

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

9. Talcott JA, Rieker P, Propert KJ. Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1117-23.
10. Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW et al. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:1929-34.
11. McCullough AR. Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28:613-27.
12. Montorsi F, Burnett AL. Erectile dysfunction after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004;93:1-2.
13. Van der Aa F, Joniau S, De Ridder D et al. Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery. *Prostate Cancer Prostat Dis* 2003;6:1-5.
14. Michl UHG, Friedrich MG, Graefen M et al. Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2006;176:227-31.
15. Schnall MD, Imai Y, Tomaszewski J et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. *Radiology* 1991;178:797-802.
16. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1445-51.
17. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostat Dis* 2005;8:133-9.
18. Huland H, Hubner D, Henke RP. Systematic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994;44:211-4.
19. Daniels Jr GF, McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer. *J Urol* 1992;147:870-4.
20. http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_Prostate_Cancer_2007.pdf /aug 2007.

Prostatacancer med lymfeknudemetastaser

En opfølgning af 59 konsekutive patienter

Stud.med. Martin Andreas Røder,
reservelæge Susanne Reinhardt, overlæge Klaus Brasso &
professor Peter Iversen

Rigshospitalet, Abdominalcenteret, Urologisk Afdeling D

Resume

Introduktion: Der er ingen klar konsensus om behandlingen af prostatacancerpatienter, der har lymfogen spredning. Formålet med undersøgelsen var at beskrive forløbet hos en konsekutiv serie patienter med nydiagnosticeret prostatacancer med lymfeknudemetastaser.

Materiale og metoder: Opgørelse af patienter med nydiagnosticeret prostatacancer og lymfeknudemetastaser (N⁺) uden skintigrafisk tegn på knoglemetastaser behandlet på Rigshospitalet i perioden 1995-2007. I undersøgelsen er der opgjort tid til biokemisk progression, tid til metastaser og overlevelse.

Resultater: I perioden fra 1995 til 2006 blev i alt 59 patienter fundet at have histologisk verificeret lymfogen spredning. Medianopfølgning var tre år. Medianalder ved diagnosen var 62 år. Præoperativ prostataspecifikt antigen var median 21 ng/ml. Endokrin behandling påbegyndtes hos 97% af patienterne efter median 14 dage. Mediantid til biokemisk recidiv var 1,8 år og femårs biokemisk recidivfri overlevelse var 14%. Mediantid til påvisning af fjernmetastaser var 4,4 år, og metastasefri femårsoverlevelse var 49%. I perioden døde 18 af de 59 patienter, heraf 15 af prostatacancer. Estimeret medianoverlevelse var 5,5 år.

Konklusion: Trods tidlig endokrin behandling er prostatacancer med lymfeknudemetastaser forbundet med en alvorlig prognose og en betydelig risiko for progression og sygdomsspecifik mortalitet.

Behandling af patienter med prostatacancer (PC) spænder fra observation over hormonbehandling til kurativ behandling i form af radikal prostatektomi eller strålebehandling.

Parallelt med stigende interesse for kurativ behandling af lokaliseret PC og en deraf følgende intensiveret stadieinddeling opdages patienter med isoleret spredning til regionale lymfeknuder i bækkenet (N⁺, M0) oftere. Biologisk og prognostisk er sygdommen hos disse patienter placeret mellem lokaliseret og egentlig fjernmetastatisk sygdom. Den optimale behandling er fortsat kontroversiel. Formålet med denne undersøgelse var at redegøre for forløbet i en konsekutiv serie af PC-patienter med nydiagnosticeret N⁺, M0-sygdom.

Materiale og metoder

Siden 1995 har man på Urologisk Afdeling, Rigshospitalet, anvendt en protokolleret behandlingsalgoritme for patienter med ikke-metastaserende (M0) PC. Patienterne er klassificeret efter International Union Against Cancer (UICC)'s TNM-klassifikation [1]. Patienter der har klinisk lokaliseret PC (cT1-2, N X/0, M0) og en forventet restlevetid på 10-15 år, er blevet tilbudt kurativt intenderet behandling i form af radikal prostatektomi eller strålebehandling. Patienter med prostataspecifikt antigen (PSA) = 10 ng/ml og/eller Gleasonscore ≥ 7 har i forbindelse med radikal prostatektomi fået foretaget bilateral lymfadenektomi. Patienter, hos hvem man enten har klinisk mistanke om eller har fundet biopsiverificeret ekstraprostatisk tumorbækst (\geq cT3), har, såfremt der forelå negativ knogleskintigrafi og normale resultater af en computertomografi, fået foretaget åben lymfadenektomi med rømning af lymfeknuderne bilateralt i fossa obturatorius. Pa-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

tienter med cT3/pT3 uden lymfeknudemetastaser har fået tilbudt strålebehandling i kombination med adjuverende endokrin terapi. Patienter med N⁺-sygdom er blevet tilbudt tidlig endokrin behandling.

Der er indsamlet oplysninger om patienter, der har fået foretaget lymfadenektomi i forbindelse med radikal prostatektomi eller som selvstændig procedure før evt. strålebehandling.

Kliniske data er indsamlet ved journalgennemgang og ved kontakt til patienternes lokalsygehus og/eller egen læge efter indhentning af samtykke fra patienten. For tre patienter var det kun muligt at indhente overlevelsstatus.

Biokemisk recidiv blev defineret som første PSA-stigning på 25% eller mere over lavest målte PSA-værdi (PSA nadir). Tid til påbegyndt behandling blev beregnet fra diagnosetidspunkt til påbegyndt hormonbehandling. Tid til M1-sygdom blev beregnet fra diagnosetidspunkt til første positive knogleskintigrafi. Dødsårsagen er vurderet ud fra journalmateriale, idet patienter med knoglemetastaser og stigende PSA blev anset for at være døde af PC, medmindre der forelå en anden åbenlys dødsårsag.

Undersøgelsen er godkendt af Datatilsynet, sagsnummer (2006-41-6200).

Analyse er udført med programmet SPSS (Chicago, Ill., USA). Resultaterne er opgivet som median og spændvidde. Der er anvendt nonparametrisk statistik, og $p < 0,05$ er anset for at være signifikant. Ved beregning af risiko for progression og død er Kaplan-Meier-estimat benyttet, og forskelle i overlevelse er testet med log-rank-test.

Resultater

I perioden fra 1995 til december 2006 blev der foretaget 511 lymfadenektomier heraf 292 (57%) i forbindelse med radikal prostatektomi. De resterende 219 (43%) var åbne lymfadenektomier, der blev udført for at udelukke lymfeknudemetastaser før strålebehandling. Der blev i perioden fundet 59 patienter med N⁺ PC. Af disse fik 13 (22%) påvist lymfeknudemetastaser efter gennemført radikal prostatektomi, mens 46 (78%) fik stillet diagnosen i forbindelse med lymfadenektomi udført før evt. strålebehandling.

Medianalderen på diagnosetidspunktet var 62 år (spændvidde: 52-71 år) (Tabel 1). Gleason-score var enten uoplyst eller på grund af for lidt materiale ikke mulig at bestemme hos fem patienter. PSA-værdi før lymfadenektomi forelå hos 56 (95%) patienter, og median PSA-værdi var 21 ng/ml (spændvidde: 3,1-267 ng/ml). PSA-værdierne var signifikant højere hos patienter med lokalavanceret PC, der fik foretaget lymfadenektomi (median 25,5 ng/ml), end hos patienter, der havde klinisk lokaliseret PC og fik foretaget lymfadenektomi i forbindelse med radikal prostatektomi (median 12 ng/ml).

Endokrin behandling blev påbegyndt hos 57 (97%) af patienterne efter mediant 14 dage (spændvidde: 0-152 dage). To patienter, der fik påvist lymfogen spredning i forbindelse

Tabel 1. Patientkarakteristika og primær behandling.

	Median (spændvidde)	Antal (%)
Alder, år	62 (52-71)	
<i>Klinisk stadie</i>		
T1	–	5 (8,5)
T2	–	15 (25,5)
T3	–	36 (61,0)
T4	–	3 (5,1)
<i>Gleason-score</i>		
5	–	2 (3,4)
6	–	9 (15,3)
7	–	19 (32,2)
8	–	19 (32,2)
9	–	5 (8,5)
Uoplyst/ikke vurderet	–	5 (8,5)
<i>Prostata-specifikt antigen</i>		
Radikal prostatektomi		
+ lymfadenektomi, ng/ml	12,0 (3,1-38)	
Lymfadenektomi alene, ng/ml	25,5 (7,5-267)	
<i>Primær behandling</i>		
Antiandrogen monoterapi	–	17 (28,8)
LHRH-agonist	–	38 (64,4)
Bilateral orkiektomi	–	2 (3,4)
Observation	–	2 (3,4)

LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone.

med radikal prostatektomi, fravalgte yderligere behandling – begge havde umåleligt PSA efter henholdsvis ni måneder og 27 måneder.

Median opfølgningstid var tre år (spændvidde: 0,3-8,0 år). Atten patienter døde, heraf blev PC vurderet som værende den tilgrundliggende dødsårsag hos 15 patienter. Median-overlevelsen var 5,5 år (spændvidde: 4,1-6,9 år) (Figur 1).

Biokemisk recidiv blev påvist hos 36 (64%). Halvdelen af patienterne nåede et PSA-nadir < 1 ng/ml under endokrin behandling. Hos seks patienter med kort opfølgning faldt PSA fortsat (Tabel 2). Mediantid til biokemisk progression var 1,8 år (spændvidde: 1,3-2,3 år). Femårsbiokemisk recidivfri overlevelse var 14% (Figur 1).

Progression til metastatisk sygdom blev påvist hos 19 (34%). Mediantid til udvikling af metastaser var 4,4 år (spændvidde: 3,2-5,7 år). Metastasefri overlevelse efter fem år var 49% (Figur 1). Medianoverlevelsen efter påviste metastaser var 180 dage (spændvidde: 10-748 dage).

Tabel 2 viser sammenhængen mellem patientkarakteristika og tid til henholdsvis biokemisk recidiv, udvikling af metastaser og risikoen for at dø af PC.

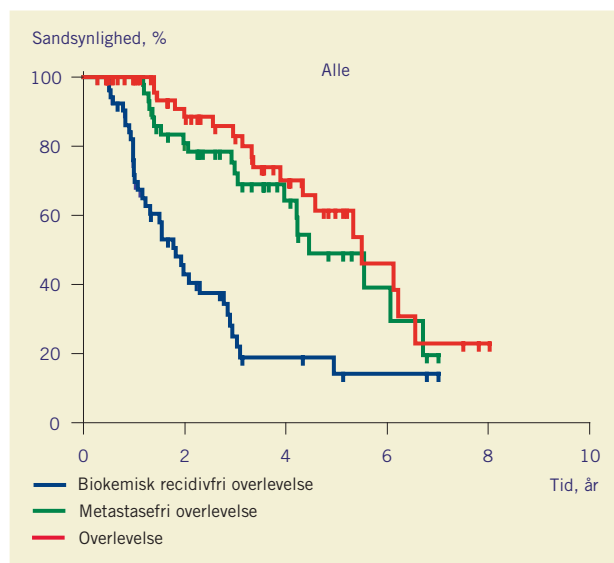
Patienter med PSA-nadir > 4 ng/ml syntes at have kortere tid til udvikling af metastaser end andre, men forskellen i mediantid til udvikling af metastaser var ikke signifikant.

Antallet af dødsfald på grund af PC inden for de enkelte patientkarakteristika ses i Tabel 2.

Alle døde patienter med Gleason-score ≥ 7 blev registreret som værende døde af PC.

Der kunne ikke påvises sammenhæng mellem præoperativt PSA og biokemisk recidivfri ($p = 0,13$) eller metastase-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 1. Biokemisk recidivfri overlevelse, metastasefri overlevelse og totaloverlevelse.

fri overlevelse ($p = 0,38$). Der var ingen forskel i biokemisk recidivfri ($p = 0,29$) eller metastasefri overlevelse ($p = 0,8$) afhængigt af PSA-nadir. Der var en næsten signifikant forskel i biokemisk recidivfri ($p = 0,07$) og metastasefri overlevelse ($p = 0,06$) afhængigt af Gleason-score (Figur 2). Der var ingen forskel mellem antiandrogen monoterapi og kastrationsbaseret behandling vurderet ved tid til progression og overlevelse.

Diskussion

Forløbet for patienter med N+ PC er ikke tidligere beskrevet i Danmark, og internationalt foreligger der kun et begrænset antal undersøgelser.

Hvorvidt PC-patienter med N+ bør påbegynde endokrin behandling umiddelbart eller i stedet kan afvente progression til mere avanceret sygdom med ossøs disseminering har været undersøgt i flere randomiserede undersøgelser.

I et svensk studie blev 91 T3/4, M0-patienter lymfadenektomeret, hvorefter de uanset N-kategori blev randomiseret mellem strålebehandling + orkiektomi og strålebehandling med orkiektomi ved progression. Blandt N⁺-patienterne blev der fundet signifikant mindre PC-mortalitet hos dem, der fik tidlig endokrin behandling i kombination med strålebehandling [2].

I det store Early Prostate Cancer Programme havde i alt 150 patienter N⁺, M0. Med kun tre års median opfølgning resulterede tidlig behandling med antiandrogenet bicalutamid 150 mg dagligt i en signifikant reduktion i risiko for udvikling af fjermetastaser sammenlignet med placebo. Svaret på, om dette resulterer i forlænget overlevelse, afventer længere opfølgning af patienterne [3].

Messing *et al* randomiserede 98 patienter med N⁺-sygdom, der var konstateret i forbindelse med radikal prostatektomi, til tidlig endokrin terapi eller observation til progression. Der var en markant og statistisk signifikant øget risiko for PC-specifik mortalitet, hvis patienterne afventede behandling til progression (*hazard ratio* (HR): 4,09; 95% konfidensinterval (KI): 1,76-9,48; $p = 0,0004$) [4].

I et EORTC-studie randomiserede Schröder *et al* 234 N⁺-patienter til tidlig endokrin versus sen behandling efter lymfadenektomi uden samtidig prostatektomi. I denne undersøgelse fandt man ingen signifikant forskel i overlevelsen mellem de to grupper, men en tendens til en længere overlevelse hos tidligt behandlede patienter (HR: 1,23; 95% KI: 0,88-1,71) [5].

Sammenlignes de to sidstnævnte studier, er der godt fire års forskel i medianoverlevelsen til fordel for det amerikanske. Om end en del af forklaringen på dette kan findes i betydelige forskelle i patientselektion, har det været diskuteret, om fjernelse af primærtumor i Messings undersøgelse kan have bedret prognosen for patienterne. I en ikke-randomiseret undersøgelse, hvori man sammenlignede radikal prostatektomi + lymfadenektomi med lymfadenektomi alene hos N⁺-patienter, der alle fik tidlig endokrin behandling, blev der fundet en signifikant bedre PC-specifik overlevelse efter ti år hos patienter,

Tabel 2. Præoperativt prostata-specifikt antigen (PSA)-, PSA-nadir- og Gleason-score-opfølgning.

	Antal patienter (%)	Biokemisk progression		Påviste metastaser		Død af prostatacancer	
		antal patienter (%)	mediantid, dage	antal patienter (%)	mediantid, dage	antal patienter (%)	mediantid, dage
<i>PSA-præ</i>							
< 10 ng/ml	13	6 (46)	1.209	4 (31)	782	3 (23)	657
≥ 10 ng/ml	43	29 (67)	1.049	15 (35)	1.065	12 (28)	1.220
<i>PSA-nadir</i>							
< 1 ng/ml	26 (51)	15 (58)	563	7 (27)	1.112	5 (19)	1.946
1-4 ng/ml	15 (29)	11 (73)	356	8 (53)	1.166	6 (40)	1.146
> 4 ng/ml	10 (20)	9 (90)	448	4 (40)	528	4 (40)	830
<i>Gleason-score</i>							
5-6	11	5 (45)	483	2 (18)	1.780	1 (9)	2.272
7-10	43	27 (63)	396	14 (33)	656	11 (26)	934

Antallet af patienter afhængigt af oplysninger om præoperativt PSA, PSA-nadir og Gleason-score.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

der fik foretaget radikal prostatektomi [6]. Undersøgelsen svækkes af, at der var forskelle i tumorbyrden i de to grupper. I en case-kontrol-analyse af en subgruppe af patienterne kunne man ikke påvise nogen overlevelsesgevinst ved radikal prostatektomi hos patienter med N⁺-sygdom. Der er således ikke klar evidens for, at radikal prostatektomi forlænger overlevelsen hos N⁺-patienter.

Ovenstående randomiserede undersøgelser udgør evidensgrundlaget for anvendelsen af tidlig endokrin behandling af N⁺-sygdom på vores institution. I nærværende undersøgelse er 17 (28,8%) patienter blevet behandlet med antiandrogen monoterapi i form af bicalutamid 150 mg dagligt. Denne behandling er sammenlignet med kastrationsbaseret terapi hos patienter med lokal avanceret PC, uden at man kunne påvise nogen forskel i tid til progression og overlevelse [7]. Sammenlignende studier mellem antiandrogen monoterapi og kastrationsbaseret behandling specielt hos N⁺-patienter foreligger ikke.

Andre typer af behandling af patienter med N⁺-PC er dårligt belyst, således også kemoterapi. Docetaxel afprøves p.t. hos patienter uden fjernmetastaser, men der foreligger endnu ingen resultater.

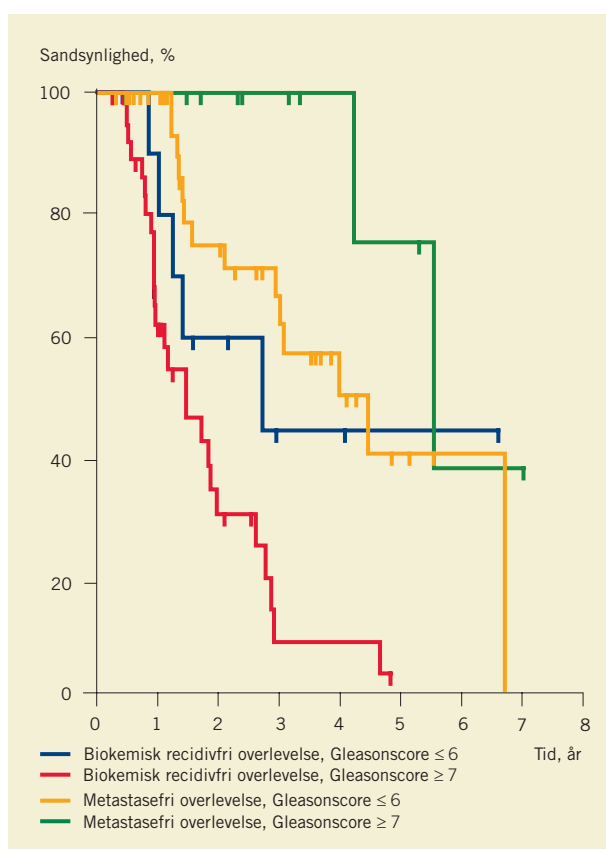
I nærværende undersøgelse beskrives forløbet af N⁺-sygdom hos 59 patienter. Undersøgelsens styrke er begrænset af dens retrospektive karakter, lavt patientantal og få tilfælde, når der stratificeres for præoperativt PSA, PSA-nadir og Gleason-score. Af denne grund var det ikke muligt at gennemføre en multivariatanalyse af data.

Præoperativt PSA var i vores undersøgelse ikke en selvstændig prognostisk faktor for biokemisk og metastatisk progression. Ligeledes fandt vi ikke en statistisk signifikant sammenhæng mellem PSA-nadir og progression. Tid til metastatisk sygdom var dog dobbelt så lang hos patienter med normaliseret PSA efter påbegyndt behandling end hos de patienter, hvis PSA aldrig faldt til < 4 ng/ml. PSA-nadir er da også påvist at have prognostisk betydning både hos patienter med lokalavanceret PC og metastatisk PC samt hos patienter efter kurativt intenderet behandling [8-11].

PSA-doblingstid er i andre studier påvist at være den stærkeste prädiktor for PC-specifik mortalitet, men på grund af for få PSA-værdier har vi ikke kunnet beregne PSA-doblingstider i vores undersøgelse [12].

Med den begrænsede statistiske styrke i vores relativt lille kohorte fandt vi ikke en statistisk signifikant sammenhæng mellem Gleason-score og biokemisk recidivfri eller metastasefri overlevelse, men patienter med Gleason-score ≥ 7 fik metastaser væsentligt hurtigere end patienter med Gleason-score ≤ 6 , hvilket med længere opfølgningstid sandsynligvis vil vise sig som kortere overlevelse.

Udvikling af fjernmetastaser er forbundet med udtalt morbiditet domineret af smerter og dårlig prognose. I nærværende undersøgelse var mediantiden til udvikling af fjernmetastaser 4,4 år.



Figur 2. Biokemisk recidivfri og metastasefri overlevelse afhængig af Gleason-score.

Knogleskintigrafi er ikke udført med faste intervaller, men på baggrund af symptomatologi og PSA-udvikling. Tiden til udvikling af knoglemetastaser kan derfor være overestimeret.

Medianoverlevelsen efter udvikling af fjernmetastaser hos patienter, der ikke tidligere har fået endokrin behandling, er 2,5-3 år. Blandt patienter i progression, der allerede er i endokrin behandling i progression, er medianoverlevelsen væsentligt kortere [13, 14]. Hos patienter, der i denne undersøgelse fik diagnosticeret knoglemetastaser, var medianoverlevelsen 0,5 år. Den korte overlevelse efter udvikling af knoglemetastaser kan dels forklares ved, at sygdommen progredierer i endokrin behandling, dels at tiden til udvikling af metastaser, som anført, kan være overestimeret.

I nærværende undersøgelse var den estimerede observerede medianoverlevelse 5,5 år. I et populationsstudie fra Sverige af *Aus et al* fandt man en median observeret overlevelse på 6,7 år [15]. I *Schröders* studie var den observerede medianoverlevelse 7,8 år hos gruppen af patienter, der fik tidlig endokrin behandling; næsten alle døde af PC [5]. Den kortere overlevelse i vores undersøgelse end i ovenstående referencer kan formentlig forklares med selektionen af patienter. Hvad angår klinisk T-kategori var vores materiale sammenligneligt med de to øvrige. Histologisk er præparaterne i både *Aus'* og *Schröders* studier graderet efter det tidligere anvendte

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

WHO-system, hvilket vanskeliggør sammenligning. I *Aus'* og *Schröders* studier var henholdsvis 43% og 29,4% af tumorerne lavt differentierede. I vores undersøgelse var 73% af tumorerne vurderet til Gleason-score ≥ 7 , så der synes at være en favorisering af patientmaterialet i de to øvrige studier, hvad angår den histologiske gradering.

Derudover er det muligt, at vores patientpopulation havde større tumorbyrde. Sandsynligheden for at påvise N^+ -sygdom er afhængig af omfanget af lymfadenektomi. Ekstensiv lymfadenektomi øger sensitiviteten, hvorved flere patienter får påvist lymfeknudemetastaser, hvilket kan medføre betydelig *stage migration*, da N^+ -populationen i et sådant scenarium vil inkludere et stigende antal patienter med begrænset tumorbyrde.

Et stigende antal positive lymfeknuder har negativ betydning for prognosen [16]. Det var i vores materiale ikke muligt at inddele patienterne efter antal positive lymfeknuder, idet der ikke konsekvent forelå oplysninger om det samlede antal undersøgte lymfeknuder. Der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger om omfanget af lymfadenektomi eller antallet af positive lymfeknuder i hverken *Aus'* eller *Schröders* studie.

Trods dokumenteret effekt på overlevelsen af tidlig endokrin behandling hos N^+ -patienter er der brug for yderligere undersøgelser, der belyser problemstillingen. I de ovennævnte studier er tidlig endokrin behandling blevet sammenlignet med behandling ved progression, typisk fjernmetastaser. Der er behov for undersøgelser, der belyser, om overlevelsen forringes, hvis såkaldt tidlig endokrin behandling afventer PSA-progression.

Behovet for optimering af den endokrine behandling ligesom behovet for nye behandlingsmetoder understreges af nærværende undersøgelse, hvor en medianoverlevelse på kun 5,5 år reflekterer den ganske alvorlige prognose for patienter med PC og lymfeknudemetastaser.

Korrespondance: *Martin Andreas Røder*, Urologisk klinik 2112, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: andreasroder@gmail.com

Antaget: 22. november 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Sobin LH, Wittekind C, red. TNM Classification of malignant tumors, 6th edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2002.
- Granfors T, Modig H, Damber JE et al. Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176:544-7.
- Iversen P, Wirth MP, See WA et al. Is the efficacy of hormonal therapy affected by lymph node status? data from the bicalutamide (Casodex) Early Prostate Cancer program. *Urology* 2004;63:928-33.
- Messing EM, Manola J, Yao J et al. 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.
- Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 MO prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846. *J Urol* 2004;172:923-7.
- Cadeddu JA, Partin AW, Epstein JI et al. Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer: a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology* 1997;50:251-5.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-82.
- Nickers P, Albert A, Waltregny D et al. Prognostic value of PSA nadir $<$ or $= 4$ ng/mL within 4 months of high-dose radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:73-7.
- Janoff DM, Peterson C, Mongoue-Tchokote S et al. Clinical outcomes of androgen deprivation as the sole therapy for localized and locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:503-7.
- Stewart AJ, Scher HI, Chen MH et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23:6556-60.
- Fowler JE, Jr., Pandey P, Seaver LE et al. Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J Urol* 1995;153:1860-5.
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004;172:S42-S46.
- Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 1997;11:1551-60.
- Schrijvers D. Androgen-independent prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007;175:239-49.
- Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003;43:627-31.
- Daneshmand S, Quek ML, Stein JP et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol* 2004;172:2252-5.