

Operative Behandlung des Prostata-Karzinoms

# Was Hausarzt und Onkologe aus Sicht des Urologen wissen sollten

**Ihr Patient hat ein auf die Prostata begrenztes Prostata-Karzinom? Was für Therapieoptionen gibt es? Wie kann mit einem Rezidiv nach Operation umgegangen werden? Dieser Artikel soll die Antworten auf diese Fragen geben.**

**Votre patient souffre d'un cancer de la prostate limité à la prostate? Quelles sont les options de traitement? Comment peut-on traiter une récurrence après la chirurgie? Cet article va fournir les réponses à ces questions**



Cyrill A. Rentsch, MD-PhD  
Basel

Die Geschichte der radikalen Prostatektomie ist mehr als 100 Jahre alt. In den vierziger Jahren wechselte man vom initial verwendeten perinealen Zugang auf den retropubischen Zugang und erst in den 80er Jahren wurde das aktuell meist verwendete Konzept mit Nervenschonung und blutarmer Entfernung der Prostata von Walsh publiziert [1]. Seither hat sich dieses Konzept unter massiver Verbesserung der Komplikationen und Nebenwirkungen durchgesetzt. Aber auch technische Errungenschaften wie die laparoskopische Roboterchirurgie haben ihren Platz auf dem hart umkämpften Markt gefunden. So werden in den USA bereits über 80% der Patienten mit der roboterassistierten Technik operiert [2]. In der Schweiz finden sich unseres Wissens mindestens 16 Operationsroboter, die zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.

## Stellenwert der radikalen Prostatektomie

Die operative Entfernung der Prostata stellt neben der Radiotherapie die Standardtherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms dar. Beide kurativen Verfahren haben in prospektiven Studien einen Überlebensvorteil zeigen können [3,4].

Leider haben aufgrund von Patienten-Rekrutierungsproblemen vergleichende, prospektive Studien zwischen Radiotherapie und radikaler Prostatektomie bisher keine konklusiven Resultate liefern können. In der CaPSURE Studie mit über 70'000 Patienten, die in einem Register in den USA erfasst und auf Empfehlung des jeweiligen Chirurgen behandelt wurden, zeigte sich aber ein mehr als doppelt so hohes Risiko der krebspezifischen Mortalität nach Radiotherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie [5]. Dies könnte sich dadurch erklären, dass die Patienten mit einem Hochrisikokarzinomen für die Entstehung eines Rezidivs, vermehrt der Radiotherapie zugeführt werden [6]. Bei den Karzinomen mit niedrigem Risiko für ein Rezidiv, scheint die Radiotherapie gleich effektiv wie die Operation. An dieser Stelle muss man der Radiotherapie zugute halten, dass die Lebensqualität in Bezug auf Potenz und Urinkontinenz in den ersten 2 Jahren nach Therapie vorübergehend besser ist als nach radikaler Prostatektomie [7].

Zur Klärung, welche Therapie für welchen Patienten am besten ist, laufen mehrere prospektive Studien. Eine ist die britisch geführ-

te ProtecT Studie mit über 110'000 Teilnehmern in einem Prostatakarzinom Screening Programm, welches 2008 die Patientenrekrutierung abgeschlossen hat. Über 1500 mit Prostatakarzinom diagnostizierte Patienten konnten in die drei Arme radikale Prostatektomie, Radiotherapie und aktive Überwachung randomisiert werden. In wenigen Jahren werden wir dazu mehr wissen [8].

## Indikation zur radikalen Therapie beim Prostatakarzinom

Obschon die radikale Prostatektomie, wie oben ausgeführt, das Überleben signifikant verlängert und Prostatakarzinom-bedingte Todesfälle effektiv verhindert, würde ein Grossteil der Patienten mit weniger aggressiven Karzinomen auch ohne radikale Therapie das Prostatakarzinom überleben. Gerade in den sehr umstrittenen Prostatakarzinom Screeningprogrammen, in denen sehr viele Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen diagnostiziert wurden, zeigt sich das ganz gut. So konnte man in der europäischen Screeningstudie nachweisen, dass, um einen einzigen Prostatakarzinom-bedingten Todesfall zu verhindern, theoretisch nahezu 50 Patienten (aus mehr als 1400 gescreenten Männern) radikal prostatektomiert werden müssten [9]. Weitaus stärker ist der Effekt der radikalen Operation aber auf die Metastasierung und letztendlich die Lebensqualität. Nach zehn Jahren haben radikal prostatektomierte Patienten aus einem nicht-screening Programm in weniger als 5% der Fälle klinisch nachweisbare Metastasen, nicht operierte Patienten hingegen in 15% [10]. In der Schweiz wird wegen der grossen Anzahl möglicher unnötiger Operationen kein PSA Screening empfohlen, sondern eine sogenannte individuelle Vorsorgeuntersuchung mit PSA-Bestimmung und klinischer Untersuchung der Prostata im Alter zwischen 50-70 Jahren. Bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese (Vater, Bruder) sollte die Vorsorge bereits mit 45 Jahren beginnen. Generell gilt, dass Patienten im Hinblick auf eine Therapie, eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben sollten [11]. Unter Beachtung der Lebenserwartung kann die Indikation zur Vorsorge und anschliessender Operation mit der nötigen Zurückhaltung auf biologisch jüngere Patienten mit einem Alter über 70 Jahre erweitert werden.

Eine Option, unnötige radikale Therapien zu verhindern, ist die aktive Überwachung des kleinvolumigen, gut differenzierten Prostatakarzinoms (Tabelle 1). Bessere Marker, die es ermöglichen, Patienten voneinander zu unterscheiden, die von einer Operation profitieren werden oder nicht, fehlen aber bislang.

### Einfluss der Diagnostik auf die Operation

Ein mittels Biopsie gesichertes, klinisch und bildgebend auf die Prostata lokalisiertes Prostatakarzinom gilt für die meisten Urologen als klassische Operationsindikation. Ein wichtiges diagnostisches Kriterium mit Einfluss auf die Operationsplanung ist die Prostatastanzbiopsie (siehe auch Tabelle 1). Diese sollte seitengetreunt, entsprechend den beiden Seitenlappen der Prostata erfolgen. Aktuell empfehlen die europäischen Richtlinien ein Minimum von insgesamt 10 systematisch angeordneten Biopsien, wobei bei grösseren Prostatae entsprechend mehr gewonnen werden sollten. Obschon Patienten, wie bereits erwähnt, mit lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3) oft der Radiotherapie zugeführt werden, scheinen besonders diese schwieriger zu operierenden Patienten mit höherem intra- und postoperativem Risiko, onkologisch besonders von einer radikalen Prostatektomie zu profitieren [12]. Stanzbiopsisch tumorfreie Seitenlappen rechtfertigen heutzutage die nervenschonende Chirurgie, deren Einfluss im nächsten Abschnitt behandelt wird.

### Erhaltung der Urinkontinenz und der erektilen Funktion

Neben der onkologischen Kontrolle des Karzinoms ist die Erhaltung der Lebensqualität die anspruchvollste Aufgabe an den Chirurgen, da durch die Operation die Urinkontinenz und Potenz massgeblich beeinträchtigt werden können. Die Fortschritte in der nervenschonenden Chirurgie haben deutlich dazu beigetragen, diese wichtigen Faktoren zu verbessern. So entspricht der Anteil inkontinenter Patienten in einem Schweizer Kollektiv 19 und 1%, wenn die Nervenbündel nicht, respektive beidseits geschont werden können [13]. Die Potenz wird durch die Operation stark beeinträchtigt. Die wahrscheinlich schlechtesten Zahlen zeigen, dass bis 80% der Patienten, die vor der Operation keine Potenzprobleme angeben, nach der Operation erhebliche Schwierigkeiten haben. Bei nervenschonender Technik reduziert sich dieser Anteil um ca. 20% [14]. Der onkologische Verlauf wird durch die Nervenschonung nicht beeinträchtigt, wenn die Patienten dafür sorgfältig ausgewählt oder intraoperative Schnellschnitte entlang der Absetzungsränder entnommen werden und gegebenenfalls im Bereich der neurovaskulären Bündel nachreseziert wird [15].

### Stellenwert der Lymphadenektomie

Die gängigen europäischen Richtlinien empfehlen eine Lymphadenektomie im kleinen Becken während der radikalen Prostatektomie. Der Nutzen der Lymphadenektomie wird jedoch teilweise kontrovers beurteilt. Sicher wird durch eine akkurat durchgeführte Lymphadenektomie, insbesondere mit Entnahme der Lymphknoten entlang der A. iliaca interna und gemessen an der Anzahl entnommener Lymphknoten (idealerweise um die 20) die Qualität des Stagings wesentlich beeinflusst. Dieses wiederum hat Einfluss auf die gewählte adjuvante Therapie bei Lymphknoten-positiven Patienten. Während in einer grossen prospektiven Studie, welche die sofortige versus die verzögerte Androgenablation bei Lymphknoten-positiven Patienten nach radikaler Prostatektomie verglich, zugunsten der sofortigen Therapie ausfiel [16,17], gibt es auch retrospektive Daten, die zeigen, dass Pati-

enten mit 2 oder weniger befallenen Lymphknoten ein deutlich besseres krebsspezifisches Überleben haben und wahrscheinlich nicht zwingend einem sofortigen Androgenentzug zugeführt werden müssten [18,19].

Bezüglich des therapeutischen Effekts der Lymphadenektomie bestehen keine konklusiven Daten, insbesondere keine randomisierten Studien, die in den höhergradigen Risikogruppen für Tumorrezidive nach radikaler Prostatektomie, die Lymphadenektomie vs. keine Lymphadenektomie verglichen hätten. Nur eine solche Studie könnte zeigen, ob durch Entfernung von nicht erkennbaren Mikrometastasen, aber auch Makrometastasen ein Überlebensvorteil entsteht. Bis dahin sollte die Lymphadenektomie standardisierter Bestandteil der radikalen Prostatektomie bleiben, insbesondere zumal die passagere Morbidität (Lymphödeme, Lymphozelen) bei insgesamt 4% der Patienten im Hinblick auf den möglichen Benefit vertretbar ist [20].

### Offene versus laparoskopische radikale Prostatektomie

Die aktuell wahrscheinlich am kontroversesten geführte Diskussion in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms ist die, ob die offene oder minimal-invasive Operationstechnik einander in irgendeiner Form überlegen sind. Wie bereits erwähnt hat sich der Siegeszug der Roboterchirurgie in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms bereits vollzogen. Klare Resultate prospektiver randomisierter Studien, die aber gezeigt hätten, dass die Roboterchirurgie in Bezug auf die onkologische Kontrolle oder die postoperative Lebensqualität der offenen Chirurgie überlegen ist, existieren jedoch bisher nicht. Publierte Vorteile der Roboterchirurgie sind die kürzere Hospitalisationszeit und der geringere intraoperative Blutverlust [21]. Neben diesen zur offenen Chirurgie geringen klinischen Vorteilen erfahrener Zentren, konnte die Roboterchirurgie bisher keinen finanziellen Vorteil gegenüber der offenen Chirurgie zeigen [22]. Andererseits konnte die etablierte offen-chirurgische Operationstechnik in kürzester Zeit mit vergleichbarem onkologischem sowie funktionellem out-

TAB. 1	Gängige „active surveillance“-Kriterien	
	PRIAS	Epstein
Stadium	T1c – T2	T1c
PSA (ng/ml)	<10	–
PSA-Density (ng/ml/ml)	≤0.2	≤0.15
Positive Biopsien (n)	≤2	≤2
Gleason Score	≤6 (3+3)	≤6 (3+3)
Befall der Stanze	–	<50%

„Active surveillance“ ist eine experimentelle Therapie, über der die Bücher noch nicht geschlossen sind. Die oben aufgeführten, meist verwendeten Hauptkriterien schliessen eine Mindestanzahl von Biopsien nicht ein, was aber aus unserer Sicht wichtig ist (>10). Unklar ist nach wie vor das optimale Nachkontrollschema mit Biopsien und PSA Bestimmungen. Der Entscheid von der „active surveillance“ auf eine radikale Therapie zu wechseln, kann z.B. bei einer Zunahme des Gleason scores (ca 5% der Patienten) oder einer Verminderung der PSA-Verdoppelungszeit unter 3 Jahre (ca. 20% der Patienten) gefällt werden [26]. PRIAS: Prostate Cancer Research International: Active Surveillance.

TAB. 2 Einteilung in Risikogruppen beim lokalisierten Prostatakarzinom					
	PSA (ng/ml)		Gleason Score		Klinisches Stadium
Low Risk	<10	und	≤ 6	und	T1-T2a
Intermediate Risk	10–20	oder	7	oder	T2b-T2c
High Risk	>20	oder	8–10	oder	T3-T4

Diese Einteilung gilt für die Risikostratifizierung vor Strahlentherapie.  
Für eine Risikostratifizierung vor radikaler Prostatektomie kann folgender Link aufgerufen werden: <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/index.aspx>.

come in ein minimal-invasives Verfahren umgesetzt werden. Es ist zu erwarten, dass mit zunehmender Erfahrung in der Roboterchirurgie eine weitere Verbesserung der positiven Absetzungsrand- und Kontinenz- bzw. Potenzraten erreicht werden kann.

Finanzielle Aspekte dominieren heute die Medizin. Im Rahmen der Verselbständigung der Spitäler wird mit neuen technischen Geräten um Patienten geworben. Andererseits bemüht sich der Staat um evidenzbasierte Medizin, um die Kosten für Patient und Staat möglichst tief zu halten. Unter diesen Aspekten bleibt es wichtig, den Patienten die optimal Therapie zu bieten und die zügige Standardisierung eines der beiden operativen Verfahren wird von entscheidender Bedeutung für eine qualitativ hochstehende Ausbildung und Patientenversorgung.

### Adjuvante Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie

Grundsätzlich wird die adjuvante Radiotherapie bei Hochrisikotumoren (T3 und/oder R1 Resektion) von der „salvage“ Radiotherapie bei postoperativem PSA Rezidiv unterschieden. Obschon der R1 Status beim Prostatakarzinom das Lokalrezidiv am besten voraussagen kann, und diese Patienten auch am besten von einer adjuvanten Bestrahlung profitieren, kann man bei weniger als einem Drittel der Patienten mit einer pathologisch definierten R1 Resektion effektiv ein Lokalrezidiv nachweisen [23]. Entsprechend profitieren knapp ein Drittel der Patienten von einer sofortigen postoperativen Bestrahlung [24]. Andere Analysen zeigen jedoch auch, dass eine „salvage“ Radiotherapie bei Patienten mit T3 Tumoren und R1 Status sehr gute Resultate liefert, wenn die Patienten mit biochemischem Rezidiv bei einem möglichst tiefen PSA Wert (< 0.2 ng/ml) im Sinne einer Salvage Therapie behandelt werden [25]. Wir kontrollieren daher Patienten mit T3 Tumoren und R1 Resektionen engmaschig nach und behandeln diese erst bei nachgewiesenem PSA Rezidiv und ersparen damit wahrscheinlich einem Teil der Patienten eine Radiotherapie. Gemäss Literatur ist es aber nicht falsch, Hochrisikopatienten direkt der adjuvanten Radiotherapie zuzuführen, denn die randomisierten Studien, welche die adjuvante versus die Salvage Radiotherapie vergleichen, laufen erst noch (z.B. RADICALS) [26].

### Behandlung des postoperativen PSA-Rezidivs

Nach einer erfolgreichen radikalen Prostatektomie ist der PSA Wert nach 6 Wochen nicht mehr nachweisbar. Trotzdem muss im Verlauf bei etwa einem Drittel aller Patienten im Langzeitverlauf mit einem PSA Rezidiv gerechnet werden [27]. Ein postoperatives PSA Rezi-

div ist nach internationalen Richtlinien als zwei konsekutive Messungen eines PSA-Wertes über 0.2 ng/ml definiert. Dabei stellen sich drei Probleme: Wo ist dieses Rezidiv - lokal oder systemisch, und wann und wie behandeln wir es? Das Risiko eines postoperativen PSA Rezidivs kann anhand diverser Nomogramme vorausgesagt werden (z.B. unter <http://nomograms.mskcc.org/Prostate/index.aspx>).

Ungefähr die Hälfte aller Rezidive sind rein lokal und die andere Hälfte lokal und/oder systemisch [28]. Wie im vorigen Abschnitt ausgeführt, ergibt sich durch eine frühe Bestrahlung bei tiefem PSA Wert und entsprechend kleiner Tumormasse eine bessere lokale Tumorkontrolle als bei höheren PSA-Werten. Zu diesem Zeitpunkt sind die Tumormassen so klein, dass sie mit den üblichen bildgebenden Verfahren nicht nachgewiesen werden können. Obschon es Hinweise gibt, die die Unterscheidung von einem lokalen oder systemischen Rezidiv ermöglichen, wissen wir zurzeit nicht mit letzter Gewissheit, woher das PSA Rezidiv bei tiefem PSA-Wert stammt.

Neben der bereits oben erwähnten RADICALS Studie, die abgesehen vom Vergleich adjuvanter versus Salvage Radiotherapie auch die Rolle der begleitenden Androgenablation untersucht, läuft auch eine SAKK-Studie, welche die optimale Bestrahlungsdosis bei Patienten mit PSA Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ohne begleitende Hormontherapie evaluiert (SAKK 09/10). Dabei werden Patienten mit einem PSA Rezidiv < 2 ng/ml ohne makroskopischen Tumornachweis zu Behandlungsdosen von 64 oder 70 Gy randomisiert. Praktisch alle Universitäts- und grossen Kantonsspitäler der Schweiz beteiligen sich an dieser Studie.

Dr. med. Cyrill A. Rentsch, MD-PhD  
 Dr. med. Svetozar Subotic  
 Prof. Dr. med. Alexander Bachmann  
 Prof. Dr. med. Thomas Gasser  
 Urologische Universitätsklinik Basel-Liestal  
 Universität Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel  
 crentsch@uhbs.ch

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Die radikale Prostatektomie hat ihren festen Platz in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms und kann Todesfälle effektiv verhindern
- ◆ Die Diagnostik und Indikationsstellung zur Operation sollte zum Ziel haben, unnötige Operationen möglichst zu verhindern
- ◆ Die Technik der Nervenschonung erhöht die Lebensqualität in Bezug auf die postoperative Potenz und Kontinenz mit einem vertretbaren Risiko in Bezug auf die onkologische Kontrolle
- ◆ Eine sorgfältige Lymphadenektomie erhöht die Genauigkeit des Stagings und der Indikation zur adjuvanten Therapie
- ◆ Wir empfehlen unseren Patienten mit Prostatakarzinomen mit hohem Rezidivrisiko nicht die unmittelbare postoperative Bestrahlung, sondern erst beim PSA Rezidiv, wenn keine Fernmetastasen nachgewiesen werden können.

## Literatur:

1. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate*. 1983;4:473-85.
2. Lavery H, Samadi D, Levinson A. Not a zero-sum game: The adoption of robotics has increased - overall prostatectomy utilization in the United States. <http://www.waua2011.org/abstracts/printpdfcm?ID=76>. [Abstract]. 2011.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:1977-84.
4. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:301-8.
5. Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 116:5226-34.
6. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007. *World J Urol*. 2008;26:211-8.
7. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1063-8.
8. Lane JA, Hamdy FC, Martin RM, Turner EL, Neal DE, Donovan JL. Latest results from the UK trials evaluating prostate cancer screening and treatment: the CAP and ProtecT studies. *Eur J Cancer*. 46:3095-101.
9. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-8.
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 364:1708-17.
11. Thalmann GN, Merz VW, Gasser TC, Studer UE. Die Prostatakarzinom-Vorsorgeuntersuchung und ihre Konsequenzen. *Schweiz Med Forum*. 2010;10:545-7.
12. Yossepowitch O, Eastham JA. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *World J Urol*. 2008;26:219-24.
13. Kessler TM, Burkhard FC, Studer UE. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;51:90-7.
14. Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, Fernández P, Macías V, Marino A, et al. Quality-of-life impact of primary treatments for localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. *J Clin Oncol*. 28:4687-96.
15. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8:133-9.
16. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999;341:1781-8.
17. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, 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.
18. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol*. 2009;55:261-70.
19. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54:344-52.
20. Wyler SF, Sulser T, Seifert HH, Ruszat R, Forster TH, Gasser TC, et al. Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for high-risk prostate cancer. *Urology*. 2006;68:883-7.
21. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009;55:1037-63.
22. Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, Choueiri TK, Choi WW, Lei Y, et al. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. *J Clin Oncol*. 29:1517-24.
23. Yossepowitch O, Bjartell A, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau BD, Karakiewicz PI, et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol*. 2009;55:87-99.
24. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol*. 2007;25:4178-86.
25. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol*. 2007;25:2225-9.
26. Parker C, Clarke N, Logue J, Payne H, Catton C, Kynaston H, et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19:167-71.
27. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999;281:1591-7.
28. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24:3973-8.
29. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. *Curr Urol Rep*. 11:165-71.