

Die Therapie eines Rezidivs beim Prostatakarzinom unter Berücksichtigung von PSMA-Diagnostik und PSMA-Therapie sowie lokaler, metastasengerichteter Therapien

Nach einer Operation kommt es in vielen Fällen zu einem biochemischem Rezidiv, also einem Anstieg des PSA-Wertes. Dies ist neben anderen Faktoren vor allem abhängig vom Gleason Score. So stellte Epstein folgende Wahrscheinlichkeiten fest, kein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren zu bekommen: 96 % bei Gleason Score 6, 88 % bei Gleason Score 7a, 63 % bei Gleason Score 7b, 48 % bei Gleason Score 8 und 26 % bei Gleason Scores 9-10 (Epstein 2016).

Die S3-Leitlinie zum Prostatakrebs sieht dann die Bestrahlung der Prostataloge vor, sofern der PSA-Wert unter 0,5 ng/ml liegt (Leitlinienprogramm 2018, Punkt 6.10). Bei einem erneuten Anstieg soll der Patient mit Hormontherapie und bei Eintritt der Kastrations-Resistenz mit weiteren Medikamenten behandelt werden. Dies ist vereinfacht dargestellt die Empfehlung der S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom.

Ärzte halten sich auch aus Haftungsgründen an diese Leitlinie. Bei anderen Therapien erwarten Sie Probleme bei der Kostenübernahme durch die Krankenkasse oder sie können diese Therapie nicht selbst durchführen bzw. die Ärzte, mit denen sie in der Regel kooperieren. Viele Ärzte würden auf die Frage, welche Therapie sie für sich selbst oder einen nahen Familienangehörigen wählen würden, anders entscheiden. Der Patient möchte dagegen die bestmögliche Behandlung haben. Wenn die vom Arzt angebotene Therapie keine Heilung verspricht, sind viele Patienten bereit, neue Wege zu verfolgen. Der hier dargestellte Therapiealgorithmus ist für Patienten zusammengestellt worden, der sich aktuell in einer Rezidivsituation befinden und nicht viele Jahre abwarten können, bis neue Therapien in allen Richtungen überprüft wurden. Erst danach könnten diese Therapien in die Leitlinie aufgenommen werden.

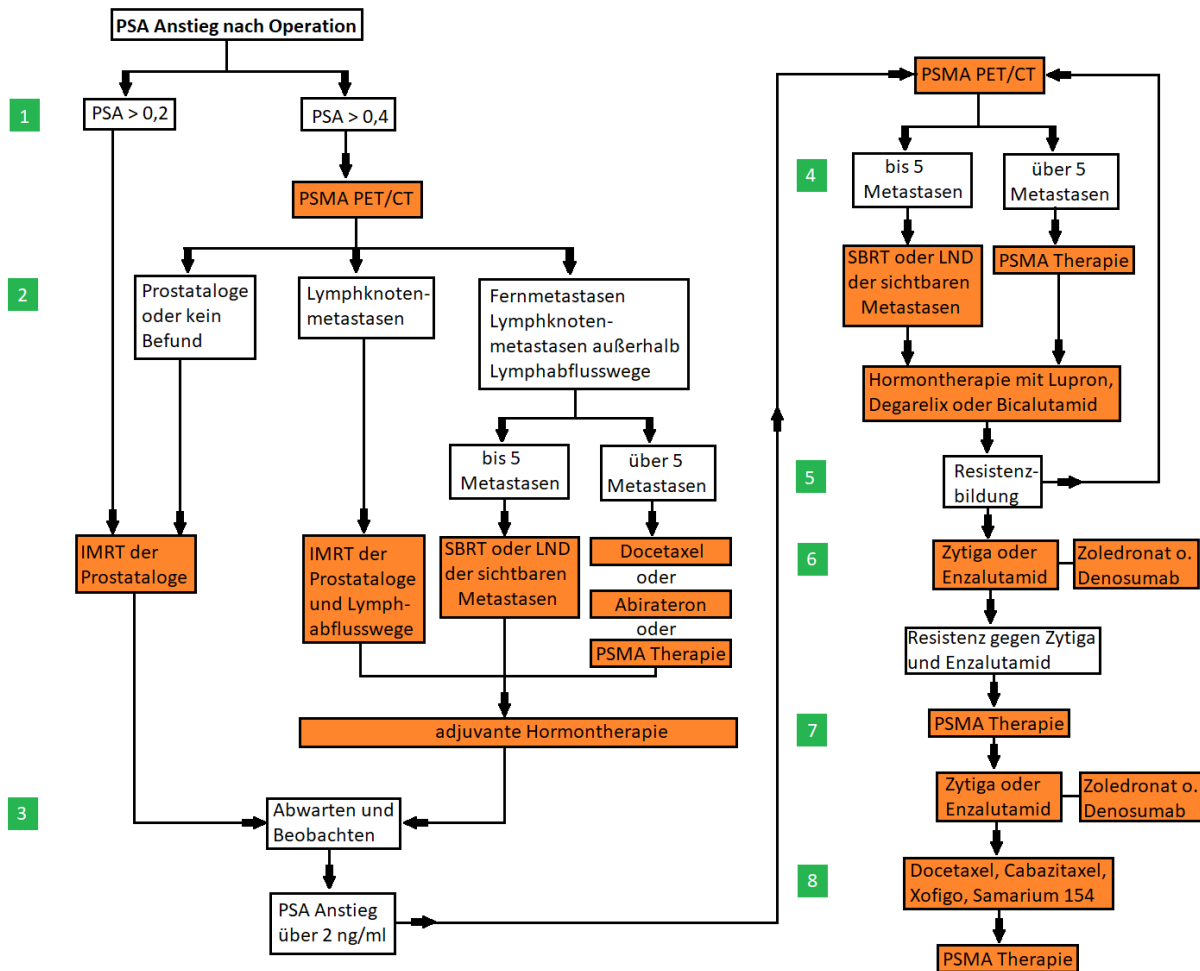
Es wird hier der Therapiealgorithmus der Leitlinie für eine Rezidiv-Situation mit neuen Therapien erweitert. Diese Therapien werden auch in der Empfehlung der australischen radiologischen Vereinigung dargestellt (Lieng 2018). In Australien ist ein PSMA-PET/CT preiswert durchzuführen und wird von vielen Kliniken angeboten. Daher wird in dieser australischen Empfehlung davon ausgegangen, dass in vielen Fällen eine Therapieentscheidung auf der Basis eines PSMA-PET/CTs erfolgt.

Die dargestellten Therapien werden bisher nur von wenigen Universitätskliniken und anderen Kliniken in Deutschland durchgeführt. Ein Patient kann sich damit in der Regel nicht im nächstliegenden Krankenhaus behandeln lassen.

Der Therapiealgorithmus der Leitlinie wird hier erweitert auf der einen Seite mit der PSMA-Diagnostik, also einem PSMA-PET/CT, und der PSMA-Therapie mit den Radionukliden Lutetium-177 und Actinium-225 bzw. deren Kombination. Darüber hinaus wird die lokale Therapie der mit einem PSMA-PET/CT sichtbaren Metastasen berücksichtigt. Für die Wirksamkeit dieser Therapie gibt es noch keine Evidenz auf der Basis großer Studien. Die Patienten möchten aber in aller Regel keine Metastasen im Körper haben und wollen daher meist eine metastasengerichtete Therapie durchführen lassen.

Therapiealgorithmus in der Rezidivsituation

Mit PSMA PET/CT Diagnostik und früher PSMA Therapie, sowie wirksamer, metastastengerichteter, lokaler Therapien.



Im Folgenden werden die einzelnen Therapieschritte im oben dargestellten Therapiealgorithmus entsprechend dem Krankheitsverlauf erläutert. Die dabei verwendete Nummerierung korrespondiert mit den grünen Zahlen in der Graphik. Die im Text angegebenen Quellen zeigen, dass diese Verfahren von renommierten Medizinern bereits in der klinischen Praxis angewendet werden.

(1) Beim Auftreten eines biochemischen Rezidivs stellt sich zuerst die Frage, ab welchem PSA-Wert soll man die Salvage-Bestrahlung durchführen und welche Bereiche sollen behandelt werden? Ab einem PSA-Wert von 0,2 ng/ml spricht man von einem biochemischen Rezidiv und oft wird dann mit der Bestrahlung begonnen. Die Leitlinie empfiehlt, unter einem PSA-Wert von 0,5 ng/ml mit der Bestrahlung zu beginnen. Es gibt auch Studien, die bereits ab 0,1 ng/ml die Bestrahlung empfehlen (Budäus 2017, Tendulkar 2017). Dagegen haben Amling und Toussi festgestellt, dass sich der PSA-Wert unter 0,4 ng/ml ohne Behandlung in vielen Fällen stabilisiert (Amling 2001)(Toussi 2015)(Oberhofer 2016)(Stephenson 2006). Statistisch haben die Studien von Budäus und Tendulkar eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit ermittelt, dass der PSA-Wert nach der Bestrahlung nicht wieder ansteigt, wenn man damit bei einem sehr niedrigen PSA-Wert beginnt. Andererseits kann man annehmen, dass dieses statistische Ergebnis dadurch zustande kam, dass diese frühe Bestrahlung bei vielen Patienten eine Übertherapie dargestellt hat (Lieng 2018).

Abzuwarten, bis der PSA-Wert über 0,4 ng/ml steigt, hat den Vorteil, dass man mit einem PSMA-PET/CT prüfen kann, wo die Tumorherde liegen, wie viele es sind und ob diese mit einer Bestrahlung überhaupt wirksam behandelt werden können. Bei einem PSA-Wert von 0,4 bis 0,5 ng/ml

erkennt man meist nur einen Teil der vorhandenen Tumorherde (Perera 2016)(Eiber 2015) aber dies reicht oft für eine Therapieentscheidung aus.

(2) Wird nun ein PSMA-PET/CT durchgeführt, so kann es sein, dass damit keine Tumorherde erkennbar sind. In diesem Fall hat sich die alleinige Bestrahlung der Prostataloge als wirksam erwiesen (Emmett 2017). Oft erweist sich jedoch das PSMA-PET/CT als wichtiges diagnostisches Instrument im PSA-Bereich von 0,2 bis 0,5 ng/ml und zeigt vorhandene Tumorherde (Rauscher 2018). Werden dagegen Lymphknotenmetastasen im Becken sichtbar, so kann man die Lymphabflusswege mit einer IMRT-Bestrahlung behandeln und ggfs. eine Dosiserhöhung auf die sichtbaren befallenen Lymphknoten durchführen (Oertel 2018, Henkenberens 2017). Alternativ ist auch eine operative Entfernung der befallenen und weiterer Lymphknoten im Beckenbereich (Lymphadenektomie) möglich (Ploussard 2018). Beide Verfahren haben den Vorteil, dass auch kleinere Tumorherde, die noch nicht im PSMA-PET/CT sichtbar sind, vorsorglich behandelt werden. Dagegen ist es mit einer SBRT-Bestrahlung möglich, nur die sichtbaren Metastasen gezielt zu bestrahlen. Dabei werden jedoch die Lymphabflusswege nicht vorsorglich bestrahlt. Technisch wäre dies aber möglich und wurde in der Studie von Alayed durchgeführt (Alayed 2018). Dagegen hat die SBRT-Bestrahlung in aller Regel keine Nebenwirkungen und ist in wenigen Tagen abgeschlossen, während die IMRT-Bestrahlung mit täglichen Sitzungen über sechs Wochen durchgeführt wird.

Sind mit dem PSMA-PET/CT Fernmetastasen zu erkennen, d. h. Knochenmetastasen oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der Lymphabflusswege im Beckenbereich, die mit dem üblicherweise angewendeten Bestrahlungs-Template nicht bestrahlt werden (De Bruycker 2018), so kann die Entscheidung über die weitere Therapie von der Anzahl der sichtbaren Metastasen abhängig gemacht werden. Bis fünf Metastasen können als Oligometastasen gelten, d. h. als wenige Metastasen. Mehr als fünf Metastasen werden allgemein als Polymetastasierung angesehen. Oft wird die Grenze bei drei Metastasen gezogen, allerdings ist dies wohl bei der Verwendung eines PSMA-PET/CTs zu niedrig. Mit diesem Verfahren werden fast immer mehr Metastasen festgestellt, als mit anderen bildgebenden Verfahren, z. B. Cholin PET/CT oder Knochenszintigraphie, die in anderen Ländern eingesetzt werden. So wurde bei den nachfolgend erwähnten Studien zur Kombination der Hormontherapie mit einer Chemotherapie oder Abirateron eine Knochenszintigraphie zur Ermittlung der Zahl der Metastasen verwendet. Ein PSMA-PET/CT zeigt fast immer eine höhere Anzahl an Metastasen als die Knochenszintigraphie.

Diese Metastasen, die nicht mit IMRT wirksam zu behandeln sind, können mit der SBRT-Bestrahlung gezielt beseitigt werden oder operativ mit einer Lymphadenektomie. Bei einer Polymetastasierung empfiehlt die S3-Leitlinie u. a. eine frühe Chemotherapie mit Docetaxel zur Erstlinienbehandlung. In der Studie, auf die sich die Leitlinie bezieht, waren auch Patienten in einer Rezidiv-Situation, daher gelten die Ergebnisse der Studie auch für diese Patienten (James 2016). Man geht davon aus, dass bei einer sehr umfangreichen Metastasierung sehr viele Tumorzellen bereits resistent gegen Hormontherapie bzw. das nachfolgend erwähnte Abirateron sind. Diese resistenten Zellen sollen mit einer Chemotherapie beseitigt werden (Tucci 2015).

Die Alternative zur Chemotherapie ist der längerfristige Einsatz von Abiraterone in Kombination mit ADT gemäß der STAMPEDE-Studie (James 2017). Auch hier schloss die Studie Patienten in einer Rezidiv-Situation ein. Patienten, die während der Therapie berufstätig bleiben wollen, bevorzugen diese Alternative. Fizazi weist darauf hin, dass in den anderen, vorliegenden Studien Docetaxel vor allem bei einem Gleason Score 7 eine gute Wirkung zeigte. Bei einem Gleason Score 8 oder höher nahm die Wirkung deutlich ab (Fizazi 2015). Ein Patient mit einem Gleason Score 8 oder höher sollte daher eher Abirateron wählen. Entscheidet man sich für eine Therapie mit Abirateron, so kann der hier dargestellte Therapiealgorithmus nicht weiter angewendet werden. Man setzt diese Therapie solange fort, bis Resistenz gegen Abirateron eintritt. Danach wird mit Docetaxel fortgesetzt.

Auf der Basis der ARCHES Studie (Armstrong 2019) und der noch nicht abgeschlossenen EMBARK-Studie wäre auch Enzalutamid in dieser Situation einsetzbar (Hofland 2018). Ein weiteres, vergleichbares Medikament ist Apalutamid (Erleada®). Dies ist derzeit erst bei Kastrations-Resistenz einsetzbar, wird aber auf Grund einer neuen Studie namens TITAN wohl

auch für diese Situation zugelassen (Janssen 2019). Entscheidet man sich für eine Therapie mit Abirateron, so kann der hier dargestellte Therapiealgorithmus nicht weiter angewendet werden. Man setzt diese Therapie solange fort, bis Resistenz gegen Abirateron eintritt. Danach wird mit Docetaxel fortgesetzt.

Eine Beseitigung von im PSMA-PET/CT sichtbaren Metastasen ist außerdem mit der PSMA-Therapie möglich und wird vereinzelt von nuklearmedizinischen Kliniken in diesem Stadium durchgeführt. Dies ist für die PSMA-Therapie ein sehr frühes Stadium und entspricht nicht der DGN-Empfehlung (DGN 2016). Nach der Beobachtung von Dr. Kulkarni ergibt sich jedoch dabei häufig ein verlängertes Überleben (Kulkarni 2018).

Alle diese Therapien sollten mit einer adjuvanten Hormontherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt werden. Manchmal wird mit diesen Therapien versucht, den Beginn der Hormontherapie hinauszuschieben. Dies gelingt allerdings nur bis zu etwa einem Jahr. Daher wird hier die begleitende Hormontherapie empfohlen. Die Wirkung dieser Hormontherapie ergibt sich für die IMRT-Bestrahlung aus den Studien von Carrie (Carrie 2016), Shipley (Shipley 2017), Pollack (Pollack 2018) und Soto (Soto 2012). Bei einer SBRT-Bestrahlung kann dadurch vermieden werden, dass wenige Monate nach der Bestrahlung neue Metastasen sichtbar werden (Schick 2013). Gleiches kann von einer PSMA-Therapie erwartet werden, so traten in der Studie von Heck (Heck 2018) bei Patienten mit sehr hohem Risiko bereits 4,1 Monate nach der PSMA-Therapie neue Metastasen auf.

Exkurs: Vielfach möchten Patienten auf eine adjuvante Hormontherapie auf Grund der zu erwartenden Nebenwirkungen verzichten. In diesem Fall ist Bicalutamid als Hormontherapie eine Alternative. Diese Tabletten haben deutlich weniger Nebenwirkungen als GnRH Analoga, denn sie reduzieren nicht das Testosteron und führen zu keinem Abbau des Knochengewebes. Dagegen ist mit einer Brustvergrößerung zu rechnen. Bicalutamid wird daher im Hinblick auf die Nebenwirkungen von den meisten Patienten bevorzugt (Nyman 2005). In der oben erwähnten Studie von Shipley wurde Bicalutamid als adjuvante Hormontherapie nach der Bestrahlung verwendet. Die Leitlinie erklärt eine Monotherapie mit 150 mg Bicalutamid als gleichwertig zu GnRH-Analoga (Leitlinie Punkt 5.71). Vor allem bei Patienten mit wenigen Metastasen oder nur Lymphknotenmetastasen wirkt Bicalutamid gut (Iversen 1998, Kaisary 2001).

Viele Patienten mit wenigen Metastasen erreichen einen großen Rückgang des PSA-Wertes bereits bei einer Dosis von 50 mg, was die Nebenwirkungen weiter reduziert (Kolvenbag 1996). Es gibt auch eine englische Studie, die eine Gleichwertigkeit von Bicalutamid 50 mg mit GnRH-Analoga festgestellt hat (Kaisary 1995). Andere Studien mit Patienten, bei denen im Knochenszintigramm mehrere Knochenmetastasen nachweisbar waren, ergaben, dass 50 mg Bicalutamid nicht so stark gegen den Tumor wirkt wie die GnRH-Analoga (Bales 1996).

Grundsätzlich kann man ein Rezidiv auch mit einer zweiten Operation oder mit einer fokalen Therapie behandeln. Diese Alternativen werden von der Leitlinie nicht empfohlen. Eine detaillierte Darstellung der Vor- und Nachteile dieser Verfahren würde hier zu weit führen.

(3) Nach Abschluss einer der hier genannten Rezidivbehandlungen wäre abzuwarten, in wie weit damit der Tumor langfristig kontrolliert werden kann. Dies ist bei einem großen Teil der Patienten der Fall. Kommt es erneut zu einem Anstieg des PSA-Wertes, so ist in den Leitlinien derzeit nicht definiert, ab welchem Wert eine weitere Behandlung durchgeführt werden soll. Der beim ersten Rezidiv angewendete PSA-Wert zwischen 0,2 und 0,5 ng/ml ist hier nicht mehr relevant. Der dargestellte Therapiealgorithmus orientiert sich an der Empfehlung von Scher (Scher 2016) für klinische Studien. Dort ist ein Anstieg über 2 ng/ml und weiter ansteigend genannt. Bei diesem Wert kann man sehr gut ein PSMA-PET/CT einsetzen und feststellen, welche Tumorherde den PSA-Anstieg verursachen.

(4) Viele Patienten werden in diesem Fall versuchen, durch lokale Therapien die Tumormasse zu reduzieren um den PSA-Wert zu senken und die PSA-Verdopplungszeit zu verlängern. Dies kann durchaus sinnvoll sein. Dass die Tumormasse mit der Überlebenszeit und der Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen korreliert, zeigten die Kontrollgruppen in den Studien von Parker und Gravis (Parker 2018)(Gravis 2018). Auch in der Studie von Steuber wurde festgestellt, dass eine

lokale Behandlung von Lymphknotenmetastasen nach einer Salvage-Bestrahlung von Vorteil für die Patienten ist (Steuber 2018).

Abhängig von der Anzahl der sichtbaren Metastasen lässt sich wie beim ersten Rezidiv die SBRT-Bestrahlung, die Lymphadenektomie oder eine PSMA-Lutetium-177-Therapie einsetzen. Die SBRT-Bestrahlung lässt sich auch einsetzen, wenn zuvor eine IMRT-Bestrahlung durchgeführt wurde. Danach kann wie beim ersten Rezidiv mit einer adjuvanten Hormontherapie fortgesetzt und diese Hormontherapie dann intermittierend weitergeführt werden. Es gibt Patienten, die die Pausen in der intermittierenden Hormontherapie verlängern, in dem sie in dieser Zeit Bicalutamid einsetzen.

Alternativ kann man auch nach der adjuvanten Hormontherapie auf eine weitere Hormontherapie verzichten und neu auftretende Metastasen erneut mit einer lokalen Therapie behandeln (Decaestecker 2014). Dies ist aber nicht immer möglich, teilweise sind die Metastasen auf Grund ihrer Lage oder Anzahl nicht mit einer weiteren SBRT-Bestrahlung zu behandeln. In diesem Fall kann man eine PSMA-Therapie einsetzen.

(5) Hat man die Hormontherapie fortgesetzt und es tritt eine Kastrationsresistenz ein, so kann man zuerst versuchen, mit lokalen Therapien die resistenten Tumorzellen zu reduzieren um damit die Wirksamkeit der Hormontherapie wiederherzustellen. Dazu verwendet man an der Universitätsklinik Kiel die Lymphadenektomie (Osmonov 2016) und an der Universitätsklinik Dresden die SBRT-Bestrahlung (Lohaus 2018). Dr. Phuoc Tran berichtete auch über SBRT Bestrahlung bei kastrationsresistenten Patienten auf der ASCO 2017 (Tran 2017). Bei 11 von 17 resistenten Patienten ging der PSA-Wert durch die Bestrahlung um über 50 % zurück, und 30 % dieser Patienten benötigten für fast ein Jahr keine Hormontherapie. Diese 30 % sind natürlich eine Minderheit, daher ist die Fortsetzung der Hormontherapie nach der Bestrahlung offensichtlich sinnvoll. Dies wurde teilweise auch von Dr. Tran bei schwer betroffenen Patienten so gemacht.

(6) Tritt trotz Bestrahlung oder Lymphadenektomie eine Kastrationsresistenz ein, so wird man die Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid fortsetzen. Im Fall von viszeralen Metastasen wird der Einsatz von Enzalutamid empfohlen und nicht der von Abiraterone (DGHO 2018). Die Studie von Teply kommt jedoch zu einem anderen Ergebnis und stützt diese Empfehlung nicht (Teply 2018). Bei Knochenmetastasen kann man unterstützend gegen den Abbau von Knochengewebe Zoledronat oder Denosumab einsetzen. Diese Medikamente haben erhebliche Nebenwirkungen. Sie konnten jedoch in Studien das Gesamtüberleben und die Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen nicht verlängern, in manchen Studien aber die Zahl an Knochenbrüchen bei den Patienten reduzieren (Smith 2014).

Zwischen Abirateron und Enzalutamid besteht eine Kreuzresistenz, z. B. bei einer Resistenz gegen Abirateron hat Enzalutamid in der Regel nur eine sehr kurze Wirkungsdauer und umgekehrt. Jedenfalls tritt nach einiger Zeit eine Resistenz gegen Abirateron und/oder Enzalutamid ein. Auch diese Resistenz wurde bereits vereinzelt durch eine metastasengerichtete Therapie wieder beseitigt und die Patienten mit einfacher Hormontherapie weiterbehandelt (Phillips 2017). Dieser Therapiezeitpunkt ist in der Grafik des Therapiealgorithmus nicht dargestellt.

(7) Man kann jetzt bereits eine PSMA-Therapie einsetzen, ohne zuvor eine Chemotherapie gemacht zu haben. Es wurde in der klinischen Praxis bereits beobachtet, dass eine PSMA-Therapie ohne vorhergehende Chemotherapie zu einem längeren Überleben führt (Barber 2019) (Kulkarni 2018). Dabei kann man diese PSMA-Therapie mehrfach wiederholen, mit im Vergleich zu einer Chemotherapie deutlich geringeren Nebenwirkungen. Durch Chemotherapien wird das Immunsystem geschwächt, und die Patienten erkranken häufig an Infektionskrankheiten. Nach einer Chemotherapie wird leitliniengerecht erneut Abirateron oder Enzalutamid eingesetzt, da sich vielfach ein erneutes Ansprechen dieser Medikamente gezeigt hat. Man kann dies analog auch nach einer PSMA-Therapie machen (Kulkarni 2018).

(8) Viele Patienten wünschen die PSMA-Therapie zu wiederholen anstatt eine Chemotherapie durchzuführen. Es gibt aber auch Patienten, bei denen die PSMA-Therapie nicht anspricht oder nicht wiederholt werden kann. Dann kann leitliniengerecht Chemotherapie mit Docetaxel eingesetzt werden. Tritt Resistenz gegen Docetaxel ein, wird Cabazitaxel eingesetzt.

Gegen die Knochenmetastasen setzt man in diesem Stadium teilweise Radium-223 (Xofigo) ein. Dies hat jedoch erhebliche Nebenwirkungen, und die Therapie wird oft von den Patienten deswegen abgebrochen. Während der Xofigo-Therapie steigt der PSA-Wert und man kann stattdessen den AP/ALP Wert überwachen. Vor der Zulassung von Radium-223 wurde Samarium-154 verwendet, das derzeit noch bei anderen Tumorarten zum Einsatz kommt.

Wenn der Patient zuletzt gegen alle Mittel resistent geworden ist, setzt man derzeit überwiegend mit Erfolg die PSMA-Therapie ein (Leitlinie Punkt 6.45)(Kulkarni 2018)(Hofman 2018). Schlägt diese Therapie jedoch nicht an, so ist die Prognose für diese Patienten leider schlecht (Thang 2018).

Georg_, 26. Februar 2019

Literaturquellen:

Alayed et al., International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys. 2018 pii: S0360-3016(18)33997-X. 10.1016/j.ijrobp.2018.11.011

"SABR in High-Risk Prostate Cancer: Outcomes From 2 Prospective Clinical Trials With and Without Elective Nodal Irradiation."

Amling et al., J Urol. 2001 Apr;165(4):1146-51, PMID 11257657

„Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point?“

Armstrong et al., Journal of Clinical Oncology 37, 2019 (suppl 7S; abstr 687)

„Phase 3 study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): The ARCHES trial.“

Bales, Chodak, Urology. 1996 Jan;47(1A Suppl):38-43; discussion 48-53.

„A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer.“

Barber et al., Journal of Nuclear Medicine 2019 Jan 25., doi: 10.2967/jnumed.118.216820

„Clinical outcomes of 177Lu-PSMA radioligand therapy in taxane chemotherapy pretreated and taxane chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer.“

Budäus et al., Strahlenther Onkol 2017, DOI 10.1007/s00066-017-1140-y

"Defining biochemical recurrence after radical prostatectomy and timing of early salvage radiotherapy"

Carrie et al., Lancet Oncol 2016, May 6, 2016, doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00111-X

„Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial“

de Bono et al. 2010, The Lancet, Vol. 376, ISSUE 9747, P1147-1154, October 02, 2010, doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X

„Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial“

Decaestecker et al. et al., Radiation Oncology 2014, 9:135,

<http://www.ro-journal.com/content/9/1/135>

“Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence“

DGHO 2018, <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/abirateron/abirateron-hormonsensitives-prostatakarzinom-dgho-dgu-stellungnahme-20180405.pdf>

Nutzenbewertung Abiraterone – Stellungnahme v. 5. April 2018

DGN 2016, https://www.nuklearmedizin.de/docs/Lu-177-PSMA_160224.pdf

Therapie mit Lu-177-PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom – Konsensusempfehlung –

Eiber et al., Journal Nuclear Medicine 2015 56:668-674, 10.2967/jnumed.115.154153
 „Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy“

Emmett et al., J Nucl Med 2017; 58:1972–1976, DOI: 10.2967/jnumed.117.196683
 „Treatment Outcomes from 68Ga-PSMA-PET/CT–Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET“

Epstein et al., European Urology , Volume 69 , Issue 3 , 428 – 435, 10.1016/j.eururo.2015.06.046
 „A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score“

Fizazi et al., The Lancet Oncology, Vol 16, ISSUE 7, P787-794, July 01, 2015, 10.1016/S1470-2045(15)00011-X
 "Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial"

Gravis G, et al., Eur Urol (2018), 10.1016/j.eururo.2018.02.001, supplementary table 1
 „Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies.“

Heck et al., Eur Urol (2018), 10.1016/j.eururo.2018.11.016
 „Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer.“

Henkenberens et al., Anticancer Research 37: 1273-1280 (2017), doi:10.21873/anticanres.11444
 „68Ga-PSMA Ligand PET/CT-based Radiotherapy for Lymph Node Relapse of Prostate Cancer After Primary Therapy Delays Initiation of Systemic Therapy“

Hofland 2018, Phase III ARCHES Trial Shows Positive Results for Enzalutamide in PCa,
<https://oncozine.com/phase-iii-arches-trial-shows-positive-results-for-enzalutamide-in-prostate-cancer/>

Hofman et al., The Lancet Oncology, Vol 19, ISSUE 6, P825-833, June 01, 2018, 10.1016/S1470-2045(18)30198-0
 "[177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study"

Hofman et al., Journal of Clinical Oncology 2019;37 (suppl; abstr 228).
 "Results of a 50 patient single-centre phase II prospective trial of Lutetium-177 PSMA-617 theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer."

Iversen et al., Urology. 1998 Mar;51(3):389-96. 10.1016/S0090-4295(98)00004-1
 „Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years.“

James et al., Lancet 2016; 387: 1163–77, doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5
 „Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial“

James et al., New England J. of Medicine, June 3, 2017, DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
 „Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy“ STAMPEDE

Janssen 2019, <https://www.jnj.com/janssen-announces-erleada-apalutamide-phase-3-titan-study-unblinded-as-dual-primary-endpoints-achieved-in-clinical-program-evaluating-treatment-of-patients-with-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer>

Janssen Announces ERLEADA (apalutamide) Phase 3 TITAN Study Unblinded as Dual Primary Endpoints Achieved in Clinical Program Evaluating Treatment of Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer

- Kaisary et al., Eur Urol 1995;28:215–222, 10.1159/000475054
 „A Randomised Comparison of Monotherapy with Casodex 50 mg Daily and Castration in the Treatment of Metastatic Prostate Carcinoma“
- Kaisary et al., Prostate Cancer And Prostatic Diseases, 2001/12/12, Vol 4, Sp 196, 10.1038/sj.pcan.4500531
 „Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer?“
- Kolvenbag et al., Urology 1996, Vol 47, Iss 1, 70-79
 „Worldwide activity and safety of bicalutamide: a summary review“
- Kulkarni et al., Journal of Nuclear Medicine, May 1, 2018 vol. 59 no. supplement 1 529
 „Early Treatment of Advanced Prostate Cancer with PSMA-Targeted Radioligand Therapy Prolongs Life“, <http://www.snmim.org/NewsPublications/NewsDetail.aspx?ItemNumber=29473>
- Kulkarni et al., Poster(PDF), April 2018, Chicago, IL, AACR Annual Meeting 2018
https://www.researchgate.net/publication/325348255_Safety_and_long-term_efficacy_of_radioligand_therapy_using_Lu-177_labeled_PSMA_ligands_in_metastatic_prostate_cancer_A_single_center_experience_over_5_years
 "Safety and long-term efficacy of radioligand therapy using Lu-177 labeled PSMA ligands in metastatic prostate cancer: A single center experience over 5 years"
- Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH), Hrsg. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.0 – April 2018 AWMF-Registernummer: 043/022OL
- Lieng et al., Radiotherapy and Oncology 2018, 10.1016/j.radonc.2018.06.027
 „Radiotherapy for recurrent prostate cancer: 2018 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary group.“
- Lohaus F, et al., Eur Urol (2018), doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.050
 „Can Local Ablative Radiotherapy Revert Castration-resistant Prostate Cancer to an Earlier Stage of Disease?“
- Nyman et al., BJUI 2005 Nov;96(7):1014-8.
 „The patient's choice of androgen-deprivation therapy in locally advanced prostate cancer: bicalutamide, a gonadotrophin-releasing hormone analogue or orchidectomy.“
- Oberhofer, E. Uro-News (2016) 20: 45. 10.1007/s00092-016-1001-5
 „PSA-Schwellenwert nach Prostatektomie: Ist höher besser?“
- Oertel et al. Radiation Oncology (2018) 13:185, <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1118-7>
 „Worth a local treatment? – Analysis of modern radiotherapy concepts for oligometastatic prostate cancer“
- Osmonov et al., BMC Urology (2016) 16:56, DOI 10.1186/s12894-016-0173-3
 „Cancer-specific and overall survival in patients with recurrent prostate cancer who underwent salvage extended pelvic lymph node dissection“
- Parker et al., The Lancet, Oct 21, 2018, 10.1016/S0140-6736(18)32486-3
 „Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE)“
- Perera et al., European Urology, Vol. 70, Issue 6, 926-937, 10.1016/j.eururo.2016.06.021
 „Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga–Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis“

Phillips et al. 2017, *Future Oncology*, Vol. 13, No.24, 11 Oct 2017 doi.org/10.2217/fon-2017-0337
 "What role does stereotactic ablative radiotherapy have in advanced castrate-resistant prostate cancer?"

Ploussard G, et al., *Eur Urol* (2018), 10.1016/j.eururo.2018.10.041
 „Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review“

Pollack et al., *International Journal of Radiation Oncology, Supplement 2018, 2018 ASTRO Annual Meeting Late-breaking Abstract Selection, LBA5, Page 3*, 10.1016/j.ijrobp.2018.08.052
 „Short Term Androgen Deprivation Therapy Without or With Pelvic Lymph Node Treatment Added to Prostate Bed Only Salvage Radiotherapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial“

Rauscher et al., *Eur Urol* (2018), 10.1016/j.eururo.2018.01.006
 "Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen–ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy"

Scher et al., *J. of Clinical Oncology* 34, 12 (2016) 1402-1418, DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702
 "Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3"

Schick et al., *Acta Oncologica*, 2013; 52: 1622–1628
 „Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases“

Shipley et al., *New England Journal of Med.* 2017;376:417-28, 10.1056/NEJMoa1607529
 „Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer“ RTOG 9601

Smith et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2014 Apr 10; 32(11): 1143–1150.
 „Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men With Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance)“

Soto et al., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 82, No. 3, pp. 1227–1232, 2012, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.030
 „Concurrent Androgen Deprivation Therapy during Salvage Prostate Radiotherapy improves Treatment Outcomes in High-Risk Patients“

Stephenson, *Journal of Clinical Oncology*, 2006 Aug 20;24(24):3973-8.
 "Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition."

Steuber et al., *Eur Urol Focus*. 2018 Mar 9, 10.1016/j.euf.2018.02.015.
 „Standard of Care Versus Metastases-directed Therapy for PET-detected Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer Following Multimodality Treatment: A Multi-institutional Case-control Study“

Tendulkar et al., *Journal of clinical oncology*, Vol. 34, No. 30, Oct 20, 2016, DOI: 10.1200/JCO.2016.67.9647
 "Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy"

Teply et al., *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 6_suppl (February 20 2018) 194-194
 „Visceral metastases on abiraterone vs. placebo: A post-hoc analysis of mode of radiographic progression in COU-AA-302.“

Thang et al., *Eur Urol Oncol* (2018), 10.1016/j.euo.2018.11.007
 „Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for 177Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy.“

Toussi A et al., *Journal Urology* 2016 Jun;195(6):1754-9. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.075
 „Standardizing the definition for biochemical recurrence following radical prostatectomy: What PSA cutpoint best predicts a durable rise and subsequent systemic progression?“

Tran 2017, Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 5020-5020.
„Stereotactic ablative radiation therapy for the treatment of oligometastatic prostate cancer“

Tucci et al., Eur Urol (2015), 10.1016/j.eururo.2015.09.013

„Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis“