

Wie lange wirkt die Hormontherapie? Wann tritt Resistenz ein?

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Die Wirksamkeit der Hormontherapie als Einflussfaktor.....	3
3 Der niedrigste PSA-Wert während der Hormontherapie als Prognosefaktor.....	4
4 Übergewicht als Einflussfaktor.....	5
5 Die Tumormenge oder Tumorlast als Einflussfaktor.....	6
6 Lymphknotenmetastasen als Einflussfaktor.....	6
7 Knochenmetastasen als Einflussfaktor.....	7
8 Der Gleason Score als Einflussfaktor.....	9
9 Zusammenfassung der Ergebnisse und Prognose der Wirkungsdauer.....	10
10 Möglichkeiten zur Verlängerung der Wirkungsdauer.....	10
11 Schlussbetrachtung.....	12
12 Quellenverzeichnis.....	13

1 Einleitung

Viele Patienten fragen sich, wie lange denn ihre Hormontherapie wirkt und wann sie wohl kastrationsresistent werden. In der Einleitung von vielen Studien wird erwähnt, dass die Wirkungsdauer im Durchschnitt zwei bis drei Jahre sei. Eine Quelle wird dazu meist nicht angegeben. Allerdings gibt es viele Patienten, die länger Hormontherapie machen, ohne bisher kastrationsresistent geworden zu sein.

Die Wirkungsdauer der Hormontherapie wird in dieser Arbeit definiert als die Dauer vom Beginn der Therapie bis zum Eintritt der Kastrationsresistenz. Kastrationsresistenz zeigt sich durch einen deutlichen Anstieg des PSA-Wertes oder durch bildgebend erkennbares Wachstum des Tumors trotz Hormontherapie. Auch nach Eintritt der Kastrationsresistenz erwartet man weiter eine gewisse Wirkung der Hormontherapie. Allerdings reicht diese nicht mehr aus, um den Anstieg des PSA-Wertes zu vermeiden.

Wenn man schnell sehen will, wie lange wohl eine Hormontherapie im konkreten Fall wirkt, so kann man vorab das Kapitel „Zusammenfassung der Ergebnisse und Prognose der Wirkungsdauer“ lesen. Die Grundlagen für diese Ergebnisse werden jetzt im Detail besprochen.

Um die Frage der Wirkungsdauer der Hormontherapie zu untersuchen, wurden in dieser Arbeit verschiedene Studien ausgewertet, die Aussagen zur Dauer der Hormontherapie machen. Diese Studien sind nach den verschiedenen Einflussfaktoren gegliedert und die wichtigsten Ergebnisse werden jeweils angesprochen. Abweichend zu Studien, die eine Arzneimittelwirkung untersuchen, benötigt man für die Fragestellung der Dauer der Hor-

monotherapie keine Kontrollgruppen. Es kann daher auf die Kontrollgruppen verschiedener Studien zurückgegriffen werden, die die Wirkung spezieller Medikamente oder Therapien untersucht haben.

Es wird hier keine Unterscheidung zwischen kontinuierlicher und intermittierender Hormontherapie gemacht, denn die vorliegenden Studien zeigen keine verlängerte Wirkungs-
dauer bei intermittierender Hormontherapie [Botrel 2014]. Die Wirkungs-
dauer ist danach
praktisch gleich, manchmal etwas kürzer bei intermittierender Hormontherapie. Es ist
schwierig, bei einer intermittierenden Hormontherapie den genauen Beginn der Kastrationsresistenz sicher zu bestimmen, da man in einer Therapiepause den Anstieg des PSA-
Wertes nicht als Zeichen für Kastrationsresistenz werten kann.

Die in dieser Arbeit zitierten Studien beziehen sich auch nicht auf eine adjuvante Hormontherapie nach einer Bestrahlung.

Die folgende Übersichtstabelle gibt einen Überblick über die im Folgenden besprochenen Studien, aus denen Angaben zur Wirkungs-
dauer der Hormontherapie entnommen werden können.

ADT bei Rezidiv nach Operation oder Bestrahlung				
Tumorlast der Patienten	Mon.	Zahl	Quelle	Bemerkung
Knochenmetastasen	15,9	270	Ross 2008	52 % nach OP oder RT
Knochenmetastasen	9,2	322	Smith 2014	Patienten hatten bis zu 6 Mon. vor Studienbeginn mit ADT begonnen: ergibt 15,2 Mon.
Knochenmetastasen	40	23	Heidenreich 2014	Nur bis zu drei Metastasen
Keine Knochenmetastasen	33,2	283	Ross 2008	91 % nach OP oder RT
Keine Knochenmetastasen	45	143	Ross 2008	PSA-Nadir < 0,2 ng/ml erreicht
Keine Knochenmetastasen	16	116	Ross 2008	PSA-Nadir unter 0,2 ng/ml nicht erreicht
Keine erkennbaren Metastasen	43		Klotz 2015	Testosteron-Wert über 0,5 ng/ml
Keine erkennbaren Metastasen	87		Klotz 2015	Testosteron-Wert unter 0,5 ng/ml und über 0,2 ng/ml
Keine erkennbaren Metastasen	<120		Klotz 2015	Testosteron-Wert unter 0,2 ng/ml
Keine erkennbaren Metastasen	70,8	131	Ryan 2018	IMAAGEN Studie

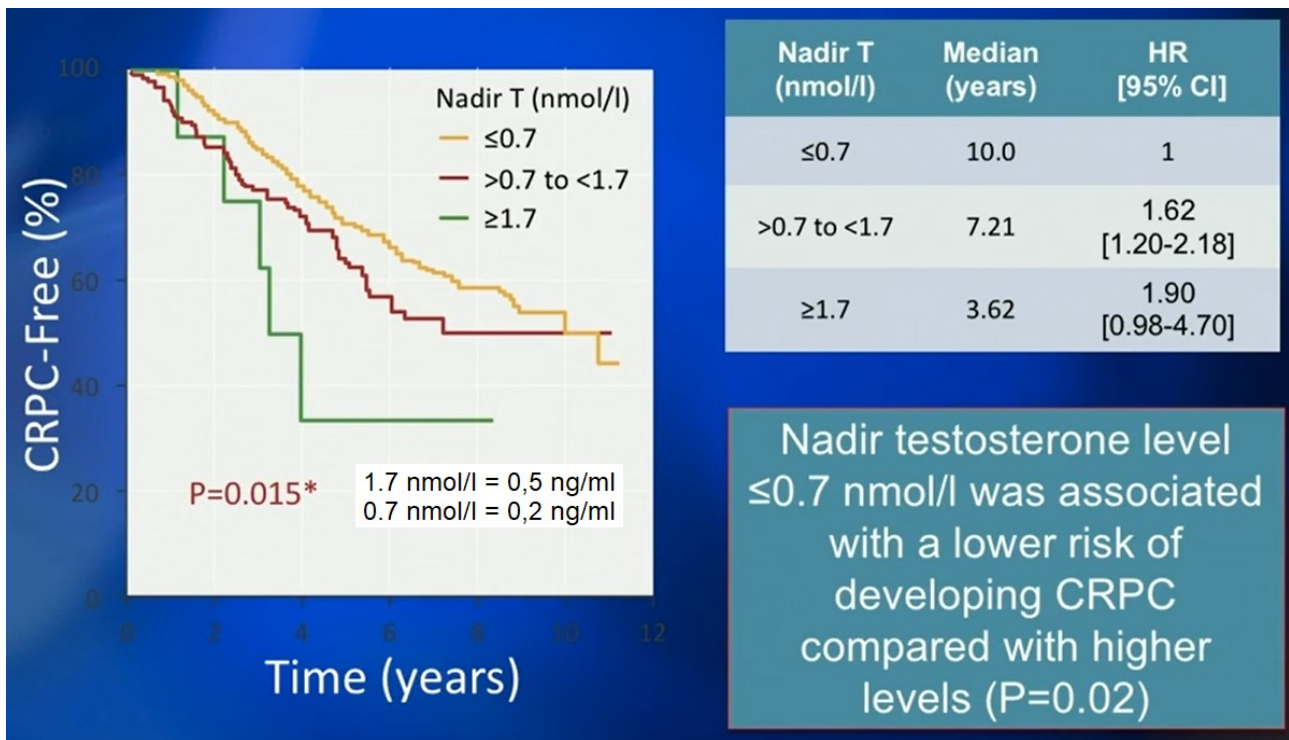
ADT als Primärtherapie (keine Operation oder Bestrahlung)				
Tumorlast der Patienten	Mon	Zahl	Quelle	Bemerkung
drei oder mehr Knochenmetastasen, Gleason 8	7,4	602	Fizazi 2019a	LATITUDE Kontrollgruppe +Abiraterone → 33,3 Mon.
Knochenmetastasen	11,7	393	Sweeney 2015	CHAARTED Kontrollgruppe +Docetaxel → 20,2 Mon
Knochenmetastasen	13	1029	Parker 2018	STAMPEDE Arm H ADT + Bestrahlung → 17 Mon.
Knochenmetastasen	11	917	James 2014	STAMPEDE Kontrollgruppe
Knochenmetastasen	11	982	Divrik 2012	
Hohes Risiko: mehr als drei Knochenmetastasen oder viszerale Metastasen	9,2	91	Gravis 2015	GETUG-AFU15 Kontrollgruppe 24% Rezidiv nach OP oder RT
Niedrigeres Risiko: weniger als drei Knochenmetastasen	22,4	102		
Bis zu drei Knochenmetastasen	29	38	Heidenreich 2014	Kontrollgruppe zu OP
Lymphknotenmetastasen	67	179	Zagars 1994	Abbruch der OP bei Lymphknoten-Metastasen
Lymphknotenmetastasen	60,1	55	Kongseang 2017	Mittlerer PSA-Wert 115, keine Knochenmetastasen

Abk.: OP = Operation, RT = Bestrahlung, Mon. = Wirkungsdauer der Hormontherapie in Monaten (z. T. in der Kontrollgruppe), Zahl = Zahl der Patienten in der Studie

2 Die Wirksamkeit der Hormontherapie als Einflussfaktor

Es wurde festgestellt, dass die Dauer der Hormontherapie davon abhängt, wie weit das Testosteron bei den betroffenen Patienten durch die Therapie abgesenkt wird. Dies ist ein Zeichen für die Wirksamkeit der Hormontherapie. In der Studie von Klotz wurden Patienten ohne erkennbare Lymphknoten- und Knochenmetastasen untersucht, die nach einer Bestrahlung oder einer Salvage-Bestrahlung nach einer Prostata-Operation eine Hormontherapie erhielten [Klotz 2015]. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine kontinuierliche Hormontherapie machten.

Wenn durch die Therapie im ersten Jahr der Testosteron-Wert unter 0,2 ng/ml abgesenkt werden konnte, so war die Dauer bis zur Resistenz über zehn Jahre. Wenn er nur unter 0,5 ng/ml abgesenkt werden konnte so waren es 7,21 Jahre, und wenn er über 0,5 ng/ml verblieb, so waren es nur 3,62 Jahre. Dies wird in der untenstehende Grafik dargestellt. In diesem Fall, also in dem die Hormontherapie nach einer lokalen Therapie der Prostata angewendet wurde, ergab sich also eine erheblich höhere Wirkungsdauer, als wenn die Hormontherapie nach der Diagnose als alleinige Therapie eingesetzt wurde, z. B. bei festgestellten Knochenmetastasen.



Zuvor war Morote bereits zu sehr vergleichbaren Ergebnissen gekommen. Er stellte fest, dass die Dauer der Hormontherapie 106 Monate betrug, wenn der Testosteronwert nicht über 0,2 ng/ml stieg, er 90 Monate betrug, wenn der Testosteronwert zwischen 0,2 ng/ml und 0,5 ng/ml lag und 72 Monate, wenn der über 0,5 ng/ml lag [Morote 2007]. Die untersuchten Patienten hatten keine erkennbaren Metastasen.

In der Studie von Wang wurden dagegen 206 Patienten untersucht, die mit Knochenmetastasen diagnostiziert wurden und als primäre Therapie Hormontherapie erhielten [Wang 2017]. Patienten, deren Testosteronspiegel während der Hormontherapie unter 0,25 ng/ml sank, zeigten eine Wirkungsdauer von 19,1 Monaten, während die Patienten, die einen höheren Testosteronspiegel hatten, nur 14,6 Monate Wirkungsdauer aufwiesen.

Der Testosteronspiegel schwankt im Tagesablauf und sollte zwischen 9.00 und 11.00 Uhr gemessen werden, da er in diesem Zeitraum am höchsten ist. Er wird in drei verschiedenen Maßeinheiten gemessen. In den USA wird meist nmol/l verwendet, in Europa ng/ml oder ng/dl. Ein Umrechner zwischen den verschiedenen Maßeinheiten findet sich im Internet bei der Firma Jenapharm unter dieser Adresse:

<https://www.jenapharm.de/service/testosteron-umrechnen>

Grundsätzlich ist leicht nachzuvollziehen, dass eine schlecht wirkende Hormontherapie eine kürzere Wirkungsdauer hat. Wie gut eine Hormontherapie wirkt, zeigt sich daran, wie stark der Testosteronwert abgesenkt wird oder wie stark der PSA-Wert zurückgeht.

3 Der niedrigste PSA-Wert während der Hormontherapie als Prognosefaktor

Der niedrigste PSA-Wert, der Nadir, der nach Beginn der Hormontherapie erreicht wird, ist ein weiterer Einflussfaktor auf die Wirkungsdauer der Hormontherapie. In der Studie von Ross wurde unterschieden, ob der Patient während der Hormontherapie einen PSA-Wert unter 0,2 ng/ml erreichte oder nicht [Ross 2008]. Wurde dieser Nadir erreicht, so war die Wirkungsdauer der Hormontherapie bei Patienten ohne Knochenmetastasen 45 Monate und mit Knochenmetastasen 31 Monate. Wurde er jedoch nicht erreicht, so waren dies 16 Monate ohne Knochenmetastasen bzw. elf Monate mit Knochenmetastasen. Der Nadir ist

also ein sehr wichtiger Einflussfaktor. Er zeigt, wie gut die Patienten auf die Hormontherapie angesprochen haben.

Eine Studie mit 283 Patienten, diagnostiziert mit Knochenmetastasen, wurde von Morote veröffentlicht [Morote 2004]. Er stellte fest, dass die Wirkungsdauer der Hormontherapie im Mittel 67 Monate war, wenn die Patienten einen Nadir von 0,2 ng/ml oder niedriger erreichten. Dagegen waren es nur elf Monate, wenn der Nadir über 0,2 ng/ml lag.

Divrik stellte ebenfalls in seiner Studie einen Einfluss des PSA-Nadirs fest, der während der Hormontherapie erreicht werden konnte [Divrik 2012]. Patienten, diagnostiziert mit Knochenmetastasen, die einen Nadir von kleiner 0,2 ng/ml erreichten, zeigten eine Wirkungsdauer von 33,7 Monaten. In der oben bereits angesprochenen Studie von Ross wurden bei einem Nadir kleiner 0,2 ng/ml 31 Monate festgestellt, die Ergebnisse sind also vergleichbar [Ross 2008].

Ebenso in der Studie von Tomioka. Hier wurden 286 Patienten, diagnostiziert mit Knochenmetastasen, untersucht [Tomioka 2014]. Die Wirkungsdauer der Hormontherapie wird abhängig vom Nadir wie folgt angegeben:

Nadir PSA <0,2 ng/mL = 38 Monate, Nadir PSA 0,2-4 ng/mL = 13 Monate und Nadir PSA \geq 4 ng/mL = 8 Monate. Auch hier zeigt sich der Nadir als starker Einflussfaktor.

Sehr ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Kwak [Kwak 2002]. Darin wurden 177 Patienten untersucht, von den 68 % Knochenmetastasen hatten. Es zeigte sich, dass die Dauer der Hormontherapie bis zur Resistenz 37 Monate war, wenn der Nadir unter 0,2 ng/ml lag, 30 Monate wenn er zwischen 0,2 und 1,0 ng/ml lag, 15 Monate wenn er zwischen 1,1 und 10 ng/ml lag sowie sieben Monate, wenn er größer als 10 ng/ml war.

Keto untersuchte ebenfalls den Einfluss des Nadirs während der Hormontherapie [Keto 2014]. In seiner Studie untersuchte er 294 Patienten ohne Knochenmetastasen und nur 7 % mit Lymphknotenmetastasen. Er stellte fest, dass vier Jahre nach Beginn der Hormontherapie das Risiko kastrationsresistent zu sein 7 % war, wenn der Nadir unter 0,01 ng/ml war, 27 %, wenn der Nadir zwischen 0,01 und 0,2 ng/ml lag und 93 %, wenn er über 0,2 ng/ml lag.

Oefelein hat dagegen die Zeit bis zum Eintritt des Nadirs, also des niedrigsten PSA-Wertes während der Hormontherapie, als Einflussfaktor untersucht [Oefelein 2002]. Es waren 184 Patienten in der Studie, dabei hatten 39 % der Patienten keine Knochenmetastasen und hatten zuvor eine Operation oder Bestrahlung erhalten. Oefelein berichtet, dass, wenn der Nadir bis zu drei Monate nach Beginn der Hormontherapie eintritt, Patienten mit Knochenmetastasen im Mittel nach 64 Monaten kastrationsresistent werden, wenn er später eintritt, so trat Kastrationsresistenz schon nach 16 Monaten ein.

Eine erheblich längere Zeit ergab sich dagegen bei den Patienten ohne Knochenmetastasen mit vorhergehender primärer Therapie: hier war die Dauer der Hormontherapie 120 Monate, wenn der Nadir bis zu drei Monate nach Beginn der Hormontherapie eintrat, und 40 Monate, wenn er später eintrat.

Der Nadir selbst und die Zeit bis zum Eintritt des Nadirs korrelieren offenbar bei den meisten Patienten mit der Wirksamkeit der Hormontherapie, die auch über die Messung des Testosteronwertes festgestellt werden kann.

4 Übergewicht als Einflussfaktor

In der Studie von Smith wurde festgestellt, dass bei übergewichtigen Männern (BMI > 30) das Testosteron während einer Hormontherapie weniger stark abgesenkt wurde als bei normalgewichtigen [Smith 2007]. So war bei normalgewichtigen Männer 24 Wochen nach Beginn der Hormontherapie das Testosteron auf 0,11 ng/ml abgesenkt, bei übergewichtigen Männer nur auf 0,2 ng/dl. Wie man den oben dargestellten Studien von Klotz und

Morote entnehmen kann, ist die Absenkung des Testosterons ein wichtiger Einflussfaktor für die Dauer der Hormontherapie. So berichtet auch Oefelein, dass übergewichtige Männer in seiner Studie um den Faktor 2,5-mal so wahrscheinlich kastrationsresistent wurden wie normalgewichtige Männer [Oefelein 2002].

Keto berichtet ebenfalls, dass übergewichtige Männer eine dreimal so hohe Wahrscheinlichkeit hatten kastrationsresistent zu werden wie normalgewichtige Männer [Keto 2011]. Sowohl Smith als auch Keto geben als Ergebnis in ihren Studien nur die Wahrscheinlichkeit an.

Smith und Keto vermuten [Smith 2007][Keto 2011][Keto 2014], dass die Dosis der Hormontherapie an das größere Körpervolumen der übergewichtigen Männer angepasst werden müsste. So schreibt Smith, dass in Japan auf Grund des normalerweise geringeren Körpergewichts die Hormontherapie nur mit der halben Dosis durchgeführt wird, die in den USA vorgesehen ist. Da GnRH-Analoga wie Leuprorelin keine Toxizität bei höheren Dosierungen aufweisen, ist eine Erhöhung der Dosis möglich. So enthält Eligard doppelt so viel von dem Wirkstoff Leuprorelinacetat wie Trenantone oder Lucrin. Silva stellte in einer kleinen Studie fest, dass die doppelte Dosis Leuprorelinacetat, wie sie Eligard enthält, meist eine stärkere Absenkung des Testosteronwertes erreicht [Silva 2012].

Wenn bei übergewichtigen Männern das Testosteron nicht ausreichend gesenkt werden kann, wäre ansonsten eine Kombination der Hormontherapie mit einem Antiandrogen wie Bicalutamid zu empfehlen, um die eingeschränkte Wirkung auszugleichen [Oefelein 2000].

5 Die Tumormenge oder Tumorlast als Einflussfaktor

Die Resistenzbildung entsteht auf zwei Wegen. Einmal besitzen Prostatakrebspatienten schon bei der Diagnose der Krankheit eine geringe Zahl resistenter Tumorzellen, die trotz Hormontherapie weiter wachsen. Auf der anderen Seite reagieren die Tumorzellen auf die Hormontherapie und mutieren zu einem Teil zu resistenten Zellen. Dabei gibt es viele verschiedene Arten, wie die Tumorzellen resistent werden können. Alle resistenten Zellen wachsen trotz Hormontherapie. Sie führen irgendwann zu einem steigenden PSA-Wert oder auch zu neuen Tumorherden, die sich mit einem MRT feststellen lassen. Daher kann man davon ausgehen, dass ein Patient, der zu Beginn einer Hormontherapie viele Tumorzellen hat, mehr resistente Tumorzellen besitzt und mehr Tumorzellen, die zu resistenten Zellen mutieren können. Daher wird in dieser Arbeit die Tumorlast als der wichtigste Einflussfaktor für die Wirkungsdauer der Hormontherapie betrachtet. Tumorlast ist die Menge an Tumorzellen, die in der Prostata und in Metastasen vorhanden ist. Dabei bedeuten Knochenmetastasen eine erheblich höhere Tumorlast als Lymphknotenmetastasen.

6 Lymphknotenmetastasen als Einflussfaktor

Wie lange eine Hormontherapie als Primärtherapie wirkt, wenn Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden, untersuchte Zagars [Zagars 1994]. In der Zeit, als diese Studie entstand, wurde eine Prostataoperation abgebrochen, wenn befallene Lymphknoten festgestellt wurden und die Patienten anschließend mit Hormontherapie weiterbehandelt. Diese Patienten mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen hat Zagars untersucht und gibt dafür die Zeit bis zur PSA-Progression, d. h. Resistenz, mit 67 Monaten an.

Kongseang führte eine Studie mit 246 Patientendaten durch, davon 55 Patienten ohne Knochenmetastasen [Kongseang 2017]. Da diese im Mittel einen PSA-Wert von 115 ng/ml hatten, kann man davon ausgehen, dass diese Lymphknotenmetastasen hatten. Für diese Patientengruppe ermittelte er eine mittlere Zeit bis zur Kastrationsresistenz von 60,1 Monaten. Dagegen ergaben sich für die Patienten mit Knochenmetastasen 14,8 Monate.

In einer Studie von James [James 2016] wurden die Patienten im Kontroll-Arm der STAMPEDE-Studie untersucht, die keine Knochenmetastasen hatten. Diese erhielten als Primärtherapie eine Hormontherapie und etwa zur Hälfte eine Bestrahlung der Prostata. Nach fünf Jahren war bei 47 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen der PSA-Wert nicht wieder angestiegen oder in andere Weise ein Tumorprogress festgestellt worden, während dies nur bei 60 % der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen der Fall war. Mit anderen Worten, bei 53 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen war der PSA-Wert nach fünf Jahren wieder angestiegen und dies nur bei 40 % der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. Auch bei den bestrahlten Patienten war ein späterer PSA-Anstieg festzustellen. Es zeigt sich damit, dass die Wirkungsdauer der Hormontherapie länger war, wenn keine Lymphknotenmetastasen erkannt worden waren.

Wie lange die Hormontherapie wirkt, wenn bei einer Operation Lymphknotenmetastasen festgestellt werden und daraufhin mit Hormontherapie begonnen wird, berichtet Seay in einer Studie mit 694 Patienten [Seay 1998]. Hier wurde, im Gegensatz zu der Studie von Zagars [Zagars 1994], die Operation durchgeführt, obwohl befallene Lymphknoten festgestellt worden waren. Seay schreibt, dass nach fünf Jahren 70 % der Patienten, und nach zehn Jahren immer noch über 50 % der Patienten keinen Anstieg des PSA-Wertes hatten. Dies entspricht etwa einer mittleren Wirkungsdauer von zehn Jahren und ist damit den oben erwähnten Ergebnissen in den Studien von Klotz [Klotz 2015] und Morote [Morote 2007] bei Patienten ohne erkennbare Metastasen vergleichbar. Dies ist nachvollziehbar, da Lymphknotenmetastasen nur schwer mit einem CT zu erkennen sind und daher wahrscheinlich viele Patienten in den Studien von Klotz und Morote unerkannte Lymphknotenmetastasen hatten.

Eine andere Frage ist, wie lange eine Hormontherapie nach einer Operation oder Bestrahlung bei Patienten ohne sichtbare Metastasen wirkt. Dazu kann man die IMAAGEN-Studie zur Therapie des kastrationsresistenten Tumors im nicht-metastasierten Stadium heranziehen. Diese Studie berichtet, dass im Mittel 5,9 Jahre (70,8 Monate) nach dem Beginn der Hormontherapie Kastrationsresistenz auftrat bzw. die Behandlung mit Abirateron begann [Ryan 2018]. Zwischen Diagnose und Beginn der Hormontherapie lagen übrigens 4,3 Jahre, in denen die Patienten operiert und bestrahlt worden waren und der PSA-Anstieg beobachtet wurde. Die Kastrationsresistenz trat bei dieser Patientengruppe also 10,2 Jahre nach der Diagnose auf. Andere Studien, wie die ARAMIS, STRIVE oder SPARTAN Studien geben nur den Zeitraum von der Diagnose bis zum Eintritt der Resistenz an und können daher nicht herangezogen werden.

7 Knochenmetastasen als Einflussfaktor

Ein sehr wichtiger Einflussfaktor ist, ob die Patienten bei einer Knochenszintigraphie erkennbare Knochenmetastasen hatten. Dies ist als höhere Tumorlast einzuschätzen als Lymphknotenmetastasen.

Die Leitlinien sahen früher die alleinige Hormontherapie für Patienten vor, bei denen bei der Diagnose mit einer Knochenszintigraphie bereits Knochenmetastasen festgestellt wurden. Diese Hormontherapie sollte jetzt aber mit einer Chemotherapie oder Abirateron kombiniert werden [Leitlinienprogramm 2018, Punkt 6.17]. Daher haben viele der in den zurückliegenden Jahren durchgeführten Studien die Wirksamkeit der Hormontherapie als Primärtherapie nur bei Patienten mit Knochenmetastasen untersucht. Diese wurden jeweils nur mit einer Knochenszintigraphie festgestellt, nicht mit einem PSMA-PET/CT. Auf dieser Basis müssen die Daten dieser Studien interpretiert werden. Wenn auf einem PSMA-PET/CT Knochenmetastasen erkennbar sind, mit einer Knochenszintigraphie jedoch nicht, so ist der Patient für eine Prognose der Wirkungsdauer der Hormontherapie an Hand dieser Studiendaten als nicht metastasiert einzuordnen.

Ross [Ross 2008] stellte an Hand von 553 Patientendaten retrospektiv fest, dass die Wirkungsdauer erheblich davon abhing, ob die Patienten zu Beginn der Hormontherapie Knochenmetastasen hatten. In diesem Fall trat im Mittel nach 15,9 Monaten Resistenz ein. Diese Patienten mit Knochenmetastasen hatten zu 52 % zuvor eine Operation oder Bestrahlung erhalten. Die Patienten ohne Knochenmetastasen entwickelten im Mittel nach 33,2 Monaten eine Resistenz, also nach knapp drei Jahren. Dieser Zeitraum ist wohl auch darauf zurückzuführen, dass diese Patientengruppe zu 91 % vorher eine Operation oder Bestrahlung erhalten hatte. Die Wirkungsdauer für die gesamte Patientengruppe war im Mittel 23,7 Monate, also zwei Jahre.

Heidenreich untersuchte, ob eine zytoreduktive Prostata-Operation bei Patienten mit geringen Knochenmetastasen, das waren bis zu drei Knochenmetastasen, die Zeit bis zur Kastrationsresistenz verlängert [Heidenreich 2014]. Es ergab sich, dass bei den 23 operierten Patienten die Dauer bis zur Kastrationsresistenz 40 Monate betrug während dies bei den nicht operierten Patienten nur 29 Monate waren.

In den folgenden Studien wurde die Hormontherapie als Primärtherapie eingesetzt, es erfolgte keine vorherige Operation oder Bestrahlung.

Divrik in seiner Studie mit 982 Patienten [Divrik 2012] stellte bei Patienten mit Knochenmetastasen eine mittlere Zeit von 15 Monaten bis zur Resistenz fest. Die mittlere Zeit für seine gesamte Patientengruppe war 22,4 Monate.

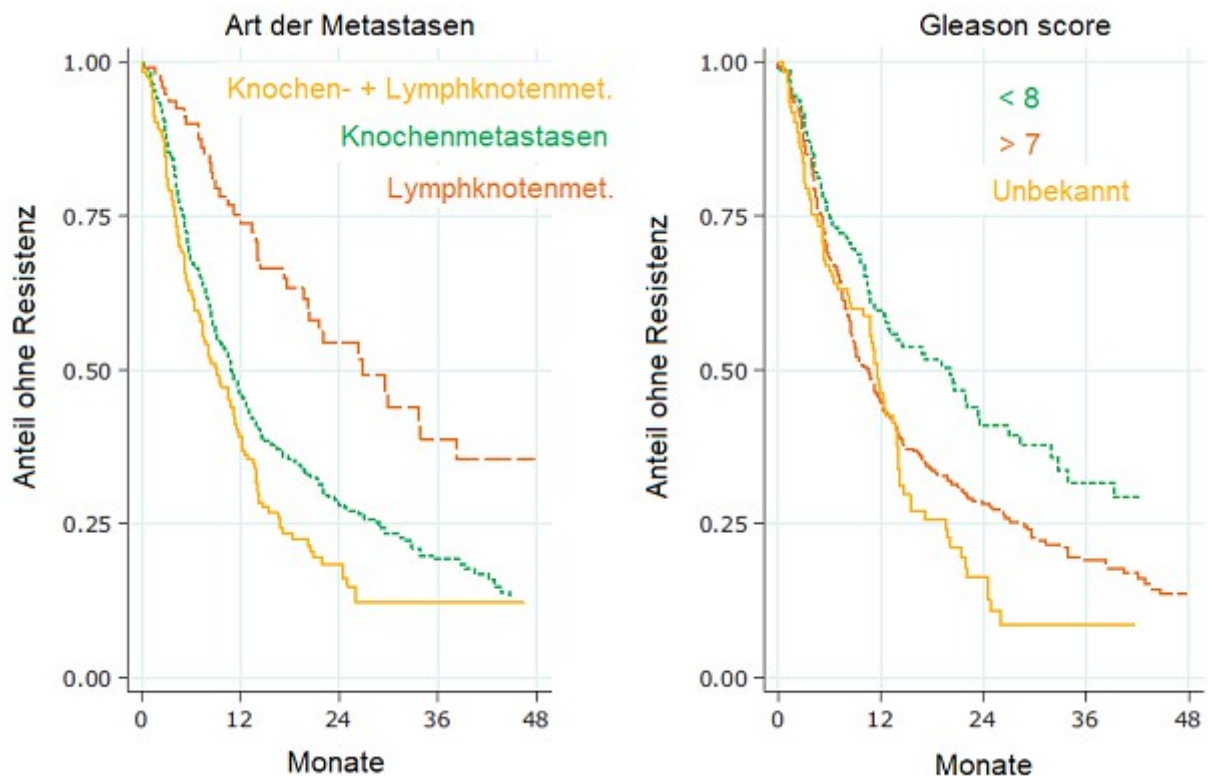
In der Studie von Zao mit Patienten mit Knochenmetastasen, wurde eine mittlere Dauer der Hormontherapie bis zum Eintritt der Kastrationsresistenz von 26,4 Monaten ermittelt [Zao 2018]. Zao entwickelte in dieser Studie auch ein Nomogramm, mit dem bei Knochenmetastasen die Wirkungsdauer der Hormontherapie prognostiziert werden kann. Dieses Nomogramm ist inzwischen von geringem Wert, da bei Knochenmetastasen keine alleinige Hormontherapie mehr gemacht wird. Außerdem sind viele der in dieses Nomogramm eingehenden Faktoren aufwändig zu bestimmen und liegen daher oft im konkreten Fall nicht vor. Das Nomogramm ist im Internet unter dieser Adresse zu finden:

http://www.zhouyuhua520.cn/nomograms_for_bone_metastatic_prostate_cancer.html

Es gibt auch Daten zu Patienten mit Knochenmetastasen aus der Kontrollgruppe der STAMPEDE-Studie [James 2014]. Hier hatten 88 % der insgesamt 917 Patienten Knochenmetastasen. Es wurde die mittlere Dauer bis zur Resistenz mit elf Monaten ermittelt. Nach zwei Jahren waren nur 29 % der Patienten nicht kastrationsresistent geworden. Die Ergebnisse sind in der untenstehenden Grafik dargestellt.

Die etwas kürzere Wirkungsdauer gegenüber den Studien von Ross und Divrik kann sich daraus erklären, dass diese Daten nicht ab der Diagnose, sondern erst ab Aufnahme in die Studie ermittelt wurden.

In dieser STAMPEDE-Studie wird darauf hingewiesen, dass die Patienten mit Knochenmetastasen inzwischen länger im kastrationsresistenten Stadium leben als unter der anfänglichen Hormontherapie. Dies ist durch die vielen neuen Medikamente bedingt, die in diesem Stadium inzwischen verfügbar geworden sind.



Es macht auch einen Unterschied, mit wie vielen Knochenmetastasen der Patient diagnostiziert wird. In die bekannte LATITUDE-Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die drei oder mehr Knochenmetastasen hatten [Fizazi 2019a]. Dort ergab sich für die Kontrollgruppe, die nur Hormontherapie machte, ein Anstieg des PSA-Wertes bereits nach im Mittel 7,4 Monaten.

In der CHAARTED-Studie, die auch Patienten mit weniger Knochenmetastasen aufgenommen hatte, ergab sich dagegen in der Kontrollgruppe eine Zeit von 11,7 Monaten bis zum Eintritt der Resistenz [Sweeney 2015].

In der GETUG-AFU15-Studie [Gravis 2015] trat bei Patienten mit einer hohen Zahl an Knochenmetastasen die Kastrationsresistenz nach 9,2 Monaten ein, bei den Patienten mit geringerer Tumormasse nach 22,4 Monaten.

8 Der Gleason Score als Einflussfaktor

Ein weiterer Einflussfaktor ist der Gleason Score des Patienten. In dem Bericht über die Daten zu Patienten mit Knochenmetastasen aus der Kontrollgruppe der STAMPEDE-Studie [James 2014] wird festgestellt, dass ein höherer Gleason Score eine kürzere Wirkungsdauer der Hormontherapie bewirkte. Unterschieden wurde, ob die Patienten einen Gleason Score größer 7 (≥ 8) oder kleiner 8 (≤ 7) hatten. War der Gleason Score ≤ 7 , so waren nach zwei Jahren 41 % der Patienten mit Knochenmetastasen noch nicht kastrationsresistent. War der Gleason Score ≥ 8 , so waren nur 28 % der Patienten nach zwei Jahren nicht kastrationsresistent geworden. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung im vorhergehenden Kapitel dargestellt.

Auch Morote hat bei einer Gruppe von 185 Patienten, diagnostiziert mit Knochenmetastasen, den Einfluss des Gleason Scores untersucht [Morote 2005]. In seiner Untersuchung ergab sich im Mittel eine Wirkungsdauer von 19 Monaten, wenn der Gleason Score 7 oder niedriger war, während die Wirkungsdauer nur neun Monate betrug, wenn der Gleason Score 8 oder höher war. Er stellte auch einen signifikanten Einfluss der Anzahl der Knochenmetastasen fest.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Tomioka bei Patienten, die mit Knochenmetastasen diagnostiziert worden waren [Tomioka 2014]. Lag der Gleason Score der Patienten zwischen 6 und 8, so ergab sich eine Zeit bis zur Resistenz von 21 Monaten. Bei Patienten mit einem Gleason Score von 9 und 10 reduzierte sich diese Zeit auf 14 Monate.

9 Zusammenfassung der Ergebnisse und Prognose der Wirkungsdauer

Aus den zitierten Studien ergibt sich zusammenfassend folgendes Bild für die Wirkungsdauer der Hormontherapie. Damit kann ein Patient eine einfache Abschätzung der Wirkungsdauer machen.

Situation des Patienten	Dauer in Monaten	Quellen der Angaben
vier und mehr Knochenmetastasen ohne vorherige Operation oder Bestrahlung	7,4 bis 11	Fizazi 2019a, 97% Gleason Score \geq 8, Sweeney 2015, 62% Gleason Score \geq 8
weniger als vier Knochenmetastasen ohne vorherige Operation oder Bestrahlung	22	Gravis 2015, ca. 60% Gleason Score \geq 8
Knochenmetastasen nach Operation oder Bestrahlung	ca. 15	Ross 2008, 41% Gleason Score \geq 8 Smith 2014, 48% Gleason Score \geq 8
drei und weniger Knochenmetastasen nach Operation	40	Heidenreich 2014, 61 % Gleason Score \geq 8
Lymphknotenmetastasen oder keine erkennbaren Metastasen ohne Operation oder Bestrahlung	67	Zagars 1994
keine erkennbaren Metastasen nach Operation oder Bestrahlung	Test. über 0,5: 43 Test. 0,2-0,5: 86 Test. unter 0,2: über 120	Klotz 2015, 42,6 % Gleason 6, 33 % Gleason 7 (Crook 2012, Suppl.) Test. = Testosteron
Lymphknotenmetastasen nach Operation	etwa wie oben	Seay 1998, 69 % Gleason Score \geq 7

In der Tabelle ist angegeben, welchen Gleason Score die Patienten in der jeweiligen Studie hatten. Liegt im konkreten Fall ein höherer Gleason Score vor, wird sich die genannte Dauer der Hormontherapie verkürzen, bei einem niedrigeren Gleason Score verlängern.

Im Fall von vier und mehr Knochenmetastasen empfiehlt sich nicht die alleinige Hormontherapie, sondern besser in Kombination mit Docetaxel oder Abirateron bzw. eine Bestrahlung.

10 Möglichkeiten zur Verlängerung der Wirkungsdauer

Da die Wirkungsdauer bei Knochenmetastasen sehr kurz ist, wird heute in diesem Fall die Hormontherapie mit weiteren Medikamenten ergänzt.

Eine Möglichkeit ist eine Chemotherapie mit Docetaxel wie es auf Grund der CHAARTED-Studie empfohlen wird [Sweeney 2015]. Hier konnte bei Patienten mit vier oder mehr Knochenmetastasen die Zeit bis zum Eintritt der Kastrationsresistenz von 11,7 Monaten auf 20,2 Monate verlängert werden. Tritt dann Kastrationsresistenz ein, so kann die Therapie mit Abirateron (Zytiga[®]) oder Enzalutamid (Xtandi[®]) fortgeführt werden.

Wenn auf Grund von Knochenmetastasen auf eine Operation verzichtet wird und die Hormontherapie dagegen mit Abirateron kombiniert wird, so verlängert sich die Dauer der Wirksamkeit der Hormontherapie in dieser Kombination von 7,4 Monaten auf 33,3 Monate [Fizazi 2019a]. Allerdings ist nach dieser Zeit auch eine Resistenz gegen Abirateron entstanden, so dass im kastrationsresistenten Stadium nur noch Chemo eingesetzt werden kann. Nach der Chemo kann u. U. mit Enzalutamid fortgeführt werden.

Statt Abirateron können in Zukunft auch die Medikamente Enzalutamid [Davis 2019] und Apalutamid [Koshkin 2018] bei Patienten mit Knochenmetastasen in Kombination mit Hormontherapie eingesetzt werden.

Die Wirkungsdauer lässt sich auch verlängern, indem man die Hormontherapie mit Bicalutamid ergänzt [Usami 2007]. In einer japanischen Phase-III-Studie wurden die Patienten mit der Kombinationstherapie erst nach 117,7 Wochen resistent, während die Patienten ohne die Ergänzung mit Bicalutamid schon nach 60,3 Wochen resistent wurden. Die Patienten hatten zu 42,2 % Knochenmetastasen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine weitere japanischen Studie. Darin wurde untersucht, wie lange die Dauer der mit Bicalutamid ergänzten Hormontherapie war [Tamada 2018]. In der Studie hatten 41,1 % der Patienten Knochenmetastasen. Es wurde eine mittlere Zeit bis zur Kastrationsresistenz von 140,7 Monaten ermittelt.

Bei diesen Angaben ist zu bedenken, dass Japaner offenbar allgemein besser auf eine Hormontherapie ansprechen als Amerikaner oder Europäer [Cooperberg 2014].

Tombal berichtet, dass das Antiandrogen Degarelix im Vergleich zu Leuprorelinacetat offenbar zu einer verlängerten Wirkungsdauer der Hormontherapie führt [Tombal 2009]. So ergab sich in seiner Studie eine Kastrationsresistenz nach einem Jahr bei 12,9 % der Patienten, die Leuprorelinacetat verwendeten und nur bei 7,7% der Patienten, die Degarelix einsetzten. Allerdings ist Degarelix nur als Monatsspritze erhältlich und führt oft zu Problemen bei der Einstichstelle.

Die Ergänzung der Hormontherapie mit Statinen, z. B. Simvastatin oder Atorvastatin, kann offenbar die Wirkungsdauer ebenfalls verlängern. So berichtet Harshman in seiner Studie, dass die Patienten, die Hormontherapie und Statine kombinierten, im Mittel eine Wirkungsdauer von 27,5 Monaten erreichten, während die Patienten ohne Statine nur eine Wirkungsdauer von 17,4 Monaten aufwiesen [Harshman 2015]. Bei den meisten Patienten war nicht bekannt, ob sie Metastasen hatten. Etwa 40 % der Patienten hatten einen Gleason Score von 8 oder höher.

Es stellt sich auch die Frage, ob die Dauer bis zum Eintritt der Kastrationsresistenz dadurch verlängert werden kann, dass man Tumormasse operativ oder mit Bestrahlung reduziert. Ein Hinweis darauf wird mit der Studie von Klotz gegeben. Dort ergab sich eine sehr lange Zeit bis zur Kastrationsresistenz im Vergleich zu den anderen vorgestellten Studien, nachdem die Patienten zuvor eine Prostata-Operation oder Bestrahlung der Prostata durchgeführt hatten.

Die STAMPEDE-Studie, eine Phase-III-Studie, hat in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit Knochenmetastasen einen deutlich späteren Beginn der Kastrationsresistenz festgestellt, wenn die Prostata bestrahlt worden war [Parker 2018]. Bei den Patienten in dieser Subgruppe waren mit einem Knochenszintigramm weniger als vier Knochenmetastasen festgestellt worden. Nach drei Jahren war, wenn keine Bestrahlung erfolgte, nur bei 33 % dieser Patienten keine Kastrationsresistenz eingetreten, während dies bei 50 % der bestrahlten Patienten der Fall war. Es zeigte sich auch ein Vorteil im Gesamtüberleben bei dieser Subgruppe, so dass die amerikanischen NCCN Leitlinien jetzt diese Bestrahlung bei wenigen Knochenmetastasen empfehlen [Tendulkar 2019].

Über ein ähnliches Ergebnis bei Patienten ohne erkennbare Metastasen berichtet Widmark. Dieser untersuchte eine Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem Tumor (T3), die

mit Hormontherapie und teilweise mit Bestrahlung behandelt wurde. Hier war nach zehn Jahren bei 74,7 % der Teilnehmer, die nur Hormontherapie erhielten, Kastrationsresistenz eingetreten. Dagegen waren nur 25,9 % der Patienten, die zusätzlich eine Bestrahlung erhielten, nach zehn Jahren kastrationsresistent [Widmark 2008].

Wie bereits oben erwähnt, kann die Wirkungsdauer auch durch eine Prostata-Operation verlängert werden. In der Studie von Heidenreich ergab sich dadurch eine Verlängerung von 29 Monaten auf 40 Monate [Heidenreich 2014].

Auch das Bestrahlen [Lohaus 2018] und die operative Entfernung von Metastasen [Maurer 2018] führt in der Regel zu einem deutlichen Rückgang des PSA-Wertes und damit möglicherweise zu einer Verlängerung der Wirksamkeit einer Hormontherapie.

11 Schlussbetrachtung

Die Wirkungsdauer der Hormontherapie ist also sehr unterschiedlich. Sie reicht von 7,4 oder 9,2 Monaten, wenn bei der Diagnose mehr als vier Knochenmetastasen festgestellt werden, bis zu über zehn Jahren, wenn nur ein biochemisches Rezidiv aufgetreten ist und keine Metastasen erkannt werden. Darüber hinaus muss für eine Wirkungsdauer von über zehn Jahren durch die Hormontherapie ein Testosteron-Wert von unter 0,2 ng/ml im ersten Jahr erreicht werden. Eine Hormontherapie über zehn Jahre bedeutet aber auch, dass der Patient solange mit den erheblichen Nebenwirkungen dieser Therapie leben muss.

Wie in dieser Arbeit festgestellt wurde, ist die vielfach verwendete Aussage, die Hormontherapie würde zwei bis drei Jahre wirken, so stark vereinfacht, dass sie einfach falsch ist. Richtiger wäre „ein bis über zehn Jahre“.

Die Studien haben generell ein Knochenszintigramm verwendet, um Knochenmetastasen festzustellen. Sind diese dagegen nur mit einem PSMA-PET/CT sichtbar, so können die in den Studien ermittelten Ergebnisse nicht einfach angewendet werden, sondern es ist die verbesserte Bildgebung bei der Beurteilung zu berücksichtigen. Dies gilt noch mehr für Lymphknotenmetastasen. Diese wurden früher nur mit einem CT oder MRT des Beckens festgestellt. Damit können weit weniger als halb so viele Lymphknotenmetastasen erkannt werden als mit einem PSMA-PET/CT [Sawicki 2019].

Die Studien gehen teilweise auch darauf ein, wie lange das Gesamtüberleben bei den untersuchten Patientengruppen ist. Dies soll hier nicht betrachtet werden, da durch neue Medikamente und die PSMA-Radioligandentherapie das Überleben im kastrationsresistenten Zustand weit länger sein wird, als es die in diesen Studien angewendeten Therapien ermöglicht haben.

Die Hormontherapie wird auch nach dem Eintritt der Kastrationsresistenz unverändert fortgeführt. Man erwartet einerseits noch eine verminderte Wirkung der Hormontherapie und andererseits wurden die in diesem Stadium eingesetzten Medikamente nur in Verbindung mit einer Hormontherapie zugelassen. In der EMBARK Studie wird derzeit geprüft, ob diese Anforderung für Enzalutamid weiter bestehen muss [Miller 2015].

Ungeklärt bleibt, ob sich bei einer länger unterbrochenen Hormontherapie die Zeiten addieren. Wenn man also eine Bestrahlung mit begleitender Hormontherapie von 36 Monaten gemacht hat, und es tritt trotzdem Jahre später ein Rezidiv auf, wie lange wird die dann wieder neu begonnene Hormontherapie wirken? Logisch wäre, dass die Mutationen, die sich während der 36 Monate gebildet haben, nicht wieder verschwunden sind. In der Studie von Ross wurde jedenfalls festgestellt, dass Patienten, die vor dem Beginn einer Hormontherapie schon eine adjuvante Hormontherapie in Kombination mit der Primärtherapie gemacht hatten, eine kürzere Wirkungsdauer der Hormontherapie aufwiesen [Ross 2008].

In die Studie von Klotz, in der intermittierende und kontinuierliche Hormontherapien verglichen wurde, durften nur Patienten aufgenommen werden, wenn diese zuvor nicht länger

als zwölf Monate Hormontherapie gemacht hatten und diese zwölf Monate vor Aufnahme in die Studie beendet worden war [Klotz 2015]. Offenbar ging man davon aus, dass in diesem Fall die Ergebnisse in der Studie durch die vorhergehende Hormontherapie nicht beeinflusst wurden.

Die Wirkungsdauer der Hormontherapie ist also sehr unterschiedlich. Auf der Basis dieser Arbeit kann eine individuelle Abschätzung gemacht werden.

Georg_ 19.07.2019 (Kontaktinformationen über die Redaktion)

12 Quellenverzeichnis

Botrel et al., 2014, Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis
<https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2490-14-9>

Cooperberg et al., 2014, Trans-Pacific variation in outcomes for men treated with primary androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bju.12937>

Crook et al., 2012, Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521033/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521033/bin/NIHMS415948-supplement-Supplement.pdf>

Davis et al., 2019, Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903835?query=featured_home

Divrik et al., 2012, Prediction of Response to Androgen Deprivation Therapy and Castration Resistance in Primary Metastatic Prostate Cancer
<https://www.karger.com/Article/Abstract/334539>

Fizazi et al., 2019a, Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30082-8/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30082-8/fulltext#%20)

Fizazi et al., 2019b, Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1815671>

Gravis et al., 2015, Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005>

Harshman et al., 2015, Statin Use at the Time of Initiation of Androgen Deprivation Therapy and Time to Progression in Patients With Hormone-Sensitive Prostate Cancer
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554437/>

Heidenreich et al., 2014, Zytoreduktive radikale Prostatektomie beim Prostatakarzinom mit minimaler ossärer Metastasierung
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00120-014-3697-8>

James et al., 2014, Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019)
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(14\)00969-5/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(14)00969-5/fulltext)

James et al., 2016, Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer, Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial

https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2470990?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamaoncol.2015.4350

Keto et al., 2011, Obesity is associated with castration-resistant disease and metastasis in men treated with androgen deprivation therapy after radical prostatectomy: results from the SEARCH database

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3343219/>

Keto et al., 2014, Detectable Prostate-Specific Antigen Nadir During Androgen-Deprivation Therapy Predicts Adverse Prostate Cancer–Specific Outcomes: Results from the SEARCH Database

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634863/>

Klotz et al., 2015, Nadir Testosterone Within First Year of Androgen-Deprivation Therapy (ADT) Predicts for Time to Castration-Resistant Progression: A Secondary Analysis of the PR-7 Trial of Intermittent Versus Continuous ADT

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372851/>

Kongseang et al., 2017, Predictive factor of androgen deprivation therapy for patients with advanced stage prostate cancer

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2287888216300502>

Koshkin et al., 2018, Apalutamide in the treatment of castrate-resistant prostate cancer: evidence from clinical trials.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295778/>

Kwak et al., 2002, PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE NADIR PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVEL AFTER HORMONE THERAPY FOR PROSTATE CANCER

https://www.researchgate.net/publication/11200776_Prognostic_Significance_of_The_Nadir_Prostate_Specific_Antigen_Level_After_Hormone_Therapy_for_Prostate_Cancer

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

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>

Lohaus et al., 2018, Can Local Ablative Radiotherapy Revert Castration-resistant Prostate Cancer to an Earlier Stage of Disease?

[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(18\)30954-0/abstract](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(18)30954-0/abstract)

Maurer et al., 2018, PSMA-radioguided surgery beim rezidierten Prostatakarzinom

https://www.martini-klinik.de/fileadmin/Dateien/PDFs/Literatur/Monats/2018/Literatur-des-Monats-Juli_2018_Maurer.pdf

Miller et al., 2015, EMBARK: A phase 3, randomized, efficacy and safety study of enzalutamide plus leuprolide, enzalutamide monotherapy and placebo plus leuprolide in men with high-risk nonmetastatic prostate cancer progressing after definitive therapy

https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/770TiP/2799507

Morote et al., 2004, Nadir prostate-specific antigen best predicts the progression to androgen-independent prostate cancer

<https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.11639>

Morote et al., 2005, Usefulness of Prostate-Specific Antigen Nadir as Predictor of Androgen-Independent Progression of Metastatic Prostate Cancer

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/172460080502000403>

- Morote et al., 2007, Redefining Clinically Significant Castration Levels in Patients With Prostate Cancer Receiving Continuous Androgen Deprivation Therapy
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>
- Oefelein et al., 2000, FAILURE TO ACHIEVE CASTRATE LEVELS OF TESTOSTERONE DURING LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE AGONIST THERAPY: THE CASE FOR MONITORING SERUM TESTOSTERONE AND A TREATMENT DECISION ALGORITHM
<https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/S0022-5347%2805%2967290-4>
- Oefelein et al., 2002, CLINICAL PREDICTORS OF ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTATE CANCER AND SURVIVAL IN THE PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN ERA
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100936>
- Parker et al., 2018, Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32486-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32486-3/fulltext)
- Ross et al., 2008, Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.23304>
- Ryan et al., 2018, The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630978>
- Sawicky et al., 2019, Prospective comparison of whole-body MRI and 68Ga-PSMA PET/CT for the detection of biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30879122>
- Seay et al., 1998, LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH pTxN+ ADENOCARCINOMA OF PROSTATE TREATED WITH RADICAL PROSTATECTOMY AND EARLY ANDROGEN ABLATION
[https://www.auajournals.org/article/S0022-5347\(01\)63917-X/fulltext](https://www.auajournals.org/article/S0022-5347(01)63917-X/fulltext)
- Silva et al., 2012, Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315155>
- Smith et al., 2007, Obesity and Sex Steroids during Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment for Prostate Cancer
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047403/>
- Smith et al., 2014, Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men With Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance)
<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2013.51.6500>
- Smith et al., 2016, Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568792/>
- Smith et al., 2018, Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1715546>
- Sweeney et al., 2015, Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503747>
- Tamada et al., 2018, Time to progression to castration-resistant prostate cancer after commencing combined androgen blockade for advanced hormone-sensitive prostate cancer
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319345/>

Tendulkar, 2019, Radiation to the prostate for metastatic prostate cancer is now endorsed by NCCN 2019

<https://twitter.com/rtendulkar/status/1108578946889760768>

Tombal et al., 2009, Additional Analysis of the Secondary End Point of Biochemical Recurrence Rate in a Phase 3 Trial (CS21) Comparing Degarelix 80 mg Versus Leuprolide in Prostate Cancer Patients Segmented by Baseline Characteristics

[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(09\)01171-3/abstract](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(09)01171-3/abstract)

Tomioka et al., 2014, Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4018264/>

Usami et al., 2007, Bicalutamide 80mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17199134>

Wang et al., 2017, Serum testosterone level predicts the effective time of androgen deprivation therapy in metastatic prostate cancer patients

https://www.researchgate.net/publication/291809760_Serum_testosterone_level_predicts_the_effective_time_of_androgen_deprivation_therapy_in_metastatic_prostate_cancer_patients

Widmark et al., 2008, Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091394>

Zagars et al., 1994, Early androgen ablation for stage D1 (N1 to N3, M0) prostate cancer: prognostic variables and outcome

<https://www.auajournals.org/doi/10.1016/S0022-5347%2817%2935244-8>

Zao et al., 2018, Novel nomograms for castration-resistant prostate cancer and survival outcome in patients with de novo bone metastatic prostate cancer

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bju.14398>