

Toxicidad aguda en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con dosis altas de radioterapia de intensidad modulada

Acute toxicity in patients with localized prostate cancer treated with high dose of Intensity Modulated Radiotherapy

Núñez-Guardado Gabriel,¹ Luján-Castilla Pomponio José,² Villanueva-Navarro Luia Felipe,³ Bautista-Hernández Maria Yicel,¹ Rubio-Nava Oscar,¹ Villavicencio-Queijeiro Michelle Aline,¹ Márquez-Díaz Claudia.⁴

▷ RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata es la neoplasia más común del sexo masculino en todo el mundo. Se estima que en el 2006 hubo 234,460 nuevos casos en EUA, y en este mismo año constituyó la tercera causa de muerte con 27,350 fallecimientos. De acuerdo al último RHNH (Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas), durante 2005, ocupó en México el primer lugar de incidencia en varones mayores de 65 años con 4,026 nuevos casos. Los datos epidemiológicos anteriores, así como la biología tumoral y el comportamiento radiobiológico de esta neoplasia, son las razones fundamentales por las que se dispone de una amplia diversidad terapéutica, lo que representa un reto para la medicina actual. En las últimas tres décadas, el tratamiento con Radioterapia ha tenido una gran transformación, que ha ido del RT convencional a la Radioterapia Conformal Tridimensional (RTC-3D) y ahora a la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), técnica que ha permitido impartir una dosis mayor al tejido tumoral, sin incremento de la toxicidad.

Objetivo: Determinar la toxicidad aguda en pacientes con cáncer de próstata localizado, que son tratados con radioterapia radical de intensidad modulada.

Materiales y Métodos: En el estudio participaron 40 pacientes con cáncer de próstata localizado, durante el

▷ ABSTRACT

Introduction: the prostate cancer is the most common of male sex to worldwide level. In the 2006 year were estimated 234,460 new cases in USA, and in this same year was to third cause of death with 27,350 cases. According to the last RHNH (Histopathology report of malignant neoplasia) in 2005, the incidence of this cancer in Mexico was the number one in men over age 65 with 4,026 cases. That previous, so with tumor biology and radio biologic behavior this neoplasia is good reasons that exist actually a therapeutic diversity enlarges. Thereby establish a challenge in this moment to medicine. In the last three decade, the treatments with radiotherapy have undergone a great change: from conventional radiotherapy to three-dimensional conformal radiation therapy (RTC-3D) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) now; this technique has allowed irradiate a high dose on tumoral tissue without toxicity increase.

Objective: Determine the acute toxicity in patients with localized prostate cancer treated with radical radiotherapy of intensity modulated.

Material and Methods: The study Included 40 patients in a lapse to encompass from to August of 2005 to August 2008 with localized prostate cancer. The treatment was with radiotherapy with radical purpose, 21 patients received conformal radiotherapy and 19 patients intensity modulated. Acute toxicity genitourinary and gastrointestinal was determining utilized χ^2 test.

1Médico adscrito al Servicio de Radio-Oncología.

2Jefe de Servicio de Radio-Oncología.

3Jefe de Física Médica.

4Técnico Dosimetrista.

Hospital General de México O.D. (Servicio de Radio-Oncología).

Correspondencia: Dra. Gabriela Núñez Guardado. Calle 10 No 646 Trabajadores del Hierro Azcapotzalco D.F. CP: 02650. Teléfono cel.: 55 1356 0557. Correo electrónico: ganugu@yahoo.com.mx

periodo comprendido entre agosto del 2005 a agosto del 2008. El tratamiento consistió en radioterapia radical e incluyó a 21 pacientes, quienes recibieron tratamiento conformal y 19 pacientes de intensidad modulada. Se determinó la toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal por medio de la prueba de X^2 .

Resultados: La toxicidad genitourinaria fue mayor en el grupo que recibió tratamiento con radioterapia conformal; la toxicidad gastrointestinal fue similar en ambos grupos. Sólo se observó toxicidad de grados I y II de acuerdo a la escala modificada RTOG 9406.

Conclusión: La radioterapia de Intensidad modulada reduce la toxicidad aguda, por lo cual en la actualidad se considera la mejor opción terapéutica para pacientes con cáncer de próstata localizado.

Palabras clave: Cáncer de próstata, radioterapia externa conformal (RTC-3D), radioterapia de intensidad modulada (IMRT), toxicidad aguda, México.

Results: The genitourinary toxicity was greater in the group that received conformal radiotherapy; the gastrointestinal was same in both groups. Only have grade I-II toxicity to accord modified scale to RTOG 9406.

Conclusions: Intensity modulated radiotherapy reduced to acute toxicity, whereas in this moment is the best option therapeutic in patients with localized prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, conformal external radiotherapy (RTC-3D), intensity modulated radiotherapy (IMRT), acute toxicity, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente del sexo masculino en todo el mundo. Se estima que en el 2006 hubo 234,460 nuevos casos en EUA, y en ese mismo año constituyó la tercera causa de muerte con 27,350 fallecimientos.¹ En México, de acuerdo al último RHNH (Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas), ocupa el primer lugar de incidencia en varones mayores de 65 años con 4,026 casos.² En las últimas tres décadas, el tratamiento con Radioterapia ha sufrido una gran transformación, que ha ido de la RT convencional a la Radioterapia Conformal Tridimensional (RTC-3D) y actualmente a la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), técnica que ha permitido impartir una dosis mayor al tejido tumoral, sin incremento de la toxicidad.³⁻⁶

El tratamiento del cáncer de próstata localizado se determina principalmente con base en la esperanza de vida de cada paciente. En el caso de la radioterapia ha habido un cambio notable, ya que cuando es radical, sus efectos adversos, sobre todo en lo que atañe a la función sexual y urinaria, se han reducido casi en 50%, y ahora ofrece al paciente una mejor calidad de vida.^{4,7-9} Como antes se mencionó, la radioterapia ha evolucionado como consecuencia de los avances tecnológicos, que en este campo ha tenido aplicación, principalmente, en los sistemas de planeación de tratamiento conformal y, más recientemente, en los de intensidad modulada, que

permiten impartir una dosis de 74Gy (y ahora mayor de 80Gy) al tejido tumoral, con lo que se logra obtener un impacto positivo en el control bioquímico del 15 al 20%, así como un periodo mayor sin la enfermedad.¹⁰ Al mismo tiempo, estas técnicas refinadas hacen posible mejorar los resultados en lo que hace a la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal, tanto aguda como tardía, como lo demuestra el hecho de que el MSKCC haya disminuido considerablemente (menos de 20%) y que la dosis a órganos de riesgo sea menor al límite de tolerancia permitido.¹⁰

El servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México O.D. (HGM) es la primera y única institución de la República Mexicana reconocida por IMRT. En este centro, el cáncer de próstata es la patología principal que se trata con esta modalidad de radioterapia.¹¹

▷ OBJETIVO

Determinar y comparar la toxicidad aguda genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) en pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con RTC-3D y altas dosis de IMRT en el Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México.

▷ MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, longitudinal y de cohorte, durante el periodo comprendido de

agosto del 2005 a agosto del 2008, que incluyó a 40 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado, que recibían tratamiento en el servicio de Radio-Onco-logía del Hospital General de México. Estos sujetos había sido referidos de diversas instituciones como: PEMEX, ISEMYM, Hospital Obregón, Hospital Naval y del servicio de Urología de nuestra institución. Previamente habían sido estadificados, según su nivel de riesgo, de conformidad con los criterios de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Se les seleccionó, con base en determinaciones clínicas, para que recibieran terapéutica RTC-3D en la modalidad de IMRT, con un Acelerador Lineal (ELEKTA SL15 y VARIAN 21EX-2452).

Criterios de inclusión: Enfermedad localizada de acuerdo a la clasificación de AJCC 2002, reporte histopatológico (RHP) de adenocarcinoma de próstata, con especificación de suma Gleason, antígeno prostático específico (APE) determinado antes de iniciar el tratamiento, con o sin terapéutica hormonal complementaria (neocomplementaria o complementaria) con seguimiento mínimo de seis meses para valorar la posible toxicidad aguda.

Criterios de exclusión: Enfermedad avanzada metastásica, RHP incompleto, estirpe distinta a adenocarcinoma de próstata, historia clínica sin suma de Gleason, sin valor de APE previo a tratamiento, pacientes postoperados (POP) o con recaída local y bioquímica indicativa de que habían recibido radioterapia previa.

Se determinaron las variables demográficas de la enfermedad y del tratamiento, con base en el expediente clínico. Asimismo, se revisaron los planes terapéuticos correspondientes, entre ellos el histograma dosis-volumen (HDV).

Las toxicidades agudas genitourinarias (GU) y gastrointestinales (GI) se valoraron durante el tratamiento, mediante la escala modificada de RTOG 9406; al término de éste, se realizaron al mes y a los seis meses. La relación causa-efecto se valoró por medio de la prueba de X^2 .

La simulación de los pacientes que serían tratados con técnica RTC-3D, se efectuó por medio de TAC (Tomógrafo *High Speed*) simple, en decúbito dorsal, con cortes de 5 mm de espesor, desde L2-L3 hasta 5 cm debajo de tuberosidades isquiáticas. Se utilizó sistema de planeación Eclipse 7.3.10 y Precise PLAN 2.11, conformado por MLC; energía de 18 Mv o 10 Mv. Los volúmenes se determinaron de acuerdo al ICRU 50 GTV: próstata y vesículas seminales (VS), CTV: GTV + 0.5 cm y PTV: CTV + 0.8 a 1 cm, excepto en margen posterior en la 1ª fase y, en la 2ª fase, la próstata + 5 mm. Se consideraron como órganos de riesgo (OR) las cabezas femorales,

vejiga y recto (estos dos últimos contorneados según las guías de RTOG). En la primera fase se administró a los pacientes con riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA) RT de pelvis, con técnica de caja, límites de campo AP y PA: superior: L4-L5; inferior: 1.5 a 2 cm de distancia de la unión entre próstata y uretra prostática (1 cm debajo de la tuberosidad isquiática); lateral (ambos lados): 1.5 a 2 cm de líneas innominadas; campos laterales: anterior, sínfisis de pubis y posterior S2-S3. La dosis aplicada incluyendo GL ilíacos externo e internos, vesículas seminales y próstata, fue de 4500 cGy/25Fx o 5000 cGy/25Fx. En la segunda fase hubo incremento a próstata y VS, en siete campos, hasta alcanzar una dosis total ≥ 70 Gy, previa verificación a tratamiento.

Durante la primera fase, se citó a los pacientes que recibieron RTC-3D, para que acudieran a consulta externa cada 10 días; en la segunda fase, las citas fueron semanales. Una vez terminada la RT, se les pidió que acudieran a consulta al mes, a los tres y a los seis meses para valorar toxicidad aguda y reajustar el tratamiento; se hizo seguimiento trimestral durante los dos primeros años.

En los pacientes tratados con modalidad de IMRT, la simulación se realizó por medio de TAC (Tomógrafo *High Speed*) simple y contrastada, con posición en decúbito dorsal, cortes de 3 mm de espesor, desde L2-L3, hasta 5 cm debajo de las tuberosidades isquiáticas. En todos los sujetos se utilizó el sistema de planeación Eclipse 7.3.10, con campos conformados por MLC. En la primera fase la energía fue de 18 Mv, y en la segunda y tercera, de 6 Mv. Los volúmenes se determinaron de acuerdo al ICRU 50 GTV, CTV y PTV. En pacientes con RI y RA, la primera fase comprendió RT de pelvis con técnica de caja, RTE C3D, límites convencionales (previamente descritos); la segunda y tercera fases: IMRT GTV: próstata + VS, CTV1: GTV + 0.5 cm de margen, PTV1: CTV + 1 cm, excepto posterior; CTV2: sólo de próstata + 0.5 cm y PTV2: CTV + 0.5 cm. Se usó la técnica de siete campos, para administrar una dosis ≥ 7200 cGy a 7960 cGy al tumor primario. Los criterios con base en los cuales se incluyó a los pacientes fueron los siguientes: GTV debía recibir el 100% de la dosis y CTV el 95%, sin rebasar dosis tolerancias para vejiga y recto. Además debía hacerse una verificación previa del tratamiento (que consta de dos partes: primera, dosificación dosimétrica y segunda, distribución volumétrica) y, posteriormente, dos veces por semana, se tomaron dos imágenes, AP y lateral, por medio de portal *view*; sistemas de calidad, previamente autorizados.

Durante la primera fase, se citó a los pacientes tratados con técnica de IMRT, para que acudieran a consulta externa cada 10 días; las citas en segunda fase fueron semanales y en tercera fase dos veces a la semana, para

valorar toxicidad aguda, y para reajustar el tratamiento. Una vez que concluyó el RT, acudieron mensualmente durante cuatro meses, y después bimensualmente durante los dos primeros años de seguimiento.

► RESULTADOS

Del total de 40 pacientes sometidos a radioterapia radical, 21 recibieron RTC-3D y 19 fueron tratados con IMRT. La **Tabla 1** muestra las características generales de cada grupo, así como la etapificación por riesgo.

En lo que respecta a la toxicidad GU, en el grupo tratado con RTC-3D, 14 pacientes la tuvieron: 11 de grado I y tres de grado II. En el grupo de IMRT, se detectó en siete: seis de grado I y sólo uno de grado III. La toxicidad GI, se observó en 11 pacientes del grupo de RTC-3D, y en ocho pacientes del grupo que recibió IMRT; ninguno de ellos con grado III. La **Imagen 1** muestra una gráfica de la toxicidad GU por grados, y la **Imagen 2**, la GI, también por grados.

Como antes se mencionó, en algunos pacientes la RT se complementó con terapéutica hormonal, que incluyó un solo anti andrógeno o su combinación con otro medicamento (neocomplementaria): en el grupo de RTC-3D, 14 pacientes (66.6%) la utilizaron y siete (33.3%) no. En el grupo de IMRT, 17 pacientes (89%) la recibieron: 10 (58.8%) con inhibidor central, siete (41.2%) con doble bloqueo hormonal y dos (10.5%) sólo fueron tratados con radioterapia.

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes tratados con RTC-3D fue de 12.6 meses (rango de seis a 32 meses), y en los pacientes con IMRT, de 10.8 meses (seis a 22 meses).

Durante este intervalo de tiempo dos pacientes con RTC-3D, quienes fueron tratados con una dosis total de 72Gy, tuvieron recaída bioquímica, de acuerdo a criterios de RTOG; se hizo un ajuste en su tratamiento hormonal y actualmente no manifiestan síntomas de actividad tumoral.

► DISCUSIÓN

Existen múltiples estudios, con un adecuado nivel de evidencia, que demuestran el beneficio de la RT (RTC-3D o IMRT) en el CP localizado. Dado que el tejido prostático muestra respuesta tardía por su índice alfa/beta, según el modelo lineal cuadrático, en la actualidad se investiga el uso de hipofraccionamiento para tratar mejor esta neoplasia.¹⁰⁻¹³

En este estudio la edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 68.4 años. En la población mexicana el porcentaje de enfermos con cáncer avanzado es del 22.4%, una cifra mayor a la reportada en la literatura, pero que concuerda con lo esperado en

Tabla 1.

Características generales.

Variable	Tipo	RTC-3D	IMRT
Px (No.)		21	19
DEM	Edad (promedio)	69.0 (56-83)	67.9 (54-77)
ENF	EC TNM		
	T1	5	1
	T2	7	14
	T3	9	4
	N0	21	19
	Gleason		
	4-6	7	12
	7	5	4
	8-10	9	3
	APE Pre-Tx (promedio)	31.4ng/ml	25.8ng/ml
	Riesgo		
	Bajo	1	3
	Intermedio	6	5
	Alto	14	11
	Enf. comórbida (DM)	6	3
Tx	Tx Hormonal		
	Si	14	17
	No	7	2
	Dosis Pelvis	45Gy	45Gy
	Dosis Final (promedio)	70.3Gy	78.6Gy

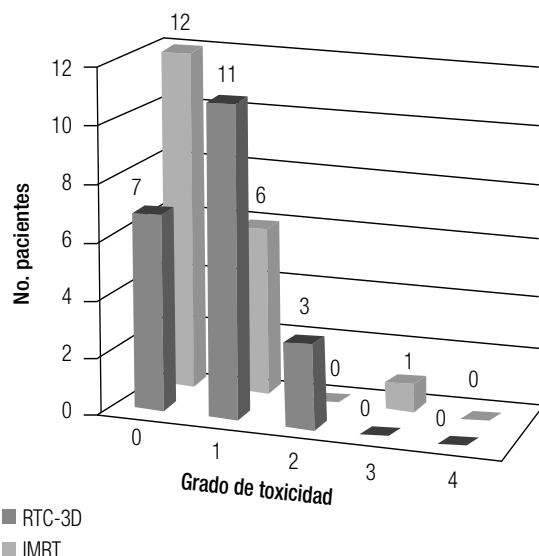
Abreviaturas: Px = paciente, DEM = demográficas, ENF = enfermedad, EC = estado clínico, APE = antígeno prostático específico, Tx = tratamiento, DM = diabetes mellitus.

países en vías de desarrollo como el nuestro, donde los sistemas de detección oportuna tienen poca difusión entre la población general y, por ello, cuando el paciente acude al médico aquejado por molestias secundarias, ya tiene diseminación hematógena o por contigüidad. En México predomina el grado bajo (47.5% de los pacientes) según la escala de Gleason.

En nuestra institución, durante mucho tiempo, el CP se trató, principalmente, con cirugía, y la RT se utilizó como tratamiento complementario en la mayoría de los pacientes o como paliativo cuando la enfermedad ya se había diseminado. En los últimos años, el tratamiento con radioterapia, en su modalidad de IMRT, se ha convertido en la mejor opción para los pacientes con CP localizado, ya que es posible aumentar las dosis que se irradian a un órgano blanco hasta un límite de 7960cGy. Aunque el tiempo promedio de

Imagen 1.

Toxicidad gastrointestinal.



RTC-3D: Radioterapia conformal tridimensional, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

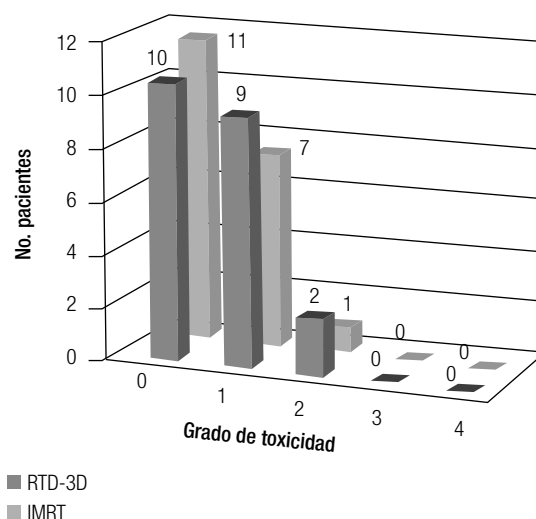
seguimiento es corto (10.8 meses), ningún paciente ha sufrido recaída bioquímica.

La dosis promedio aplicada con IMRT es mucho mayor en comparación con la RTC-3D, y su toxicidad aguda es similar a la reportada en la bibliografía mundial.¹⁴⁻¹⁹ Nuestro estudio no aporta datos significativos, aunque son considerablemente mejores para los pacientes que recibieron IMRT. Probablemente, no fue posible obtener mejores resultados a los consignados a nivel mundial, debido a que la mayoría de los pacientes son clasificados como RA, por lo que es necesario ofrecer como primera fase del tratamiento la radioterapia a pelvis, con técnica conformal, para cubrir zonas linfoportadoras primarias, dado que estos pacientes tienen una probabilidad mayor de 15% de sufrir afección patológica (de acuerdo a la fórmula de Roach).²⁰ En ningún grupo de pacientes se encontró toxicidad de grado IV y sólo uno, en quien se documentó al inicio del tratamiento un proceso infeccioso crónico con patología concomitante de larga evolución, tuvo toxicidad GU GI.

Es importante considerar que 22.5% de los pacientes no recibió el beneficio demostrado de un tratamiento hormonal neocomplementario previo a la RT,²⁰⁻²⁸ ya que por el nivel socioeconómico de nuestra población suspenden esta terapéutica antes del tiempo planeado, más aún, por esta misma causa muchos enfermos no concluyen el tratamiento con radioterapia.

Imagen 2.

Toxicidad genitourinaria.



RTC-3D: Radioterapia conformal tridimensional, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

► CONCLUSIÓN

En la modalidad de tratamiento IMRT es menor la toxicidad aguda tanto GU como GI, en comparación con la RTC-3D. La dosis promedio a V50, que se imparte tanto al recto como a la vejiga, es 6% menor en los pacientes tratados con IMRT, en comparación con quienes reciben RTC-3D. Éstos tienen un riesgo > 24% de presentar toxicidad aguda GI, y de 80% de toxicidad aguda GU, en comparación con los que recibieron IMRT. Aunque no se observó ningún hallazgo significativo en lo que respecta a la toxicidad aguda, calculada por χ^2 ($p > 0.05$), fue menor la toxicidad con IMRT.

Es necesario llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes y ampliar el tiempo de seguimiento para valorar plenamente el impacto de esta nueva tecnología.

REFERENCIAS

- Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. Second Edition, Elsevier, Philadelphia 2007.
- RHNM: Reporte Histopatológico Nacional México, 2005.
- Perez CA, et al. Principles and practice of radiation oncology. Fifty ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.
- Hansen EK, Roach M. Handbook of evidence-based radiation oncology. Springer, San Francisco, California 2005.
- Walsh PC, et al. Localized Prostate Cancer. NEJM 2007;357:2696-705.
- Ryan CJ, Small EJ. Prostate cancer update. Current Opinion in Oncology 2006;18:284-288.
- Boehmer D, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. Radiotherapy and Oncology 2006;79:259-269.

8. Chodak GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *NEJM* 1994;330:242-248.
9. Speit JL, Roach M. Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: Evolving standards, consensus, controversies and new directions. *JCO* 2005;23(32):8176-8184.
10. Howard MS. Prostate cancer matters. *Seminars in Radiation Oncology* 2008;18 (1): 1-72.
11. Lujan PJ, Villaseñor LF. Radioterapia con intensidad modulada. Fundamentos físicos y clínicos. *GAMO* 2008;7(4):1118-32.
12. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4Gy) IMRT for localized prostate cancer: Toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 (article in press): 1-8.
13. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-81.
14. Pinkawa M, Fishedick K, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Nussen S, et al. Toxicity profile with a large prostate volume after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):83-89.
15. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, DeNeve W, DeWagter C, Lumen N, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 (article in press):1-9.
16. Muanza T, et al. Comparing measures of acute bowel toxicity in patients with prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1316-1321.
17. Cheung MR, Tucker SL, Dong L, Crevoisier R, Lee AK, Frank S, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1059-65.
18. Jani AB, Milano M. Intensity-modulated versus conventional pelvic radiotherapy for prostate cancer: analysis of acute toxicity. *Adult Urology* 2006;67:147-51.
19. Eade T, Horwitz EM, Ruth K, Buoyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or I125 permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 (article in press):1-8.
20. Shaynelfelt T, Husein R, Buble G. Hormonal predictors of prostate cancer: A Meta-analysis. *JCO* 2000;18:847-856.
21. Ryan CJ, Zelefsky MJ, Heller G, Regan K, Leibel SA, Scher HI, et al. Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Adult urology* 2004;64(1):90-94.
22. Kumars S, Shelley M. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate cancer Review. *The Cochrane collaboration* 2008.
23. Brent A. Overview analyses issue using combined androgen deprivation. *Urol Oncology* 2005;1:95-100.
24. Damico AV, et al. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2000;284:1279-1284.
25. Colleen A, et al. Update 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):937-946.
26. Laverdiere J, Nabid A, Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004; 171:1137-1140.
27. Zagars G, Pollack A, Eschenbach C. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Adult Urology* 2001; 58(2):233-39.
28. Damico 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(7):821-27.