

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Die Behandlung des lokal
fortgeschrittenen Prostatakarzinoms**

Albrecht W, Loidl W, Rauchenwald M

Schratter-Sehn A, Sedlmayer F

Zechner O, Zielinski C

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2010; 17 (Sonderheft

2) (Ausgabe für Österreich), 54-58

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

W. Albrecht, W. Loidl, M. Rauchenwald, A. Schratte-Sehn, F. Sedlmayer, O. Zechner, C. Zielinski

■ Einleitung

Obwohl als Resultat der Früherkennungsprogramme eine Stadienmigration des Prostatakarzinoms (PCa) deutlich in Richtung lokal begrenzter Tumoren zu erkennen ist, stellt die Gruppe der lokal fortgeschrittenen Tumoren noch immer einen substanziellen Anteil der virginell diagnostizierten Erkrankungen dar (10,5 % in der US National Cancer Data Base, bis > 30 % in Österreich).

Zweifellos muss dieses Klientel der Subgruppe der Hochrisikotumoren [1, EBM 2a] zugerechnet und sollte auch innerhalb dieser Entität diskutiert werden. Diese Risikoklassifikation umfasst auch Patienten mit präoperativen PSA-Werten von > 20 ng/ml sowie schlecht differenzierten Tumoren mit Gleason-Score 8–10. Das lokal fortgeschrittene PCa ist ein heterogener Tumor und der Übergang in das systemische Stadium ist fließend. Die Rate positiver Lymphknoten liegt zwischen 8,9 und 33 % [2, EBM 2a]. Die Schwierigkeiten in der präoperativen Risikostratifikation zeigen sich nicht zuletzt in der Tatsache der Proklamation einer Vielzahl von Stratifikationsmodellen in der Literatur, andererseits spiegelt sich die Heterogenität der Erkrankung in den unterschiedlichen klinischen Ergebnissen unter Berücksichtigung der einzelnen Risikofaktoren wider.

Da die prätherapeutische Dokumentation der Organüberschreitung bislang mit erheblichen Unsicherheitsfaktoren behaftet und dieses Faktum definitiv eigentlich nur am operativ entfernten Organ festzustellen ist, was wiederum keineswegs für anderweitige Therapieoptionen zutrifft, erhebt sich die Frage, ob eine Trennung des Parameters der lokalen Tumorausdehnung von den übrigen Klassifikationsparametern (Gleason-Score, prätherapeutischer PSA-Wert)

der so genannten Hochrisikotumoren hinsichtlich therapeutischer Strategien überhaupt sinnvoll ist.

Nomogramme (z. B. Kattan, Partin; siehe Kapitel Nomogramme) können in der präoperativen Risikostratifikation hilfreich sein, sollten jedoch für jedes Zentrum individuell validiert werden.

■ Therapeutische Optionen

In der westlichen Zivilisationsgesellschaft gibt es beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der therapeutischen Strategie dieser Subgruppe: Während in den USA mit 54 % die Radiotherapie (RT) bevorzugt wird, spielt die radikale Prostatektomie (RPE) mit 6–19 % (jüngere Patienten) eine vergleichsweise untergeordnete Rolle [3, EBM 2a]. Erwähnenswert ist die Tatsache, dass in den Staaten 40 % dieser Patienten lediglich in einem Observationsprozedere („Watchful Waiting“) geführt werden, während dieser Vorgangsweise bei Patienten mit Hochrisikotumoren in unserem Lande kaum Bedeutung beigemessen wird.

Primäre Strahlentherapie

Die interstitielle Brachytherapie mittels Permanent-Seeds ist bei diesen Tumoren nicht etabliert. Ebenso hat eine alleinige externe Strahlentherapie als Monotherapie bei dieser speziellen Klientel keine zufrieden stellenden Ergebnisse erbracht.

Die besten Resultate werden nach einer definitiven externen Bestrahlung (\pm interstitiellem HDR-Boost) mit begleitender Androgenblockade berichtet, wobei für die Hochrisikokarzinome ein Vorteil im Gesamtüberleben durch eine Aufrechterhaltung der Androgenblockade mit einem LHRH-Analogon für die Dauer von 3 Jahren gezeigt werden konnte [4, 5, EBM 1a]. Dieser Überlebensvorteil zeigte sich aber signifi-

kant in einer Studie, in der gegen eine kürzere antihormonelle Therapiedauer geprüft wurde, nur bei Score-8–10-Tumoren [6, EBM 1b].

Die Wertigkeit einer zusätzlichen neoadjuvanten Hormontherapie (HT) (ergänzend zur Langzeit-HT) wird bei High-risk-Tumoren kontrovers diskutiert. Bislang wurden diese Behandlungsoptionen nur in einer Studie effektiv gegeneinander geprüft [7–9, EBM 1b]. Nach einer bislang 4-jährigen Nachbeobachtung konnte kein eindeutiger Vorteil für die zusätzliche neoadjuvante HT demonstriert werden.

Gleichwohl ist die durch neoadjuvante HT erzielbare Volumenreduktion hinsichtlich der Reduktion von Bestrahlungsvolumina und damit der möglichen Morbidität der Radiotherapie von großem Potential.

Beim lokal fortgeschrittenen PCa werden üblicherweise Dosen zwischen 70 und 80 Gy, abhängig von der Risikogruppe in 35–40 Fraktionen und Einzeldosen von 1,8–2 Gy verabreicht. Mittlerweile gilt es als erwiesen, dass auch bei lokalen Intermediate- und High-risk-Tumoren Dosisescalationen > 74–76 Gy zu verbesserten Tumorkontrollen, gemessen an der PSA-Progression, führen [10–13, EBM 1b]. Zur Erreichung der Dosisescalation wird der HDR-Brachytherapie zunehmend Beachtung geschenkt [14, EBM 1b]. Daneben werden weitere Dosisescalationen durch höhere Einzeldosierungen und/oder erhöhte Gesamtdosen prospektiv geprüft.

Offene Fragen, die derzeit in prospektiven Studien geprüft werden bzw. wo ein längerer Follow-up erforderlich ist, betreffen u. a.:

- Wert einer zusätzlichen neoadjuvanten HT zur Langzeitblockade (RTOG 9413),

- Einfluss einer pelvinen Lymphknotenbestrahlung (RTOG 9413),
- Alternative Langzeit-HT durch antiandrogene Monotherapie (kanadischer Bicalutamid-Trial beim intermediären Risiko),
- Dauer der adjuvanten Therapie (EORTC 22691): 6 vs. 36 Monate,
- Wert einer längeren neoadjuvanten HT: 2 vs. 7 Monate (RTOG 9910),
- alle Fragen der Wertigkeit einer zusätzlichen Dosisescalation der Strahlentherapie.

Zusammenfassung Hormonradiotherapie

- Kurzzeit-neoadjuvante + konkomitante HT führen beim lokal fortgeschrittenen PCa zu einer Verbesserung der meisten Survival-Endpunkte, aber OS nur bei Gleason-Score 2–6 verbessert (RTOG 8610) [15, EBM 1b].
- Von einer zusätzlichen adjuvanten HT (2–3 a) wird das OS signifikant nur bei Gleason-Score 8–10 verbessert (RTOG 9202) [6, EBM 1b].
- Gleason-Score-7-Tumoren: T3 profitieren ebenfalls von einer Langzeit-HT (RTOG-Metaanalyse) [16, EBM 1a].
- Dosisescalationen > 74–76 Gy mittels Tele- und/oder HDR-Brachytherapie führen zu verbesserten lokalen Tumorkontrollen [10–14, EBM 1b].

Radikale Prostatektomie (RPE)

In den Leitlinien der EAU [17, EBM 1a] wird diese Therapievariante als Option bei dieser speziellen Klientel angeführt. Besondere Bedeutung kommt diesbezüglich der Patientenselektion und der operativen Strategie zu:

- (1) Keine relevante Komorbidität und eine voraussichtliche Lebenserwartung > 10 Jahre.
- (2) Keine endoskopisch verifizierte Ingressio in die Blase bzw. nachweisbare Fixation an der Beckenwand.
- (3) Keine Fernmetastasen.

Operative Strategie: Weite, lokale Exzision des Organs, gegebenenfalls inklusive der Resektion eines oder beider neurovaskulärer Bündel, was im Einzelfall und intraoperativ entschieden werden muss, und großzügige Resektion des Blasenhalsses; extendierte Lymphadenektomie.

Adjuvante Therapie: Ähnlich wie bei der Strahlentherapie beruht der angestrebte Erfolg auch auf der Anwendung

einer multimodalen Therapieform. Die adjuvante Radiotherapie ist insbesondere bei Resektionsrand bildenden Tumoren erfolgreich. In einer Applikationsdosis von 60–64 Gy reduziert diese Zusatzbehandlung signifikant das Risiko der Metastasierung und verlängert das Überleben [18, EBM 1b]. Man muss sich allerdings einer gesteigerten Nebenwirkungsrate insbesondere hinsichtlich postoperativer Inkontinenz bewusst sein.

Die Rolle einer adjuvanten Hormonablation ist derzeit noch nicht evidenzbasiert, wäre allerdings wert, einer fundierten Untersuchung unterzogen zu werden. Allerdings wird diese Zusatzbehandlung meistens bei Patienten mit positiven Lymphknoten bzw. im Rahmen eines Salvage-Settings bei steigendem PSA nach RPE angewandt.

Androgenblockade

Obwohl definitiv keine kurative Option, kann diese Form der systemischen Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa, die einer Operation oder Strahlentherapie aus verschiedenen Gründen nicht zugeführt werden können bzw. eine solche explizit ablehnen, angeboten werden.

Kontinuierliche Hormontherapie

Die effektivste Form der Hormonablation ist die Orchiektomie, gegen die alle anderen medikamentösen Therapieformen verglichen werden müssen. Die orale Gabe von Östrogenen spielt wegen der kardialen Nebenwirkungen in der Praxis keine Rolle mehr, obwohl sie wie die LHRH-Agonisten der Orchiektomie vergleichbare Daten geliefert haben [19, EBM 1a]. Die in Anwendung befindlichen LHRH-Agonisten zeigen gleiche klinische Wirksamkeit [19, EBM 1a]. Eine simultane Antiandrogengabe für 2 Wochen zur Verhinderung des Flare-Phänomens ist notwendig [20, EBM 1b]. Die LHRH-Antagonisten sind eine neue Substanzgruppe, die eine der Orchiektomie vergleichbar kurze Zeit zur Androgen-Ablation gezeigt haben, eine simultane Antiandrogengabe ist nicht notwendig [21, EBM 1b].

Eine maximale Androgenblockade brachte einen nichtsignifikanten Vorteil gegenüber einer LHRH-Monotherapie mit höherer Nebenwirkungsrate und höheren Kosten [22, EBM 1a]. Die Kombi-

nation von Finasterid mit nichtsteroidalen Antiandrogenen (minimale Androgenblockade) konnte die Zeit zur Hormonunabhängigkeit auf > 4 Jahre verlängern [23, EBM 2b].

Kontinuierliche Testosteron-Ablation führt einerseits zur Entwicklung hormonunabhängiger PCa-Zellen, andererseits zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Libido- und Potenzverlust, Hitzewallungen, Osteoporose, Muskelschwund, Antriebslosigkeit und Depression. Eine erhöhte Rate an neu diagnostiziertem Diabetes und koronarer Herzkrankheit [24, EBM 2a] und eine verkürzte Zeit zu tödlichen Herzinfarkten [25, EBM 1a] sind therapieassoziierte Nebenwirkungen. Frakturen sind signifikant häufiger [26, 27, EBM 1a].

Kandidaten für eine sofortige Hormonablation sind Patienten mit einem Basis-PSA > 50 ng/ml und/oder einer PSA-Verdoppelungszeit (PSA-DT) < 12 Monate. Über 70 Jahre alte Männer mit einem Basis-PSA < 50 ng/ml sind Kandidaten für einen verzögerten Therapiebeginn beim klinischen Progress. Lokales Tumorstadium und Differenzierungsgrad hatten keinen zusätzlichen Einfluss auf das Überleben [28, EBM 1b].

Intermittierende Androgenblockade (IAS)

Gepoolte Daten von 11 Phase-II-Studien mit insgesamt 1653 Patienten zeigten keinen Unterschied zugunsten längerer oder kürzerer Initialtherapie. LHRH-Analoga waren oralen Antiandrogenen überlegen. 30 % der M0-Patienten hatten eine > 2 Jahre dauernde Therapiepause im ersten Zyklus [29, EBM 2a]. Möglicherweise bietet die IAS gleiche Überlebenszeiten wie die kontinuierliche Androgenblockade. Ein Vorteil der IAS hinsichtlich der Verhinderung von Langzeitfolgen des Androgenentzugs und einer Verzögerung der Entwicklung hormonunabhängiger PCa ist nicht gesichert, die Verbesserung der Lebensqualität und der sexuellen Funktion ist gering [30, EBM 2b]. Die Anwendung der intermittierenden Therapie kann aufgrund der Heterogenität der Studienprotokolle und dem Fehlen von Phase-III-Studien mit reifen Daten nicht generell empfohlen werden.

Antiandrogen-Monotherapie

Zur oralen Therapie der Blockade der Testosteronrezeptoren in der Prostata

stehen 2 Gruppen von Antiandrogenen zur Verfügung: das steroidale Cyproteronacetat und die nichtsteroidalen Flutamid und Bicalutamid.

In 2 Vergleichsstudien mit unterschiedlichen Dosierungen zeigten sich für Cyproteronacetat ähnliche Überlebens- und Progressionsdaten im Vergleich zu LHRH-Analoga [31, 32, EBM 2b]. Die Einmalgabe ist möglich, „Hot flushes“ wurden weitgehend unterdrückt; bis zu 40 % kardiovaskuläre Nebenwirkungen traten auf.

Für die Therapie mit Flutamid zeigt eine Studie bei Patienten im Stadium M0/M1 ähnliche Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur maximalen Androgenblockade [33, EBM 2b]. Bei etwa 20 % der Patienten traten nebenwirkungsbedingte Diarrhoen und Leberparameter-Veränderungen auf. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit muss die Einnahme 3x täglich erfolgen.

Im Vergleich von Bicalutamid mit Orchiektomie an M0-Patienten war die Zeit zu Progress und Gesamtüberleben in beiden Gruppen vergleichbar [34, EBM 1b]. Das „Early Prostate Cancer-Program“ mit Bicalutamid zeigte bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ohne Metastasen und als adjuvante Therapie bei Radiatio einen signifikanten Überlebensvorteil. Sexuelle Frequenz und Funktion nahmen unter Therapie mit Bicalutamid ab. In 86 % traten Gynäkomastie und/oder Brustschmerzen auf, daher wird eine prophylaktische Mamma-Radiatio empfohlen [35, EBM 1b].

■ (Neo-) Adjuvante Therapieoptionen

Postoperative Strahlentherapie

Grundsätzlich muss zwischen einer adjuvanten postoperativen Anwendung sowie einer Salvage-Radiotherapie eines PSA-Persisters bzw. eines okkulten PSA-Progresses differenziert werden.

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des Einsatzes einer zusätzlichen Strahlentherapie nach RPE ist in mehreren Studien randomisiert prospektiv untersucht worden (SWOG 8974 [18, EBM 1b], deutsche ARO96-02/AUO AP 09/95 Studie [36, EBM 1b] EORTC

22911 [37, EBM 1b]). In allen diesen Studien konnte eine signifikante Verlängerung des PSA-rezidivfreien Überlebens bei sofortigem adjuvanten Einsatz gegenüber einer Salvage-RT bei PSA-Progression gezeigt werden. In einem rezenten Update der SWOG-Studie wurde darüber hinaus erstmals gezeigt, dass der sofortige adjuvante Einsatz der RT bei T3-Tumoren das metastasenfremie Überleben signifikant verlängert [18, EBM 1b].

Allerdings ist zunächst mit einem leichten Anstieg der kumulativen Morbidität zu rechnen, die sich jedoch nach 2 Jahren wieder normalisiert [38, EBM 1b].

Die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer pelvinen Nachbestrahlung nach RPE bei positivem Lymphknotenstatus (zusätzlich zur adjuvanten HT) wird kontrovers diskutiert. In einer rezenten retrospektiven Analyse konnte ein signifikant positiver Effekt einer adjuvanten Beckenbestrahlung auf PSA-rezidivfreies und krankheitsfreies Überleben vor allem bei inzipienter Lymphknotenmetastasierung gezeigt werden [39, EBM 2b]. Dies deckt sich mit den Beobachtungen der RTOG 9413, wo zusätzlich pelvin bestrahlte Patienten die längsten progressionsfreien Überlebensraten aufwiesen [7, 8, EBM 1b].

Patienten mit postoperativ persistierenden PSA-Werten haben insbesondere im Fall von Nadir-Werten > 0,4 ng/ml und ausgewiesener R0-Resektion eine extrem hohe Wahrscheinlichkeit einer bereits systemischen Erkrankung, sodass die Sinnhaftigkeit und die Erfolgsaussichten einer Salvage-RT individuell beurteilt werden müssen.

Im Fall eines okkulten PSA-Rezidivs stellt die externe Radiotherapie eine äußerst Erfolg versprechende Maßnahme dar, sofern auf ein okkultes Lokalrezidiv geschlossen werden kann. Als diesbezügliche Hinweise gelten das > 2-jährige Zeitintervall zwischen Operation und PSA-Relapse sowie eine PSA-DT von > 10 Monaten. Die dabei applizierte Dosis sollte 64–66 Gy betragen.

Hormonablation/-modulation

Die Androgenblockade im adjuvanten Setting kann sowohl mittels chirurgischer oder medikamentöser Kastration oder mit nichtsteroidalen Antiandrogenen als Monotherapie durchgeführt werden.

Eine neoadjuvante Therapie vor RPE ist entsprechend der vorliegenden Datenlage nicht indiziert.

Die adjuvante Medikation von Antiandrogenen nach RPE (Bicalutamid, Flutamid) stellt einen Vorteil bzgl. des progressionsfreien Überlebens dar (EPC-Studie) [40, EBM 1b]. Derzeit liegen keine randomisierten Studien über den adjuvanten Einsatz von LHRH-Analoga nach RPE vor, wohl aber beachtenswerte Ergebnisse [41, EBM 1b; 42, EBM 1a] im Sinne Erfolg versprechender Perspektiven.

Auf die Sinnhaftigkeit und die Erfolgsaussichten einer adjuvanten Androgenblockade im Rahmen einer kurativen externen Strahlentherapie wurde oben bereits hingewiesen.

Chemotherapie

Als Medikamente kommen bei diesem Krankheitsbild Mitoxantron, Estramustin-Phosphat und Docetaxel zur Anwendung. Weder im neoadjuvanten noch im adjuvanten Setting liegen zurzeit Ergebnisse von Phase-III-Studien vor, sodass eine leitliniengerechte Empfehlung derzeit nicht abgegeben werden kann.

■ Konsensus

1. Das lokal fortgeschrittene PCa (T3–4) sollte gemeinsam mit Tumoren mit dem histologischen Differenzierungsgrad Gleason-Score 8–10 sowie Patienten mit einem prätherapeutischen PSA-Wert von > 20 ng/ml der Gruppe der Hochrisikopatienten zugerechnet und demzufolge nach den gleichen Richtlinien behandelt werden.
2. Die RPE ist eine leitliniengerechte Therapieoption, es sollte jedoch besonderes Augenmerk auf Patientenselektion und operative Strategie gelegt werden: Absenz von Fernmetastasen und fehlende Komorbidität sowie ausreichende Lebenserwartung sind obligat; weite, lokale Exzision des Organs (Nerve-sparing im Einzelfall zu entscheiden!), Resektion des Blasenhalses und extendierte Lymphadenektomie sind anzuraten. Für eine neoadjuvante Anwendung der HT vor RPE besteht derzeit keine Indikation. Der Vorteil einer adjuvanten Antiandrogen-Monotherapie ist für das progressionsfreie Überleben gesichert. Der EBM-gerechte Nach-

weis der adjuvanten zeitlich limitierten Androgenblockade durch ein LHRH-Analogon steht zurzeit noch aus.

- Die kurative Option einer Strahlentherapie sollte in Form einer externen dreidimensionalen konformalen Radiotherapie (3D-CRT) oder in Form einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit neoadjuvanter und im Falle eines High-risk-Tumors auch adjuvanter Androgenblockade > 2–3 Jahre wahrgenommen werden. Die Strahlendosis sollte > 74 Gy betragen, es gibt vermehrt Hinweise für einen zusätzlichen Benefit durch weitere Dosisescalationen.
- Es gibt starke Hinweise für einen Überlebensvorteil durch eine sofortige adjuvante Bestrahlung mit 64–66 Gy bei primär operierten T3-Tumoren. Bei operierten lymphknotenpositiven Patienten ist die pelvine Nachbestrahlung eine Option.
- Der primäre Einsatz der HT im Falle der Nichtanwendbarkeit bzw. Ablehnung kurativer Optionen (RPE, Strahlentherapie) ist bei symptomatischen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor und/oder PSA > 50 ng/ml indiziert. Die HT verlängert die Zeit zur Progression, verhindert potenziell katastrophale Komplikationen und bietet eine effektive Palliation, der Überlebensvorteil ist marginal. Alle Formen der Kastration als Monotherapie haben vergleichbare therapeutische Effektivität. Nichtsteroidale Antandrogene sind eine wirkungsvolle Alternative zur Kastration. Die maximale Androgenblockade hat einen kleinen Vorteil gegenüber der Monotherapie, verbunden mit einer höheren Nebenwirkungsrate, einer verminderten Lebensqualität und hohen Kosten.
- Watchful Waiting für asymptomatische Patienten > 70 Jahre mit einem PSA < 50 ng/ml und einer PSA-DT > 12 Monate bzw. einer Lebenserwartung < 10 Jahre.
- Intermittierende und minimale Androgenblockade sind aufgrund noch nicht abgeschlossener Phase-III-Studien für diese Patientengruppe als experimentell einzustufen.
- Für den Einsatz von Chemotherapeutika (Mitoxantron, Estramustin-Phosphat, Docetaxel) bei diesem Krankengut liegen zurzeit weder im neo-, noch im adjuvanten Setting leitliniengerechte Daten vor.

Literatur:

- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Loughlin KR, Richie JP, Wein A. Calculated prostate cancer volume greater than 4.0 cm³ identifies patients with localized prostate cancer who have a poor prognosis following radical prostatectomy or external-beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3094–100 (EBM 2a).
- Palisaar RJ, Noldus J. The role of surgery in locally advanced prostate cancer. *Urologe A* 2008; 47: 1417–23 (EBM 2a).
- Meltzer D, Eggleston B, Abdalla I. Patterns of prostate cancer treatment by clinical stage and age. *Am J Public Health* 2001; 91: 126–8 (EBM 2a).
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gill T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295–300 (EBM 1a).
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krusch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. 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 (EBM 1a).
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–8. Erratum in: *J Clin Oncol* 2004; 22: 386 (EBM 1b).
- Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR Jr. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94–13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646–55 (EBM 1b).
- Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904–11 (EBM 1b).
- Roach M 3rd. Dose escalated external beam radiotherapy versus neoadjuvant androgen deprivation therapy and conventional dose external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: do we need both? *Strahlenther Onkol* 2007; 183 Spec No 2: 26–8 (EBM 1b).
- Botke D, Wiegel T. Percutaneous radiotherapy for low-risk prostate cancer: options for 2007. *World J Urol* 2007; 25: 53–7 (EBM 1b).
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 67–74 (EBM 1b).
- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25–33 (EBM 1b).
- Zelevsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, Park J, Shipley A. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1028–33 (EBM 1b).
- Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007; 84: 114–20 (EBM 1b).
- Shipley WU, Lu JD, Pilepich MV, Heydon K, Roach M, Wolkov HB, Sause WT, Rubin P, Lawton CA, Machtay M. 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: 1302–10 (EBM 1b).
- Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D, Lawton C, Shipley W, Cox J. 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: 617–27 (EBM 1a).
- Heidenreich A, Bolla M, Joniau J, van der Quast TH, Matveev V, Mason MD, Mottet N, Schmid HP, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. *EAU Guidelines* 2009 (EBM 1a).
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Conby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–62 (EBM 1b).
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566–77 (EBM 1a).
- Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58 (Suppl 1): 5–9 (EBM 1b).
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of Degarelix: a 12 month, comparative, randomized, open label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2009; 102: 1531–8 (EBM 1b).
- Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: D001526 (EBM 1a).
- Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003; 62: 99–104 (EBM 2b).
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448–56 (EBM 2a).
- D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, Joseph D, Tai KH, Malone S, Ludgate C, Steigler A, Kantoff PW. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarction. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2420–5 (EBM 1a).
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–64 (EBM 1a).
- Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int* 2007; 100: 749–54 (EBM 1a).
- Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönnagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; the EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0–4 N0–2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941–9 (EBM 1b).
- Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, Oliver T. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007; 99: 1056–65 (EBM 2a).
- Oefelein MG. Health related quality of life using serum testosterone as the trigger to re-dose long acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonists in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 251–5 (EBM 2b).
- Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990; 18 (Suppl 3): 26–7 (EBM 2b).
- Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29: 47–54 (EBM 2b).
- Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. *SIU 23rd Congress* 1994: 354A (EBM 2b).
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K,

Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000; 164: 1579–82 (EBM 1b).

35. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247–54 (EBM 1b).

36. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Souchon R, Stöckle M, Rube C, Weissbach L, Althaus P, Rebmann U, Kälble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUD AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–30 (EBM 1b).

37. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4178–86 (EBM 1b).

38. Moinpour CM, Hayden KA, Unger JM, Thompson IM Jr, Redman MW, Canby-Hagino ED, Higgins BA, Sullivan JW, Lemmon D, Breslin S, Crawford ED. Health related quality of life results in pathologic stage C prostate cancer from a southwest oncology group trial comparing radical prostatectomy alone with radical prostatectomy plus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 112–20 (EBM 1b).

39. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, Gallina A, Bianchi M, Fantini GV, Bolognesi A, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009; 55: 1003–11 (EBM 2b).

40. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. 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 programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172: 1865–70 (EBM 1b).

41. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di Sant'Agnese PA, Trump D; Eastern Cooperative

Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472–9 (EBM 1b).

42. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 2208–15 (EBM 1a).

Korrespondenzadresse:

*Prim. Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht
Urologische Abteilung
LK Weinviertel Mistelbach
A-2130 Mistelbach
Liechtensteinstraße 67*

E-Mail:

walter.albrecht@mistelbach.lknoe.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)