
Behandlingslinjer för prostatacancer, för och emot PSA

TIMO JOENSUU

Primär behandlingspraxis för prostatacancer har radikalt förändrats i Finland under de senaste tio åren. Andelen strålbehandlade har ökat mångfalt, medan andelen nya fall som opereras har förblivit konstant. Andelen strålbehandlade är redan dubbelt så stor som andelen opererade patienter. Också i USA har de opererades andel halverats på tio år, men i motsats till USA ges strålbehandlingen i Finland i mer än 90 procent av fallen externt; andelen som behandlas med brachyterapi är mindre än 10 procent i Finland. I USA får cirka en tredjedel extern strålbehandling, en tredjedel behandlas med brachyterapi och en tredjedel kirurgiskt. Det arbete som har gjorts för att utveckla och produktifiera dosplaneringsprogrammen, så att också de bästa intensitetsmodulerande programmen i princip kan användas även på de minsta sjukhusen, grundar sig i hög grad på finländskt kunnande. Det produktutvecklingsarbete som finländska fysiker har inlett, fortsätter ännu i Finland, i tillverkaren Varian Medical Systems regi.

Behandlingen av metastaserad prostatacancer har förändrats på samma sätt som behandlingen av primärcancer. Behandlingen av prostatacancer är säkert den verksamhetssektor på cancerklinikerna som har vuxit mest under de senaste åren, och i det stora hela är patientgruppen ny. Då jag inledde min specialisering på cancerklinikerna år 1993 erbjöds män med prostatacancer främst strålbehandling för att lindra intensiv skelettsmärta. Prostatacancerpatienterna hänvisades traditionellt till urologer för behandling. Under det nya millenniet har också prostatacancer visats vara känslig för nya cytostatika, medan olika hormonbehandlingar har behållit sin traditionella ställning som förstalinjesbehandling vid spridd cancer. Hormonbehandling rekom-

menderas också som adjuvant behandling för män vars cancer kännetecknas av speciella biologiska riskfaktorer (1, 2).

På samma gång som behandlingarna har utvecklats, har antalet fall ökat markant, och cancer upptäcks allt oftare på ett mycket tidigt stadium. Specialisterna har därför på nytt börjat diskutera om prostatacancer alls borde behandlas (3, 4), eller om man ens borde undersöka förekomsten av cancer hos symptomfria män (5). Man har också uttryckt oro för att behandlingarna kanske gör männen sjukare än vad cancer skulle hinna med under männens livstid (6–9). Som ett nytt förstalinjesalternativ har man också i Finland börjat med forskningsinriktad aktiv exspektans (10). Ambitionen är att senarelägga strålbehandlingen eller operationen – i själva verket skulle männen, om den aktiva exspektansen lyckas fullständigt, inte alls behöva dessa aktiva behandlingar utan cancer skulle bli passiv.

Men att leva med cancer innebär ökad rädsla och livsångest (11). Aktiv exspektans kräver att man hela tiden omvärderar cancers utbredning och tillstånd samt tar upprepade biopsier. Vi har inte heller långvariga uppföljningsresultat (längre än 10 år) av att inte behandla cancer. Detta är av betydelse då man bedömer handläggningen av cancerfall

FÖRFATTAREN

Docent **Timo Joensuu** är specialist i cancersjukdomar och strålbehandling. Han är tjänstledig från Kliniken för cancersjukdomar och verkar för tillfället som överläkare på det nya privata cancer-sjukhuset Docrates. Han har bedrivit grundforskning i hormonterapi och cellcykelreglering samt bedriver klinisk forskning inom bl.a. prostata-, och pankreascancer.

hos män under 70 år. Enligt Statistikcentralen i Finland var den förväntade återstående livslängden hos 60-åringar 20 år och ännu hos 70-åringar mer än 10 år. Under PSA-epoken undersökte Carter (12) män yngre än 70 år med prostatacancer med låg risk där man hade börjat med expektans, och konstaterade att 73,2 procent av fallen slutade med fördröjd behandling inom fyra år efter det att cancer hade upptäckts och expektansen inletts. Prostatacancerregistret CaPSURE är en databas som har sammanställts prospektivt sedan år 1995; den visar cancers egenskaper och behandlingspraxis i USA. Enligt databasen skulle 16 procent ha fyllt kriterierna för aktiv expektans och i 9 procent av fallen valde man expektans (13).

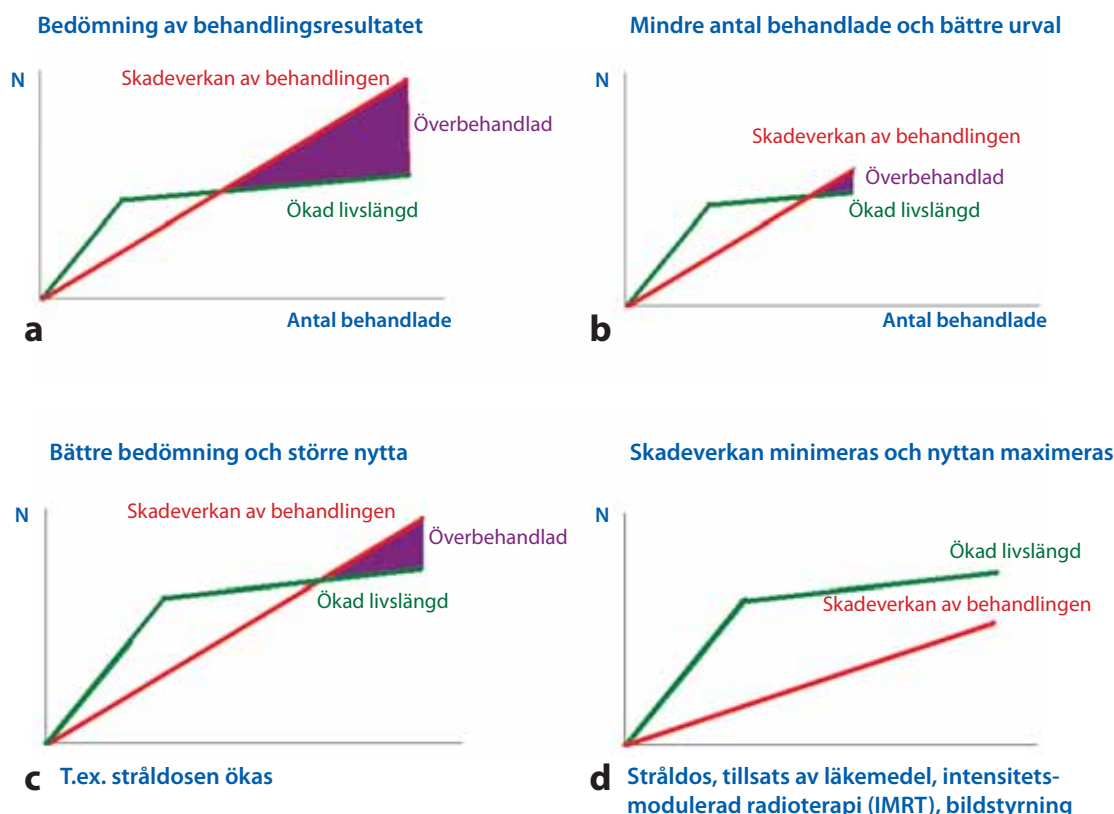
Då man bedömer prostatacancers väsen, vårdbehovet på befolkningsnivå, den medicinska evidensen för nyttan av behandlingarna samt biverkningarna, måste man beakta hur praxis varierar i Finland, Nordamerika och i andra länder. I Finland pågår en PSA-screening studie i Birkaland och i huvudstadsregionen. En del av männen i riskåldern kallas till laboratorietest som kan leda till noggrannare undersökningar och till att cancer upptäcks. För de testade väljs en kontrollgrupp män som inte förväntas låta testa sig, så att man sedan i sinom tid kan få fram vilken effekt testet har. Hur går det för de otestade männen och vad för det med sig att bli kallad till testet? PSA-testet har använts kommersiellt sedan år 1986. Urologer och cancerorganisationen i USA rekommenderar PSA-test för män, i motsats till Finland, där man i officiella ställningstaganden försöker skydda den pågående studien.

Olika praxis beträffande PSA-testning har lett till att prostatacancer upptäcks i olika skeden. Med PSA-testning hittar man prostatacancer i medeltal 6–14 år tidigare än utan test, beroende på hur gamla de undersökta männen är och hur de aggressiva cancerfallen upptäcks (14). Det har uppskattats att en allt mindre del av de upptäckta cancerfallen har klinisk betydelse då de upptäcks. Eftersom PSA-testningen inleds vid 50 års ålder, eller hos en del till och med tidigare, och eftersom testet görs årligen, hittar man cancerfall i så tidiga stadier och vid så låga PSA-nivåer (under 5), att det har uttryckts behov för en mera sensitiv och specifik metod att upptäcka cancer (15–19). I Finland verkar situationen dock vara en annan. Av de strålbehandlade på HUCS år 2004 hade 30 procent högriskcancer; det var fall där man ansåg att primär

strålbehandling och troligen också enbart operation var otillräckliga för att bota cancer. För män med cancer vars biologiska egenskaper ökar risken för recidiv, undersöker man också vid prostatacancer liksom vid andra cancerformer nya möjligheter till adjuvant behandling som tillägg till operation och strålbehandling. Adjuvant hormonbehandling har redan blivit så vedertagen att upp till 70 procent av de fall som strålbehandlades på HUCS år 2004 fick sådan behandling. I amerikanska forskningsmaterial kan andelen kliniskt betydelsefulla, av de cancerfall som upptäcks, ligga under 10 eller till och med under 5 procent. De som strålbehandlades på HUCS hade å andra sidan i medeltal en PSA-nivå kring 10, och man kan på basis av det uppskatta att 50 procent av cancerfallen i ett finländskt material är kliniskt betydelsefulla. Det kan hända att det i Finland finns till och med mer än 50 procent ännu oupptäckt kliniskt betydelsefull prostatacancer på de områden där cancerfallen upptäcks på basis av tillväxt, spridning och symtom och inte på basen av PSA-test som hittar symtomfria stadier.

I Finland har man kritiserat PSA-testningen och mängden biopsier också för att cancer bara hittas hos en mycket liten del av de patienter som har undergått biopsi. Biopsier tas så att säga i onödan, och provtagningen i sig är ett otrevligt ingrepp för många män. Det låga antalet positiva biopsier förklaras delvis med att ju tidigare cancerstadier man söker, desto mindre är området där cancer växer och det finns en ökad risk för att nålen inte träffar tumören, vars läge eventuellt gör det mycket svårt att komma åt den. Det har visats att tumören hos en del män ligger så besvärligt till att den kan hittas bara genom upp till 30 biopsier i narkos via perineum, vilket delvis beror på anatomisk variation. Sådana ingrepp görs bara om det finns skäl att misstänka en aggressiv lokal tumör som inte kan nås med traditionella biopsimetoder (20).

Den låga träffsäkerheten, de få fynden och frustrationen över onödiga biopsier kan förklaras också med de finländska rekommendationerna för PSA-test. Ett enstaka mätvärde som ligger utanför referensvärdena hos en symtomfri man vållar huvudbry i diagnosfasen. Storleken på prostata varierar dock hos männen, och då finns det också ett varierande antal PSA-producerande celler. PSA är inte cancerspecifikt utan olika inflammatoriska förändringar i prostata kan också påverka utsöndringen av PSA. Värdet är inte absolut,



Figur 1.

X-axeln i figurerna visar antalet män som behandlats för prostatacancer. På Y-axlarna visas antalet män vars liv förlängs till följd av behandlingen (grönt streck) samt antalet män som får skadeverkningar av behandlingen (rött streck). Om det finns fler män som har fått skadeverkningar än män som fått ökad livslängd, kan man tala om överbehandling, Figur 1a. Man kan försöka minska de överbehandlades antal genom bättre selektion av behandlade och genom att minska deras antal, Figur 1b. Alternativt bedömer man cancers biologiska egenskaper noggrannare och ökar antalet män som har nytta av behandlingen genom att öka stråldosen för dem som mest sannolikt botas av en ökad stråldos, Figur 1c. Målet för behandlingen borde vara att maximera nyttan och på samma gång minimera skadorna. Inom strålbehandlingen skulle detta innebära att man dels optimerar stråldosen individuellt, dels eventuellt kombinerar primärbehandlingen med läkemedel, samt att noggrannheten maximeras genom dosplanering, att patienten fixeras och att vävnadsrörelsen elimineras med användning av tekniska optimeringsmöjligheter som IMRT, Figur 1d.

utan det förekommer en naturlig variation. Den finländska sällningsstrategin går ut på att mätningarna görs med fyra års intervall. Då har man att göra med mer eller mindre enstaka mätvärden, jämfört med en situation där mätningarna skulle göras årligen och inledas i god tid innan kliniska cancerförändringar uppkommer, alltså hos män under 50 år. En årlig uppföljning skulle ge tilläggsinformation för att bedöma behovet av biopsi.

Eftersom amerikanerna utgående från sin annorlunda PSA-testpraxis har stora material på hur PSA-värdena utvecklas före en cancerdiagnos, har D'Amico och medarbetare analyserat den prognostiska betydelsen av PSA-förändringar (21, 22). Om stegringen i PSA under året före prostatacancerdiagnosen

har varit mer än två enheter, förutsäger det en aggressiv cancer. Man anser att denna tilläggsinformation är lika värdefull som Gleasons histologiska klassificering. Det som gör informationen speciellt värdefull är att den verkar göra det möjligt att sälla fram just de cancerfall som borde behandlas, också vid en låg PSA-nivå. Eventuellt går det också att få fram de fall där enbart operation eller enbart strålbehandling inte räcker till. Med nuvarande praxis har man inte alls tillgång till denna värdefulla information i Finland, om inte männen självmant har följt med hur det egna värdet har utvecklats.

Många faktorer inverkar på den stråldos som behövs för att bota en cancer, men allmänt taget kan sägas att ju flera cancerceller

det finns, desto större dos behövs för att eliminera dem och desto fler biverkningar ger behandlingen upphov till. För att rikta strålbehandlingen är det också väsentligt att veta om cancer är helt inne i prostatakapseln eller om den redan har vuxit genom kapseln, för att inte tala som situationen då cancer ha spritt sig lokalt till de närliggande vävnaderna och till lymfknutorna. Det väsentliga är inte om man alls ska ge strålbehandling, utan hur och i vilket skede den ges: bestrålar man enbart prostata eller också sädesblåsorna och lymfknutorna, hur stor marginal utanför prostata bestrålas, samt hur bestämmer man stråldosen som urinblåsan och ändtarmen får? Har man ytterligare beaktat prostatas dagliga rörelse bland annat beroende på blåsans och ändtarmens fyllnadsgrad, har man säkerställt prostatas läge och har man använt diagnostisk avbildning för att styra strålningen o.s.v.? (23).

Strålbehandling som ges i ett senare skede ger sannolikt mycket fler biverkningar, eftersom behandlingen inte är densamma då den ges sent som då den ges tidigt. Enligt en utredning av Finlands cancerregister förkortar prostatacancer i medeltal männens livslängd ytterst lite om ens alls. I undersökningar kan man knappast påvisa betydande skillnader på befolkningsnivå i den förväntade livslängden mellan olika behandlingsstrategier. År 2005 dog 776 män i Finland i prostatacancer, vilket var bara tre procent av alla då levande män som hade fått diagnosen prostatacancer. Det är dock lika många dödsfall som under samma tid orsakades av pankreascancer (397), hjärntumörer (174), myelom (117), akut leukemi (74), testikel- (7) och ögoncancer (7) sammanlagt. På samma gång som man bekymrar sig om eventuell överbehandling lyder frågan: Skulle dessa dödsfall i prostatacancer kanske ha kunnat förhindras med kurativ behandling i tid? Man måste också komma ihåg att alla cancerdödsfall inte orsakas av aggressiva cancerformer (24). Upp till en tredjedel av dem som dör i prostatacancer har en tumör som klassificeras bara som Gleason score (GS) 5 eller lägre (25).

Aktiv behandling av prostatacancer med låg risk är mindre intensiv och behandlingen ger ett gott resultat med få biverkningar, utan att man behöver använda höga stråldoser eller kombinationer av behandlingsformer. Efter aktiv behandling av cancer i ett tidigt stadium behöver man mycket sällan tilläggsbehandling, och samtidigt undviker man behovet av hormonbehandling. I fjol började

man utvärdera behovet av hormonbehandling mycket kritiskt (26). Överlag hör hormonbehandlingarna fortfarande till de mest effektiva och bäst tolererade behandlingsformerna för spridd cancer. Kastrationsbehandlingen har mer än halvsekellånga anor. I och med att man har tagit i bruk Gleason- och PSA-klassificeringarna, har man lärt sig identifiera de cancerformer som har ökad recidivtendens (27, 28, 29) trots lyckad lokalbehandling. Man har kunnat visa att adjuvant hormonbehandling förlänger männens livslängd speciellt vid cancerfall med hög risk ($GS > 7$ eller $PSA > 20$). Hormonbehandlingarna har ökat under de senaste tio åren (30), och speciellt betydande har ökningen varit i kombination med strålbehandling (31).

Till biverkningarna av kastrationsbehandling hör som känt värmevallningar, sexuell håglöshet och erektil dysfunktion, nedsatt prestationsförmåga, anemitendens, minskad muskelmassa, gynekomasti, mastodyn och osteoporos. Behandling med LHRH-analoger inverkar på testosteronnivån på samma sätt som traditionell orkiektomi, och biverkningarna är likadana. Eftersom man tidigare tillgrip hormonbehandling bara vid spridd cancer, var det förstaeligt att hormonbehandlingens biverkningar ansågs vara små jämfört med de problem som obehandlad cancer gav upphov till. När hormonbehandlingar nu rekommenderas för helt symtomfria och yngre män än tidigare, har också livskvalitetsfaktorerna fått ny betydelse (32). På grund av den icke-steroidala antiandrogena verkningsmekanismen kan biverkningarna av bicalutamid vara betydligt mindre med bevarad behandlingseffekt (33–35).

Trots att behandling med LHRH-inducerad kastration minskar cancerdödligheten, har färskare resultat enligt vilka behandlingen kan öka dödligheten av andra orsaker än cancer väckt speciell oro. LHRH-behandlingarna antas öka risken för diabetes, hjärtsjukdomar som infarkter och plötslig hjärtdöd (36–39). LHRH kan öka mängden subkutan fett med 11 procent under ett års behandling. Kastration med LHRH-analoger orsakar också åderförkalkning, den höjer fastenivån av insulin i plasma och minskar insulinkänsligheten, höjer kolesterolnivån samt förlänger QT-tiden (40–44).

Vid valet av behandling för prostatacancer är individualiteten speciellt viktig. Med det avses faktorer som inverkar på patientens livskvalitet, allt det som patienten för egen del anser vara viktigt, men också faktorer i

samband med cancers biologiska egenskaper. Patientens övriga sjukdomar och riskfaktorer bör beaktas, speciellt med avseende på hjärt-kärlsjukdomar, metaboliskt syndrom och diabetes. I idealfallet tolkar onkologen för patienten betydelsen av de undersökningar som gjorts så begripligt att patienten själv kan delta i vårdbesluten. För att minimera skadeverkningarna av behandlingarna finns olika strategier (Figur 1). Eventuell överbehandling kan minimeras genom ett minskat antal behandlade män. Å andra sidan kan man sträva efter att öka nyttan av den givna behandlingen, som vid doseskalerad strålbehandling. Man kan också försöka eliminera skadorna genom att optimera strålbehandlingens tekniska detaljer (t.ex. genom intensitetsmodulerad radioterapi, IMRT) och att eventuellt kombinera behandlingen med läkemedel (22). Operationsmorbidityten kan man försöka minska genom att centralisera operationerna (45).

Docent Timo Joensuu

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar

PB 180

00029 HNS

timo.joensuu@hus.fi

timo.joensuu@docrates.com

Referenser

- Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski R, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM (Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel): Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 Update. *J Urology* 2007;177: 2106–31.
- Nelson WG, Saad F, Debruyne FMJ, Eisenberger MA, Fourcade R, Frenkel EP, Kantoff PW, Kumon H, Nasu Y, Oudard S, Wirth M. New therapeutic targets and treatments for metastatic prostate cancer. In *Prostate Cancer*. Health Publications. ISBN 0-9546956-5-8. Eds McConnell J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J 2006;311–345.
- Klotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2006;7(5): 355–362.
- Klotz LH, Nam RK. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer, clinical experience and number needed to treat analysis. *Canadian J Urology* 2006; 13(Suppl 1): 48–55.
- Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA screening among elderly men with limited life expectancies. *JAMA* 2006;296:2336–42.
- Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A. ProtecT Study Group. Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technology Assessment* 2003; 7(14):1–88.
- Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *The J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1358–67.
- Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, Hamilton A, Hoffman RM, Stephenson RA, Potosky AL, Stanford JL. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from prostate cancer outcomes study. *J Urol* 2005; 173:1701–05.
- Wong Y-N, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, Montagnet C, Armstrong K. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men *JAMA* 2006;296:2683–93.
- Rannikko A ja Ruutu M. Eturauhassyövän Aktiivinen seuranta on tutkimuksellista. *Finlands Läkartidning* 2007.
- Denberg TD, Melhado TV, Steiner JF. Patient treatment preferences in localized prostate carcinoma: the influence of emotion, misconception, and anecdote. *Cancer* 2006;107 (3): 620–630.
- Carter CA, Donahue T, Sun L, Wu H, McLeod DG, Amling C, Lance R, Foley J, Sexton W, Kusuda L, Chung A, Soderdahl D, Jackman S, Moul JW. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J Clinical Oncol* 2003; 21(21):4001–08.
- Barocas DA, Cowan J, Smith JA, Carroll PR Jr. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database. *Proc Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symposium* 2007. Abstract 292 p 217 Ed. Crunberg SM.
- Parker C, Muston D, Melia J, Moss S, Dearnaley D. A model of the natural history of screen-detected prostate cancer, and the effect of radical treatment on overall survival. *BJC* 2006;94:1361–68.
- Wang X, Yu J, Sreekumar A, Varambally S, Shen R, Giachero D, Mehra R, Montie J, Pienta KJ, Sanda MG, Kantoff PW, Rubin MA, Wei JT, Ghosh D, Chinnaiyan AM. Autoantibody signatures in prostate cancer. *The NEJM* 2005;353(12):1224–35.
- Hampton T. New markers may help predict prostate cancer relapse risk. *JAMA* 2006;295:2234–38.
- Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5- α -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urology* 2006; 176:868–874.
- Schmidt U, Fuessel S, Koch R, Baretton GB, Lohse A, Tomasetti S, Unversucht S, Froehner M, Wirth MP, Meyer A. Quantitative multi-gene expression profiling of primary prostate cancer. *The Prostate* 2006; 66(14):1521–34.
- van Gils MPMQ, Cornel EB, Hesels D, Peelen WP, Witjes JA, Mulders PFA, Rittenhouse HG, Schalken JA. Molecular PCA3 diagnostics on prostatic fluid. *The Prostate* 2007;67(8):881–887.
- Bott SRJ, Henderson A, Halls JE, Montgomery BSI, Laing R, Langley SEM. Extensive transperineal template biopsies of prostate: modified technique and results. *Urology* 2006;68(5):1037–41.
- D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urology* 2006; 176(6,suppl):11–15.
- Kreijcarek SC, Chen M-H, Renshaw A, Loffredo M, Sussman B, D'Amico AV. Prediagnostic prostate-specific antigen velocity and probability of detecting high-grade prostate cancer. *Urology* 2007;69(3): 515–519.
- Pisansky TM, External-Beam Radiotherapy for localized prostate cancer. *The NEJM* 2006; 355(15):1583–91.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20 year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer *JAMA* 2005; 293(17): 2095–101.
- Thompson KE, Hernández J, Canby-Hagino ED, Troyer D, Thompson IM. Prognostic features in men who dies of prostate cancer. *J Urol* 2005;174:553–556.
- Huang GJ, Sadetsky N, Carroll P, Penson DF. Predictors of HRQOL during long-term follow-up of men treated for prostate. *Proc Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symposium* 2007. Abstract 111 p 127 Ed. Crunberg SM.
- Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(21):1521–27.

28. Fall K, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Adami H-O, Johansson J-E, Holmberg L. Prostate-specific antigen levels as a predictor of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):526–532.
29. Parekh DJ, Ankerst DP, Thompson IM. Prostate-specific antigen levels, prostate-specific antigen kinetics, and prostate cancer prognosis: a tocsin calling for prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):496–497.
30. Barry MJ, Delorenzo MA, Walker-Corberg ES, Lucas FL, Wennberg DC. The rising prevalence of androgen deprivation among older American men since the advent of prostate specific antigen testing: a population based cohort study *BJU Int* 2006;98(5):973–978.
31. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DD, Carroll PR. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 95(13):981–9, 2003
32. Hoffman RM, Gilliland FD, Penson DF, Stone SN, Hunt WC, Potosky AL. Cross-sectional and longitudinal comparisons of health-related quality of life between patients with prostate carcinoma and matched controls. *Cancer* 2004; 101:2011–19.
33. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001; 58(2):146–151.
34. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K, Casodex early prostate trialists group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow-up of 5.4 years. *J Urology* 2004; 172(5):1865–70.
35. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carrol LK. Scandinavian Prostatic cancer group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: a 5.3-year follow-up from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172(5):1871–76.
36. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group Protocol 92-02 *J Clinical Oncol* 2003; 21(21):3972–78
37. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger H-J, Gasser T, Senn E, Trinkler FB, Tscholl RM, Thalmann GN, Dietrich D. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88 *J Clinical Oncol* 2004; 22(20):4109–18.
38. Beyer DC, McKeough T, Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5):1299–305.
39. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MA. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clinical Oncol* 2006; 24(27):4448–56.
40. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, Steiner B, Rajfer J, Swerdloff RS. Nutritional and metabolic effects of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism: Clinical & Experimental* 1990;39(12):1314–19
41. Dockery F, Bulpitt C, Chritopher J, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *J Am Geriatrics Soc* 2003; 51(11):1627–32.
42. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2001;86(9):4261–67.
43. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA; Schoenfeld DA, Kantoff PW. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002;87(2):599–603.
44. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006;91(4):1305–8.
45. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Role of surgeon volume in radical prostatectomy outcomes. *J Clinical Oncol* 2003; 21(3):401–405.