



Prostat Kanserinde Hormonal Tedaviye Yaşam Kalitesi Açısından Bir Bakış

The Effects of Hormonal Therapy on Quality of Life in Prostate Cancer

Dr. Yusuf Şenoğlu¹, Dr. Kamil Çam²

¹Aliğa Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri insidansı tüm dünyada gün geçtikçe artmaktadır. Androjen baskılama tedavisi metastatik ve lokal ileri evre prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde bu tedavinin sağladığı yararlar yanında, testosteron seviyesinin azalmasına bağlı görülen yan etkiler ve hastaların yaşam kalitelerinin bozulması karşılaşılan büyük sorunlardır. Önemli olan; tedavinin etkinliği yanında hastaların yaşam kalitesinin en az seviyede etkilenmesidir. Bunun için hekimler tarafından hormonal tedavi sürecinde görülebilecek olumsuz etkiler yönünden dikkatli olunmalı, hastalarla sürekli iletişim halinde bulunulmalıdır. Bu derlemeyle, her hastalık grubunda olduğu gibi prostat kanseri hormonal tedavisinde de hastalığa bağlı yaşam kalitesi değişikliklerinin gözden kaçırılmaması açısından farkındalık oluşturmak amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, yaşam kalitesi, hormonal tedavi

Summary

The incidence of prostate cancer is dramatically increasing. Androgen blockade is widely utilized in the management of metastatic and locally advanced prostate cancer. Despite the benefits of this treatment, side effects and shortcoming of quality of life (QoL) constitute the major drawbacks of the hormonal treatment. The proper approach includes precautions in order to provide a lesser impairment in QoL. Therefore, physicians should consider the complications of hormonal treatment and should inform their patients. This review was prepared to point out the QoL changes regarding the hormonal treatment.

Keywords: Prostate cancer, quality of life, hormonal therapy

Giriş

Prostat kanseri 70 yaş üzeri erkeklerde Avrupa'da en sık görülen kanserdir. Özellikle gelişen ülkelerde yaşanan nüfusla birlikte önemli bir sağlık sorunu haline dönüşmüştür. Prostat spesifik antijenin yaygın kullanımıyla alakalı olarak hem insidansın artmakta olduğu, hem de ileri tedavi tekniklerinden dolayı 5 yıllık yaşam beklentisinin %73'ten %83'e çıktığı saptanmıştır (1). Böylece Avrupa'da prostat kanserine bağlı ekonomik yük 8,43 milyar Euro'yu aşmıştır (2).

Androjen baskılama tedavisinin ileri evre prostat kanseri tedavisinde önemli bir yeri olmakla birlikte günümüzde lokal ileri evre hastalıkta da kullanımı bulunmaktadır (3).

Prostat hücreleri hormon duyarlı hücreler olup, testosteron baskılama tedavisiyle tümör hücrelerinde apoptozis oluşmaktadır. Böylece tümör hacminde gerileme ve progresyonda azalma görülmektedir (4). Her ne kadar hormonal tedavi palyatif olarak kabul edilse de özellikle hormonal tedaviye erken başlamanın beklenen yaşam süresi üzerine etkisinin olabileceği de gösterilmiştir (5). Hormonal tedavinin erken, uzun süreli ve yaygın kullanımının etkili bir tedavi şekli olmasının yanı sıra günümüzde azımsanmayacak

şekilde görülen yan etkilerinin de göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Böylece tedavi sırasında hastaların yaşam kalitesi açısından yaşadığı sıkıntılar en aza indirilebilecektir. Bu yazıda hormonal tedavinin yaşam kalitesine olumsuz etkileri ve buna sebep olarak görülen önemli yan etkilerin neler olduğu vurgulanmıştır.

Hormonal Tedavi ve Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi bireyin içinde yaşadığı sosyokültürel ortamda kendi sağlığını sübjektif algılayış biçimidir. Bu kavram tıp teknikleriyle veya laboratuvar işlemleriyle ölçülememektedir. Yaşam kalitesi kişilerin içerisinde bulunduğu psikolojik, emosyonel, fiziksel ve sosyal durumlardan etkilenmektedir. Günümüzde birçok genel yaşam kalitesi ölçeği bulunmaktadır; Kısa Form-36 (SF-36), SF-12, Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi 'World Health Organization Quality of Life' 'World Health Organization Quality of Life-BREF' (WHOQOL-100, WHOQOL-BREF), Yaşam Kalitesi Yaşlı Modülü 'World Health Organization Quality of Life Instrument-Older Adults Module' (WHOQOL-OLD) vb. Bunun yanı sıra hastalığa özgü,

örneğin kanser hastalarına özgü yaşam kalitesi ölçekleri de kullanılmaktadır. Bu bağlamda en yaygın ölçek Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) tarafından geliştirilen 30 sorudan oluşan yaşam kalitesini değerlendiren skaladır (EORTC-QLQ-C30). Bunun kanserlere özgü alt modülleri de bulunmaktadır.

Her ne kadar literatürde amaçsal olarak bilinen yaygın ölçeklerle yaşam kalitesini değerlendiren prospektif çalışma sayısı sınırlı da olsa, mevcut verilerle hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkilerini değerlendiren araştırmalarda tedavi alan hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği net olarak gösterilmiştir. Bu verilerle yaşam kalitesinin azalması ve fiziksel performans düşüklüğü hormonal tedavinin en önemli yan etkileri olarak görülmektedir. Potosky ve ark.'nın (6) lokalize prostat kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada hormonal tedavi ve aktif izlem karşılaştırılmıştır. Fiziksel limitasyon ve genel huzursuzluk hali nedeniyle hormonal tedavi kolunda yaşam kalitesinin anlamlı olarak daha kötü olduğu görülmüştür.

Günümüzde LH agonistleri anti-androjen tedavinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (7). Hormonal tedavide kısa süre içerisinde görülebilen sıcak basmaları, libido kaybı ve halsizlik, uzun vadede ortaya çıkan osteoporotik kırıklar, anemi, obezite ve depresyon gibi yan etkiler dezavantaj oluşturmaktadır (8). Lokal ileri evre prostat kanserli 144 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada androjen baskılama tedavisinin; halsizlik, enerji kaybı, emosyonel stres ve düşük yaşam kalitesi ile yoğun şekilde alakalı olduğu gösterilmiştir (9). Bütün bu çalışmalar hormonal tedavi ile birlikte hastaların yaşam kalitelerinin önemli ölçüde bozulduğunu ortaya koymaktadır.

Yaşam Kalitesini Olumsuz Etkileyen Yan Etkiler

Hormonal tedavi sırasında ve sonrasında hastalığa bağlı yaşam kalitesi değerlendirilmesi için objektif bir derecelendirme veya ölçüm bulunmamaktadır. Günümüzde halen, hastalara sunulan anketler sonrası yaşam kalitesi hakkında değerlendirme yapılabilmektedir. Yaşam kalitesinin kötüye gitmesinde tedaviye bağlı görülen yan etkilerin önemi büyüktür. Tedavi öncesi ve süresince tedaviden dolayı görülen olumlu etkilerin yanında görülebilecek istenmeyen etkiler hakkında hastaya mutlaka bilgi verilmeli ve hasta bu sürece mental olarak iyi hazırlanmalıdır. Bu nedenle görülebilecek yan etkiler ve tedavileri hakkında yeterli bilgiye sahip olmamız gerekmektedir.

Cinsel Fonksiyonlar

Libido kaybı ve erektil disfonksiyon sık olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda %50-80 oranlarında seksüel aktivite kaybı olduğu görülmektedir (10). Hormonal tedaviye bağlı seksüel yan etkiler geliştiğinde penil enjeksiyonlar ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılabilir (11).

Düşünsel İşlevler ve Depresif Etkiler

Hormonal tedavinin bellek ve düşünsel işlevleri etkilediği bilinmektedir. Altı ay androjen baskılama tedavisinin ardından dikkat ve bellek gibi düşünsel işlevlerde bozulmalar olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12).

Bir diğer çalışmada neoadjuvan tedavinin ilk 3 ayında etkilerin ortaya çıktığı, tedavi sonlandıktan sonra yan etkilerin ortadan kalktığı belirtilmiştir (13).

Düşük testosteron seviyelerinin depresif etkilerin ortaya çıkmasında etkili olduğu, testosteron tedavisiyle depresyon belirtilerinin azaldığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak prostat kanseri tanısı konan hastalarda depresyonun genel olarak görüldüğü de unutulmamalıdır (14).

Yüksek doz östrojen tedavisinin düşünsel yan etkileri azalttığını gösteren alışmalar vardır ancak bu tedavinin kardiyovasküler açıdan büyük risk taşıdığı unutulmamalıdır (15).

Vazomotor Semptomlar, Sıcak Basması

Androjen baskılama tedavisinde en sık görülen yan etkidir. Tedavi başladıktan 3 ay sonra hissedilmeye başlanır ve uzun süre devam eder. Yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi vardır (16).

Sıcak basmasının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sebep olarak hipotalamustaki termoregülasyon merkezinin uygunsuz olarak uyarılması sonucu vazodilatasyon üzerinde durulmaktadır (17).

Östrojen reseptör modülatörleri veya düşük doz östrojen tedavisinin (diethylstilbestrol) sıcak basmalarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak olası kardiyovasküler komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (18).

Serotonin geri alım inhibitörlerinin (venlafaksin, sertralin) de sıcak basmasını önlemede etkili olduğu görülmüştür ancak bu etki östrojen tedavisi kadar etkili değildir (19).

Metastatik Olmayan Kemik Kırıkları

Androjen ve östrojen seviyelerinin düşmesi hızlı kemik yıkımına neden olmaktadır. Androjen ablasyon tedavisinde kemik kırığı relatif riski uzun dönem kullanımında %45'e ulaşmaktadır (20). Özellikle pelvis kırıkları ölümcül olabilmektedir (21). Uzun dönem tedavi öncesi kemik yoğunluk ölçümü önerilmektedir. Tedavinin ilk 1 yılında obezite ve sarkopeninin de görülmesiyle kırık riski artmaktadır (22).

Hastaların yaşam tarzı değişikliği; fiziksel aktivitenin artırılması, sigaranın bırakılması, alkol alımının azaltılması, vücut kitle indeksinin normale getirilmesi açısından cesaretlendirilmesi gerekmektedir. Düşük değerlerin varlığında kalsiyum ve vitamin D desteği yararlı olacaktır.

Bikalutamid monoterapisinin kemik koruyucu bir tedavi olmasına rağmen günümüzde kullanım alanı sınırlıdır (23,24).

Bifosfanatların kemik yoğunluğunu 1 yılda %7 oranında yükselttiği gösterilmiştir. Ancak zoledronik asitin optimum kullanım şekli hakkında görüş birliği yoktur (25,26). Monoklonal antikor olan denosumabın da lomber kemik yoğunluğunu %5,6 oranında arttırdığı gözlemlenmiştir (27).

Metabolik Etkiler ve Anemi

Androjen baskılama tedavisi insülin direncini arttırmakta; dolayısıyla serum insülin seviyesi yükselmektedir. Hastalara ısrarla, koruyucu etkilerinden dolayı egzersiz önerilmektedir. Diyabet hastası olan hastalarda metformin kullanımı etkiliyken diyabet hastalığı olmayanların metformin kullanımı hakkında yeterli araştırma yoktur (28). İnsülin direnciyle yakın ilişkili olan metabolik sendrom açısından da hastalar dikkatli değerlendirilmelidirler.

Prostat kanserli hastalarda hormonal tedavi, hemoglobin değerlerinde >%10 oranında düşme yaparak hastaların %10'unda semptomatik anemi gözlenebilmektedir. Bu durumda yapılan eritropoetin tedavisinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (7).

Androjen baskılama tedavisi verilen hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinde %2,4 artış görülmüştür. Bu hastaların lipid profili incelendiğinde total kolesterolde %9, trigliserid düzeyinde ise %26,5 artış saptanmıştır (29).

Kardiyovasküler Morbidite

Birçok çalışmada hormonal tedavinin 6 ay kullanımı sonrası diyabet, kardiyovasküler hastalık ve miyokard enfarktüsü riskini arttırdığı gösterilmiştir (30). 'The Radiation Therapy Oncology Group' radyasyon terapi onkoloji grubu (RTOG) 92-02 ve 94-08 çalışmaları da kullanım süresinden bağımsız olarak artmış kardiyovasküler hastalık riskinin bulunduğunu, kardiyovasküler mortaliteyi etkilemediğini göstermiştir (31,32). Ancak bilimelidir ki konjestif kalp yetmezliği bulunan veya daha önce miyokard enfarktüsü gelişen hastalarda hormonal tedaviyle mortalitenin arttığı görülmektedir (33).

Kardiyovasküler etkileri yaşam şekli değişikliği yapılarak en aza indirmek dolayısıyla yaşam kalitesini arttırmak önerilmektedir.

Halsizlik

Çoğunlukla yan etki olarak görülmektedir. Düzenli egzersiz halsizliği azaltmak için en önemli tedbirdir (34,35).

Monoterapi Avantaj ve Dezavantajları

Androjen baskılama tedavisiyle karşılaştırıldığında non-steroidal antiandrojen tedavide libido ve cinsel aktivite daha iyi korunmaktadır (36).

Monoterapinin osteoporozu karşı da daha koruyucu olduğunu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada androjen baskılama tedavisinin %5 oranında kemik yoğunluğunu azalttığı, monoterapinin ise etkilemediği gösterilmiştir (23).

Sıcak basması anti-androjenlerle %50'yi geçmektedir, ancak bu oran androjen baskılama tedavisinde %9'da kalmaktadır (37).

Yaşanabilecek hepatotoksositeye ve anti-vitamin K ilaçlarla olan etkileşimlere karşı dikkatli olunmalıdır. En sık kullanılan anti-androjen bikalutamid %70 oranında jinekomasti, %68 oranında göğüslerde ağrı yapabilmektedir (37).

Aralıklı Hormonal Tedavi Avantaj ve Dezavantajları

Birçok çalışmada aralıklı hormonal tedavi verilen hastalarda yan etkiler azalırken yaşam kalitesinde artış izlenmektedir (38).

Spry ve ark. (39) 250 hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi verilmeyen dönemde testosteron seviyesinin yükselmesine bağlı olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin iyileşme eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Yaşam kalitesindeki geri dönüşün 9-12. aylarda maksimum seviyede olduğu görülmüştür.

Depresyonu bulunan hastaların da aralıklı hormonal tedaviden fayda gördükleri bildirilmiştir. Aralıklı ve devamlı tedavi alan 40 erkeğin değerlendirildiği bir çalışmada aralıklı tedavinin

depresyon ve anksiyete üzerinde pozitif yönde etkinlik sağladığı gösterilmiştir (14).

Aralıklı monoterapiyle kombine androjen baskılama tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 ay sonunda aralıklı tedavi alanların %29'unda seksüel aktivite görülürken, devamlı tedavi alan grupta bu oran %9'dur (40).

Jinekomasti ve sıcak basmaları gibi yan etkiler aralıklı hormonal tedavi alan hastalarda daha az görülmüştür (41).

Sağkalımda azalma olmaması, yaşam kalitesinde klinik olarak bozulma olmaması hatta yaşam kalitesinin yükselmesi, bazı yan etkilerin daha az oranlarda görülmesi aralıklı hormonal tedaviyi yaşam kalitesi açısından önemli kılmaktadır (42).

Ancak aralıklı hormonal tedavi ile ilgili tedavi etkinliğinin daha düşük olabileceği olasılığı da henüz tam olarak ortadan kaldırılmış değildir. Dolayısıyla metastaz yükü fazla olan veya hasta uyumu sorunlu olabilecek hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bunun yanı sıra genç ve yaşam kalitesi açısından (özellikle cinsel fonksiyonlara önem veren) örneğin metastaz saptanmayan (M0) bir hastada alternatif olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak; günümüzde prostat kanserinin birçok evresinde androjen baskılama tedavisi yapılmaktadır. Özellikle genç metastatik bir hastanın uzun yıllar hormonal tedavi alması söz konusudur. Tedavinin faydaları yanında getirdiği yan etkiler nedeniyle, hastalığa bağlı yaşam kalitesinde belirgin bozulmalar görülmektedir.

Görülecek yan etkilerle başa çıkabilmek için yaşam değişikliği, bazı özel ilaçlar, hormonal tedavi değişikliği gibi yöntemler bulunmaktadır.

Tedaviye başlamadan önce görülecek yan etkiler ve yaşamsal değişiklikler hakkında hastalar mutlaka bilgilendirilmelidirler. Bu durum tedaviye uyum ve devam etme açısından son derece önem arz etmektedir. İstenmeyen etkilerle mücadele etmek tedavide olduğu gibi yine hekimlerin görevidir. Bu nedenle tedaviden sağlanacak yararlar birlikte hastalığa bağlı yaşam kalitesinin en az seviyede etkilenmesi için hasta ile işbirliği yapılarak son derece dikkatli olunmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Yusuf Şenoğlu, Kamil Çam, Dizayn: Yusuf Şenoğlu, Veri Toplama veya İşleme: Yusuf Şenoğlu, Analiz veya Yorumlama: Yusuf Şenoğlu, Kamil Çam, Literatür Arama: Yusuf Şenoğlu, Kamil Çam, Yazan: Yusuf Şenoğlu, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:23-34.
2. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1165-1174.
3. Labrie F. Medical castration with LHRH agonists: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer. *J Androl* 2004;25:305-313.
4. Klotz L. Hormone therapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):3009-3014.
5. Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al. 303Patients with asymptomatic prostate cancer T.0-4 N.0-2 M.0 not suitable for local definitive

- treatment: Do they need immediate androgen deprivation? *Eur Urol* 2005;4(Suppl 3):78.
6. Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *J Natl Cancer Inst* 2002;20:94:430-437.
 7. Smith MR. Complementary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:559-571.
 8. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001;166:508-515.
 9. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163:1743-1746.
 10. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, et al. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1582-1592.
 11. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546-551.
 12. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002;90:427-432.
 13. Bloomfield DJ, Shilling V, Edginton T, Jenkins V. A longitudinal pilot study to investigate whether hormonal therapy for prostate cancer affects cognition. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14): 4646 (Abstract).
 14. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, et al. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1071-1081.
 15. Beer TM, Bland LB, Garzotto M, et al. Effect of high-dose estrogen on memory in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14):4650 (Abstract).
 16. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Prostate cancer 2015.
 17. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1207-1218.
 18. Steiner MS, Raghoebar S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol* 2003;21:31-36.
 19. Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flashes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:147-154.
 20. Smith MR, Boyce SP, Moynour E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-139.
 21. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:283-288.
 22. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1998-2006.
 23. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171:2272-2276.
 24. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1923-1929.
 25. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012.
 26. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-1042.
 27. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.
 28. Nobes JP, Langley SE, Klopper T, et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2012;109:1495-1502.
 29. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:599-603.
 30. Keating NL, O'Malley JO, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of Veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46.
 31. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54:816-823.
 32. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:107-118.
 33. Nguyen PL, Chen MH, Beckman JA, et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1411-1416.
 34. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:340-347.
 35. Culos-Reed SN, Robinson JW, Lau H, et al. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer* 2010;18:591-599.
 36. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. *Eur Urol* 1999;36 (Suppl 2):20-26.
 37. Wirth MP, See WA, McLeod DG, et al. 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;172:1865-1870.
 38. Goldenberg SL, Gleave ME, Bruchovsky N. Mechanisms of androgen-independent tumor growth. *Can J Urol* 1997;4(2 Supp 1):65-67.
 39. Spry NA, Kristjanson L, Hooton B, et al. Adverse effects to quality of life arising from treatment can recover with intermittent androgen suppression in men with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2006;42:1083-1092.
 40. Da Silva FC, Gonçalves F, Santos A et al. Phase III study intermittent monotherapy versus continuous combined androgen deprivation: an international cooperative study. Program and Abstracts of the AUA:Annual Meeting; 2005:21-26 (Abstract).
 41. 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;55:1269-1277.
 42. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Gonçalves F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol* 2014;66:232-239.