфункции на фоне интермиттирующей гормональной терапии также была значительно выше (см. таблицу). В группе прерывистой гормонотерапии не было случаев отмены препаратов из-за по-

бочного действия, в группе непрерывного приема отменить терапию потребовалось 7 больным.

При сравнении эффективности диферелина с другими ЛГРФ-агонистами получены сопоставимые результаты. Так, в работе J.M.Kuhn и соавт. [17] оценена эффективность трипторелина и леупролида при терапии местно-распространенного и метастатического РПЖ. В исследование включены 67 больных, которые были рандомизированы на две группы: больные 1-й группы (n=33) получали диферелин в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно, больные 2-й группы (n=34) – леупролид в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней подкожно. Концентрацию ПСА и тестостерона в сыворотке определяли за 24 ч до и через 72 ч после инъекции препарата. Спустя 2 мес от начала гормональной терапии концентрация тестостерона < 1 нмоль/л наблюдалась у 77% больных в группе терапии трипторелином и у 48% больных, получавших леупролид (p=0,02). После 2-й и 3-й инъекции препаратов скачка тестостерона и повышения концентрации ПСА не отмечено ни в одной из групп. В работе С.С.Аббоу и соавт. [18] также проведено сравнение гормональной терапии с использованием трипторелина (n=32) и леупролида (n=36). Существенной разницы в концентрации тестостерона между группами не отмечено. Кастрационный уровень тестостерона сыворотки < 0,5 нг/мл достигнут в группе трипторелина и леупролида у 90 и 100, 97 и 100, 100 и 96% больных спустя 1, 2 и 3 мес после введения препарата соответственно. Побочные явления и субъективный эффект терапии были сопоставимы в обеих группах. С.Ф.Неупс и соавт. [19] в рандомизированном исследовании с участием 284 больных диссеминированным РПЖ сравнивали монотерапию трипторелином (3,75 мг) с терапией леупролидом (7,5 мг) внутримышечно 1 раз в 28 дней. Доля больных, у которых достигнуто снижение уровня тестостерона сыворотки крови до кастрационных значений (< 1,735 нмоль/л или < 500 нг/л) через 29 дней, в группе трипторелина была ниже, чем в группе леупролида (91,2 и 99,3% соответственно). Однако к 57-му дню процент больных с кастрационной концентрацией тестостерона в груп-

пах был одинаковым (97,7 и 97,1 соответственно). Частота среднего (98,8 и 97,3% соответственно) и кумулятивного (96,2 и 91,2% соответственно) поддержания кастрационного уровня тестостерона между 29-м и 253-м днями лечения между группами также не различалась. Концентрация ЛГ, уровень ПСА сыворотки крови, интенсивность боли в костях и качество жизни в группах были сопоставимы. Однако девятилетняя выживаемость пациентов, получавших трипторелин, была достоверно выше, чем в группе пациентов, которым назначали леупролид (97,0 и 90,5% соответственно, $p=0,033$). Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной.

Как показал ряд исследований, применение ЛГРФ-агонистов в комбинированной терапии местно-распространенного РПЖ имеет ряд преимуществ при сравнении с использованием только лучевой терапии или радикальной простатэктомии [6, 9–15, 20–22]. Результаты исследований показали ряд преимуществ в увеличении общей, опухолево-специфической выживаемости, снижении вероятности прогрессирования заболевания и возникновения отдаленных метастазов. Дальнейшее изучение эффективности гормональной терапии с использованием ЛГРФ-агонистов является актуальной задачей.

Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что при метастатическом РПЖ эффективность диферелина сравнима с таковой хирургической кастрации. Медикаментозная кастрация диферелином может назначаться для оценки гормональной чувствительности опухоли и выбора рациональной тактики лечения больного, использование хирургической кастрации в данном случае не оправдано. Побочные эффекты при применении диферелина выражены в меньшей степени, чем после выполнения орхидэктомии. При диссеминированном РПЖ диферелин эффективен в монорежиме как терапия первой и, в ряде случаев, второй линии; его применение обеспечивает результаты, сравнимые с таковыми при использовании других аналогов ЛГРФ, двусторонней орхидэктомии, диэтилстильбэстрола и парентеральных форм эстрогенов. Диферелин также может применяться при лечении больных местно-распространенным РПЖ в качестве адъювантной терапии после радикальной простатэктомии или лучевой терапии, однако необходимо проведение дальнейших исследований данного препарата для оценки его преимуществ и сравнения с другими ЛГРФ-агонистами.

Литература

1. Аксель Е.М. Эпидемиология рака предстательной железы. М., 2005.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М.; 2003. с. 274–86.
3. Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res* 1941; 63.
4. Bayar D.P. Studies on prostate cancer and its treatment. 1977. p. 164.
5. Daneshgari F., Crawford E.D. Endocrine therapy of advanced prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 (3 Suppl): 1089–97.
6. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67(5): 502–8.
7. Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med* 1993; 16(6):475–92.
8. Teillac P., Heyns C.F., Kaisary A.V. et al. Pharmacodynamic equivalence of a decapeptyl 3-month SR formulation with the 28-day SR formulation in patients with advanced prostate cancer. *Horm Res* 2004; 62(5):252–8. Epub 2004 Oct 19.
9. Bolla M., Collette L., Blank 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): 103–6.
10. Bolla M., Maingon P., Fournier P. et al. Indications of the association of radiotherapy and hormonal treatment in prostate cancer. *Cancer Radiother* 2005; 9(6–7): 394–8. Epub 2005 Oct 11.
11. Bolla M. Does adjuvant androgen suppression after radiotherapy for prostate cancer improve long-term outcomes? *Natl Clin Pract Urol* 2005; 2(11):536–7.
12. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85–31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4):937–46.
13. Messing E.M. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 170(5): 1955–6.
14. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5):1243–52.
15. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. 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(5):1285–90.
16. Русаков И.Г., Амосов Ф.Р., Быстров А.А. Место диферелина в лечении распространенного рака предстательной железы. *Фарматека* 2004; 18:102–7.
17. Kuhn J.M., Abourachid H., Brucher P. et al. Randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 32(4):397–403.
18. Abbou C.C., Lucas C., Leblanc V. Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuproterin and triptorelin in patients with metastatic prostate cancer. *Prog Urol* 1997; 7(6):984–95.
19. Heyns C.F., Simonin M.P., Grosurin P. et al. For the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92(3):226–31.
20. Messing E.M., Thompson I. Jr. Follow-up of conservatively managed prostate cancer: watchful waiting and primary hormonal therapy. *Urol Clin North Am* 2003; 30(4):687–702.
21. Roach M. 3rd, Lu J., Pilepich M.V. et al. Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3):617–27.
22. Shipley W.U., Lu J.D., Pilepich M.V. et al. Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomized protocol RTOG 86-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(5):1302–10.