

Prostat kanserinde neoadjuvan ve adjuvan tedavi yaklaşımları

Neoadjuvant and adjuvant treatment modalities for prostate cancer

Dr. Erkan Erkan, Dr. Gökhan Toktaş

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı mortalite de ikinci sırada yer almaktadır. Çağımızda PSA'nın pratik bir tarama amacı olarak günlük pratiğe yerleşmesi, teşhis edilen vaka sayısını artırmakla birlikte bu teşhislerin daha erken evrelerde olmasına olanak sağlamıştır. Tedavi edilebilir vaka sayısının artması tedavi araçları ve tekniklerin gelişiminin yanında bunların kombine kullanılmalarının da önünü açmıştır. Cerrahi tedavi sonrası radyoterapi uzun süredir kullanıla gelmekte olan seçenektir. Hormona duyarlı bir kanser olan prostat kanserinde androjen baskılama tedavisinin cerrahi ve radyoterapiye olan katkılarının yanı sıra kemoterapötikler de gelişimleriyle paralel olarak bu kombinasyonlarda daha fazla yer alacaktır. Ne var ki bu kombinasyonların optimizasyonu, zamanlaması, süresi ve vaka seçimleri konusunda hala fikir birliğine varmak mümkün olmamıştır. Bu derlemede prostat kanserinde ideale yönelik olarak adjuvan ve neoadjuvan tedavi yaklaşımları anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, hormonoterapi, radyoterapi, neoadjuvan tedavi, adjuvan tedavi, kemoterapi

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer among men and the 2nd that cause oncological deaths. Today, as PSA has been adjusted to daily urology practice as a screening, tool; it gives the opportunity to diagnose increasing number of prostate cancer, even in earlier stages. As more cases fall into group of curable disease by years, treatment modalities and technique has developed and begun to be used in combination. Radiotherapy following surgery has already been an option for a long time. Chemotherapeutics will also take more place in combinations besides the contribution of androgen deprivation treatment to radiotherapy and surgery in prostate cancer that's hormone dependent. However, there is still no consensus about optimization, timing and duration of these combinations as well as patient selection. In this review, adjuvant and neoadjuvant treatment options are discussed in search for the ideal in prostate cancer.

Key words: prostate cancer, hormoneotherapy, radiotherapy, neoadjuvan therapy, adjuvan therapy, chemotherapy

İletişim (✉): gtoktas@gmail.com

Prostat kanseri günümüzde erkeklerde en sık rastlanan kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerde 2. sıradadır (1). Prostat spesifik antijenin (PSA) klinik kullanıma girmesi ve tarama amacıyla kullanılması, 1980'lerin ikinci yarısından sonra tanı konan prostat kanseri insidansında artış sağlamakla kalmamış, hastalığın daha az semptomatik döneminde yakalanıp tedavi edilmesini olanaklı kılmıştır (2). Küratif tedavi şansına sahip hasta sayısının artması gerek cerrahi tedavi yöntemlerinde, gerekse radyoterapi (RT) evrimsel gelişmelerin ortaya çıkmasında önemli etken olurken, bunlarla paralel olarak kemoterapötikler de gelişmiştir. Benzer şekilde, definitif tedavi edilen hasta sayısının artması nüksü önlemeye ve sağ kalımı artırmaya yönelik tedavi stratejilerinin de önünü açmıştır. Bu strateji değişimi ve yükselen beklentiler adjuvan ve neoadjuvan tedavilere olan ilgiyi giderek artırmaktadır.

Günümüzde neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin etkinliğinin göstergesi olarak PSA kullanılmaktadır. Fakat bu değerlendirme şekli aslında hasta pratiği ile tamamiyle uyumlu değildir. Zira prostat kanseri uzun bir süreçte klinik vererek semptomatik olmakta ve ölüme yol açmaktadır. Dolayısıyla biyokimyasal nüks hastalık seyrini öngörmeye klinisyene yeterince yardımcı olmaz. Bu açıdan yapılacak tedavilerin etkinliğini değerlendirmede hasta ve hastalık karakteristikleri önemlidir.

Prostat kanserinde risk sınıflama kriterleri günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kapsamlı bir retrospektif çalışmada RP veya radyoterapi uygulanan hastalar tedavi öncesi evre, PSA ve Gleason skoruna göre 3 gruba ayrılmıştır. Değerlendirmede yüksek riskli (evre> T2b, PSA≥20 ng/dl

veya Gleason 8-10) hastalarda düşük riskli- lere göre kansere özgü ölüm için rölatif risk yaklaşık 14,2 olarak bulundu (3). Benzer şekilde prostatektomi serilerinde, organa sınırlı hastalarda biyokimyasal nüksüzlük %81-92 seviyelerinde iken lokal ileri hastalıkta bunun anlamlı derecede düştüğü (seminal vezikül invazyonunda %26-43, lenf nod tutulumunda %19) belirlendi (4-5). Yüksek riskli hastalar klinik bulgu kriterleri ile belirlenebildiğinden, nüksü engellemek amacıyla çeşitli lokal ve sistemik adjuvan tedavi yöntemleri giderek kullanılmakta ve kabul görmektedir.

Radikal prostatektomi öncesi neoadjuvan hormonoterapi

Etkinliğinin kanıtlanmasıyla androjen baskılama tedavisi (Androgen Deprivation Treatment[ADT]) metastatik prostat kanserinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Fakat neoadjuvan tedavi seçeneği olarak hangi hastaların ADT'den fayda göreceği konusu henüz cevabını bulamamıştır. Lokal ileri evre prostat kanserli hastalarda RT ile kombine kullanımın etkinliğinin gösterilmesiyle yaygın kabul görerek klinik kullanıma girmiştir. Benzer bir yarar beklentisi ve tümöral kitlede küçülme umudu radikal prostatektomi (RP) öncesi hormonoterapi (HT) uygulamasını değerlendiren çalışmaların yolunu açmıştır. Biyokimyasal nüks baz alınarak yapılan değerlendirmede bu tedaviden, düşük riskli hastaların (Gleason \leq 6, PSA \leq 10, evre<T2a) nispeten daha az yarar göreceği öngörülebilmektedir. Bu nedenle daha çok orta ve yüksek riskli hastalarda yapılan çalışmalar ilgi konusudur. Bu konuda Soloway ve arkadaşlarıncı yapılan çalışmada klinik evre T2b olan 303 hasta preoperatif maksimal androjen blokajı (MAB) (leuprolid ve flutamid) yapılarak RP uygulanan ve direkt RP uygulanan iki gruba randomize edildi. Operasyon sonrası değerlendirmede tedavi alan grupta cerrahi sınır (CS) pozitifliğinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (%48'e karşı %18) (6). Ne var ki 5 yıllık biyokimyasal hastalısız sağ kalım açısından anlamlı bir fark oluşmadı. SWOG-9109 çalışmasında ise benzer tedavi rejimi 4 aylık neoadjuvan rejim olarak verildiğinde kitlesel lezyonda küçülme, PSA değerinde azalma ve yüksek fonksiyonel cerrahi sonuçlar elde edildi fakat sağ kalım açısından anlamlı etki sağlanamadı (7). Bu konuda Avrupa Prostat Kanseri Neoadjuvan Tedavi Çalışma Grubunca yapılan geniş katılımlı bir çalışmada, 402 hasta (3 aylık MAB şeklinde) HT+RP ve sadece RP grubu olarak randomize edildi. Patolojik evrede gerileme (%15'e karşı %7), cerrahi sınır

“Prostat kanseri tedavisinde adjuvan ve neoadjuvan tedaviler günümüzde giderek daha fazla kullanıma girmekle birlikte definitif tedavinin tipi bu ek tedavileri belirlemede önemlidir.”

pozitifliğinde (%46'ye karşı %27) ve klinik evre T2 hastaların lokal nüks oranlarında anlamlı düşüş (%11'e karşı %3) saptandı. Fakat biyokimyasal nüks veya genel sağ kalım açısından anlamlı fark görülmedi (8). Bu tedavinin 3 ve 6 ay olarak kullanıldığı İtalya kaynaklı bir çalışmada her iki kullanım üresinin de RP'de cerrahi sınır pozitifliğini azalttığı fakat birbirlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlendi (9). Kanada Üroonkoloji grubunun 3 ve 8 ay süreli MAB tedavisi sonrası RP yapılan 547 hastalık bildiriminde 8 ay neoadjuvan tedavi alan grubun daha kısa süre tedavi alan gruba göre cerrahi sınır pozitifliğinin azaldığı ve organa sınırlılığın arttığı görüldü. Ne var ki bu çalışmada sadece RP yapılan bir hasta grubu yoktu (10,11).

İkibin yılında yayınlanan bir metaanalizde ele alınan 7 çalışmanın 6'ında RP öncesi neoadjuvan HT kullanımının benzer şekilde cerrahi sınır pozitifliğini azalttığı ama sağkalımda anlamlı fark yapmadığı ortaya kondu (12). Sonuç olarak çalışmaların çoğunda maksimal androjen blokajı (MAB) şeklinde ve neoadjuvan tedavi şeması uygulanarak postoperatif değerlendirmede cerrahi sınır negatifliğinin arttığı gözlenmiştir. Ne var ki genel sağ kalım açısından bir fayda sağlanamamıştır (6,7,13). Bu bilgilerin ışığında güncel klinik uygulamada RP öncesi MAB tedavisinin rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan hormonoterapi

RP klinik olarak lokalize prostat kanserinden, özellikle ürologlar tarafından en çok kabul gören ve en etkin olduğu düşünülen tedavi şekli olarak, mükemmel sonuçlar elde edildiği düşünülse de bu hastaların %17-60'ında biyokimyasal nüks görülür ve hastaların yaklaşık %30'u metastatik hastalık ile kaybedilir (14). Cerrahi sonrası tedavilerin başarısı yüksek Gleason ve preoperatif PSA, kapsül dışı yayılım, CS pozitifliği veya seminal vezikül

invazyonu (SVI) gibi patolojik risk faktörleri ile yakın ilişkilidir.

Fakat cerrahi teknik açısından küratif RP sonrası erken HT kullanımı ilk olarak 1960'larda gündeme gelip araştırıldığında sağkalım üzerine etkisi olmadığı görüldü (15). Fakat yeni ajanların kullanıma girmesi bu konuyu tekrar popülerize etti. Zincke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken adjuvan hormonoterapi ile biyokimyasal ve metastatik hastalık oranında azalma ve pT3b hastalarda hastalığa bağlı sağ kalımda artış sağlandığı vurgulandı (16). Özellikle RP sonrası lenf nodu pozitifliği saptanan hasta grubunda yoğunlaşan bu çalışmalardan önemli birisi, Messing ve ark.ca yapılan çalışmadır. Bu faz 3 klinik çalışmada 98 hasta medikal veya cerrahi olarak androjen blokajı uygulandı. Küratif tedavi olarak sadece RP yapılan bu hastalar, 2 gruba randomize edilip yaklaşık ortalama 11,9 yıl takip edildiğinde, ek tedavi alan grupta genel sağkalımın anlamlı olarak arttığı (%45'e karşı %64) görüldü (17,18). PSA nüksüz, hastalısız ve kansere özgü sağ kalım oranlarında da ADT lehine anlamlı fark vardı (sırasıyla %14'e karşı %53, %25'e karşı %60 ve %51'e karşı %80). Yalnızca RP tek başına bu hasta grubunda uzun süreli hastalık kontrolü sağlasa da bu hastaların önemli bir kısmında (%84) hastalık nüks etmekte ve ek tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar bu çalışma çeşitli yönlerden eleştiri konusu olsa da sonuç olarak sağkalım uzatmaktadır ve bulgulardaki güçlü vurgu, LN pozitifliği durumunda ADT kullanımını rasyonel kılmaktadır.

Mayo Klinik kayıtlarından elde edilen ve LN (-) olan hasta grubunda adjuvan ADT ile sadece RP'nin karşılaştırılmasında, 10 yıllık takipte progresyonsuz ve kansere özgü sağ kalımda ADT'nin anlamlı yarar sağladığı (%90'a karşı %95), fakat genel sağkalımda fark olmadığı görüldü (19). Çok merkezli, plasebo kontrollü T1-4NxM0 hastaların alındığı Erken Prostat Kanseri (Early Prostate Cancer [EPC]) çalışmasında RP ve RT şeklinde tedavi yapılan veya bekle-gör uygulanan hasta grubunda 2 yıl süre ile günlük 150 mg bicalutamid olarak yapılan adjuvan antiandrojen monoterapisinin lokal ileri (yüksek riskli) hasta grubunda progresyonsuz sağkalımı yükselttiği görüldü. Ama enteresan olarak sadece radyoterapi ve bekle gör uygulanan grup genel sağ kalım açısından avantajlı iken, RP grubunda bu açıdan anlamlı seviyede bir yarar görülmedi (20-22). Çalışmanın Birleşik Devletler kolunda yaklaşık 8 yıl takip sonucunda adjuvan tedavinin PSA progresyonu açısından anlamlı yararı olduğu görül-

lürken, mortalite veya objektif progresyon açısından fark yaratmadığı gözlemlendi (21).

Elde edilen bulgular sonuçlar açısından tam anlamıyla tutarlı olmasa da, RP sonrası LN (+) olan hastalarda ADT çoğu otör tarafından önerilmektedir. Fakat bu tedavinin süresi konusunda konsensüs yoktur. LN(-) olan hasta grubunda ise ADT'nin kullanımı konusunda henüz genel bir kanı veya davranış biçimi oluşmamıştır.

Adjuvan tedavinin zamanlaması konusunda, RP geçirmiş olup daha önce HT almamış olan 4967 hastanın verileri retrospektif olarak incelendiğinde PSA yükselmesi görülüp buna yönelik HT başlanan hastalar PSA değeri 10'un altında iken tedavi başlanan erken ve PSA 10'un üzerinde başlanan geç grup olarak karşılaştırıldı. Ortanca 3,7 yıllık takiplere göre her iki grup arasında genel olarak klinik bir farklılık görülmedi fakat hızlı PSA ikilenme zamanı (<12 ay) ve yüksek Gleason skoru (>8) gibi agresif hastalık bulguları olan grupta erken hormonoterapinin klinik hastaliksız sağ kalımı artırdığı görüldü. Adjuvan HT'nin değişik definitif tedavi yöntemleri sonrası kullanımını irdeleyen klinik bir çalışmada ise cT2b ve T3 hastalar RP+HT ve RT+HT olarak 2 gruba randomize edildi. İlk grupta hastaların 5 yıllık hastalığa özgü ve progresyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla %96,6 ve %90,5 olurken, RT grubunda bu oranlar %84,6 ve %81,2 oldu (23). Bu sonuçlar cerrahi tedavinin HT desteği ile radyoterapiye göre daha iyi sonuçlar verdiği vurgulamaktadır.

Sonuç olarak RP sonrası pozitif cerrahi sınır varlığı, kapsül dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu ve lenf nod tutulumu veya yüksek Gleason skoru gibi agresif hastalık bulgularının varlığında HT önerisi doğru bir yaklaşım olacaktır.

Radyoterapi öncesi adjuvan hormonoterapi

Her ne kadar cerrah gözlüğüyle radikal prostatektomi günümüzde bir üroloğun pratiğinde prostat kanserinin, özellikle organa sınırlı hastalığın, tedavisinde ilk tedavi seçeneği olarak ön plana çıksa da son yıllarda radyoterapinin kazandığı popülerlik yadsınmaz. Radyoterapiye olan bu güven artışının önemli bir sebebi RP ile hasta hayatında ortaya çıkan can sıkıcı akut yan etkilerin yanı sıra gelişen teknoloji ile ve son yıllarda kullanıma giren yoğunluk ayarlı radyoterapi sayesinde daha etkin bir tedavi şansı ve cerrahiye yaklaşmakta olan sonuçları sağlamasıdır. Bu popülaritenin getirdiği geniş kullanım alanı

“Radikal prostatektomi öncesi neoadjuvan tedaviler (HT, RT) henüz pratiğe girecek kadar yeterli dayanağa sahip olmamakla birlikte, bu seçeneklerin adjuvan rejimde kullanımı özellikle yüksek riskli, agresif hastalıkta, hastaliksız ve genel sağ kalımı artırma açısından rasyonel bir tedavidir.”

RT'nin sonuçlarını mükemmelleştirmek için arayışları artırmakla birlikte bilinen prostat kanserinin hormona duyarlı yapısı RT'nin etkinliğini artırma konusunda hormonoterapinin kullanımını gündeme getirmiştir. Zira prostat kanserinde androjen blokajının etkinliğinin bilinmesi ve hastalığın doğal sürecine olan etkisinin kanıtlanması RT'deki kullanımı için iyi bir rasyonel dayanak sayılacaktır. Bundan yola çıkarak hormonoterapi ve radyoterapi ilişkisinde şu varsayımlar bu ilişkiyi haklı kılar. Radyoterapi öncesinde verilen hormonoterapi apoptotik süreç ile özellikle klonojen tümör hücrelerini azaltarak sonrasında teorik olarak RT ile öldürülmesi gereken hücre sayısını azaltır. Daha pratik olarak prostat dokusu üzerinde tümöral dokunun yanı sıra genel olarak bir küçülme sağladığından daha küçük bir hedef alan sağlanacaktır. Bunlara ek olarak RT ile hormonoterapi aynı düşmana 2 değişik yönden saldıran müttefik kuvvetler olarak sinerjik etki yaratabilir.

RT öncesi HT konusunda çalışmalar nispeten kısıtlı olup, çalışmalarda genelde HT'ye RT sırası ve sonrasında devam edilmiştir. Denham ve arkadaşlarının T2b-T4 hastalar 3 gruba ayrılarak sadece RT (n:276), RT öncesi 12 hafta günde 300 mg siproteron asetat 300 mg + sonrasında RT (n:270) ve işlem öncesi 6 ay siproteron asetat + sonrasında RT (n:272) olarak 3 gruba randomize edilerek, 66 Gy tedavi uygulandı (24). Bu çalışmada 3 aylık tedavi ile hastalığa özgü sağ kalımda fark görülmezken (HR 0,91 p=0,91) kontrol grubuna göre hastaliksız sağ kalımı artırdığı (HR0,65 p=0.0001), 6 ay süreli tedavinin ise 5 yıllık hastalığa spesifik sağ kalımda anlamlı olarak artış sağladığı (HR 0,56 p=0,04), görüldü. Ayrıca yüksek riskli hasta grubunda yarar daha belirgindi. Laverdiere

ve arkadaşlarının yapılan çalışmada ise RT öncesi 3 ay önce HT (leuprolid ayda bir 7,5 mg, + flutamid 250 mg 3x1 oral) + RT ve sadece RT alan grup karşılaştırıldı. Yedinci yılda biyokimyasal nüksüz sağ kalım kombinasyonunda neoadjuvan tedavi grubunda %42'ye karşı %66 bulundu (p=0,009) (25). Sonuç olarak nispeten cerrahi için daha zor aday olabilecek hasta gruplarında yapılan neoadjuvan HT + RT tedavisinin özellikle hastalığın lokal kontrolü açısından faydalı olduğu şüphesizdir. Biyokimyasal sağ kalımdaki artış gözlemlerle kanıtlanmış olup, özellikle yüksek riskli hastalarda yarar biraz daha fazladır. Ek olarak neoadjuvan tedavi süresinin artması sonrasında yapılan RT'nin başarısına da etkili görünmektedir. Yine de neoadjuvan tedavi yöntemi olarak hangi ajanla, ne süre ile HT yapılması gerektiği sorusu hala bir araştırma konusudur.

Radyoterapi sonrası adjuvan hormonoterapi

Lokal ileri veya yüksek riskli hasta grubunda RT sonrası adjuvan HT'nin rolü ve değeri artık iyice ortaya konmuştur. RTOG'un lokal ileri (LN[+] veya cT3) hastaları, RT sonrası HT alan ve almayan grup olarak randomize ettiği çalışmada 7,6 yıllık takip sonrası, HT ile genel sağ kalımda artış (%39'a karşı %49), lokal nüks (%38'e karşı %23), uzak metastaz insidansında (%39'e karşı %24) ve hastalığa özgü mortalitede (%22'ye karşı %16) anlamlı azalma olduğu gözlemlendi (26). Bu çalışmada bir kısım hastanın daha önceden RP yapılan hastalar olması ve çalışmanın temellemenin PSA öncesi dönemde atılmış olması ve sonuçların günümüze uyarlanması çalışmanın doğruluğu konusunda soru işaretleri yaratmıştır.

Bir diğer önemli çalışma EORTC'nin 22863 nolu çalışmasıdır (27). Bu çalışmada 415 LN (-) T3-4 veya yüksek riskli T1-2 hastalar definitif RT sonrası 3 yıl süreli goserelin ile HT ve sadece takip altında gruplandırıldı. Ortanca 66 aylık takip sonucu adjuvan tedavi alan grupta 5 yıllık genel sağ kalım, hastalığa özgü sağ kalım ve klinik hastaliksız sağ kalım açısından anlamlı bir iyileşme olduğu saptandı (sırasıyla %78'e karşı %62, %94'e karşı %79 ve %74'e karşı %40).

Başka bir çalışmada ise daha kısa süreli adjuvan HT denendi. D'amico ark'ca yürütülen çalışmada RT'den 2 ay önce başlatılan ve 6 ay süre ile devam eden HT alan ve almayan iki grubun karşılaştırılmasında; kurtarma ADT'ye gerek duymama (%82'ye karşı %57), kansere özgü mortalite (%5'a karşı %0) ve 5

“Radyoterapi açısından ise neoadjuvan HT tedavinin etkinliğini artırmaya yönelik olarak giderek yaygınlaşmakta ve bu kullanımın özellikle riskli hasta grubunda uzun süre devam etmesi gerektiği vurgulanmaktadır.”

yıllık genel sağ kalım açısından (%78'e karşı %8) anlamlı yarar sağlandı (28).

Bu tedavi biçiminin süresine ise 2 çalışmada dikkat çekilmektedir. RTOG 92-02 çalışmasında lokal ileri evre hastalığı olan 1554 hasta 2 gruba randomize edildi. İlk gruba tedavi öncesi ve sırasında toplam 4 ay ADT (goserelin ve flutamid) verilirken ikinci grupta bu tedaviye ek olarak 2 yıl daha tedavi verildi. Uzun süre tedavi alanlar kısa süreli tedavi grubuna göre hastaliksız sağkalım, lokal progresyon, uzak metastaz ve PSA nüksü açısından istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar gösterdi. Ne var ki genel sağkalım açısından uzun süreli tedavi anlamlı bir fark yaratmadı (%52'ye %54) (29). Fakat daha sonra EORTC'nin 22961 nolu çalışmasında uzun süreli ADT'nin sağ kalım üzerine de olumlu etkisi olduğu belgelendi. Söz konusu çalışmada lokal ileri hastalığı olan (T1c-2b pN1-2 M0 veya cT2-4 cN0-2 ve PSA <40 x üst limit) 970 hasta 6 ve 36 aylık 2 tedavi grubunda randomize edilerek karşılaştırıldı. Ortalama 6,4 yıllık takip sonunda, 5 yıllık mortalitenin uzun süreli tedavi grubunda daha düşük olduğu (%19'a karşı %15) (HR 1,42) görüldü (30). Benzer şekilde RTOG'un 85-31 numaralı çalışmasının devamında HT süresinin sağ kalım süresinin uzaması ile ilişkili olduğu onaylandı. Daha kısıtlı hasta sayısı (n:189) ile fakat uzun süreli takip yapılan(ortalama 9,6 yıl) bu değerlendirmede hastalar 1, 1-5 ve 5 yıldan uzun süreli HT kullanımına göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. Sonuç olarak 5. ve 11. yılda sağ kalma oranları 5 yıldan daha uzun süre ADT alan grupta ilk iki gruba göre anlamlı bir şekilde yüksekti (sırasıyla, 5 yılda %67, %72, %100 ve 11. yılda %33, %42 ve %64) (31). Görüldüğü üzere kullanım süresinin uzaması ile paralel olarak sağ kalım oranında artış sağlanmaktadır.

Günümüzde elde edilen verilerin ışığında RT ile tedavi edilen yüksek riskli hasta grubunda ADT standart tedavi seçeneği haline gelmiştir. Gerek definitif tedavinin etkinliğinin

artırılması gerekse uzun süreli olumlu sonuçlarının gösterilmesi açısından D'amico tarafından vurgulandığı üzere RT öncesi başlanan, tedavi sırasında ve sonrasında devam edilen en az 6 aylık HT orta ve yüksek risk grubu hastalar için doğru bir öneri olacaktır. Bu konuda tedavi yarar, yan etki ve maliyet açısından bir değerlendirme yapıldığında tedavi süresi açısından net bir veri mevcut olmamakla birlikte özellikle yüksek riskli hastalarda uzun süreli tedavinin sağ kalıma olumlu etki yapması dikkat çekici ve önemlidir. Fakat bu uygulamayı yaparken uzun süreli ADT'nin olası kardiyolojik yan etki ve morbiditeyi arttırdığının iyi hesaplanması gerekir. Yine HT'nin diğer kullanım alanlarına benzer şekilde ideal ajan ve süre hala tartışmalıdır. Bunun yanında brakiterapi ve yoğunluk ayarlı RT uygulamalarındaki kullanım ve sonuçlar henüz belirsizdir.

Kemoterapi

Henüz tam anlamıyla etkili ajanların ortaya konulamaması nedeni ile ileri evre prostat kanserinde kemoterapinin rolü kısıtlıdır. Bu konudaki çabalar, özellikle prostat kanserinin hormona duyarlılık özelliğinin de baskısıyla, daha çok ileri evre ve hormona dirençli hasta grubundaki çabalar ile sınırlı kalmıştır. Bu amaçla yapılan ilk denemelerde mitoksantron ve prednizolon kombinasyonları palyatif yarar hedeflense de sağ kalımda anlamlı artış sağlanamadı (32). Fakat daha yakın tarihli ve yeni ajanların kullanıldığı denemeler biraz umut vericidir. "Southwest Oncology Group" (SWOG) tarafından hormona dirençli prostat kanser (HDPK) olgularında yapılan dositaksel ve mitoksantronun etkinliğinin karşılaştırıldığı 2 çalışmada; 3 haftada 1 yapılan dositaksel uygulaması ile sağ kalımın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, ortalama 2-2,5 ay arttığı, ölüm riskinin ise %24 oranında azaldığı görüldü (33,34). Bu öncü çalışmalarla ikibinli yılların 2. yarısından itibaren dositakselin metastatik hormona dirençli prostat kanserinde ilk basamak tedavi planı haline gelmesi bu grubun popülaritesini artırdı. Kemoterapötik ajanlarda göreceli olarak yavaş olan bu gelişmeye rağmen, bunlar definitif tedavi öncesi ve sonrası kullanımı sinerjik etki beklentisi ile giderek daha fazla ilgi çekecektir.

Neoadjuvan kemoterapi

Yüksek riskli ve agresif olmaya aday hastalık gruplarında diğer modalitelere ek olarak erken dönemde kemoterapötikler verilmesi

sağ kalımı arttırma umudu verse de yapılan ilk denemelerin sonuçları pek tatminkar olmamıştır. Diğer neoplazilerdeki klasik tümör cevap şekli prostat kanserinde geçerli görünmemektedir. Cleveland Clinic'de yapılan klinikopatolojik çalışmada klinik evre T2-3 olan hasta grubuna RP öncesi 6 hafta 40 mg/m² dositaksel tedavisi verilerek cerrahi sonrası yapılan incelemede hastaların hiç birinde tam cevap olmadığı ve bazı histolojik değişimlerle birlikte histolojik olarak hastalığın sebat ettiği gözlenmesi kemoterapinin prostat kanserindeki sınırlı etkinliği açısından dikkat çekicidir (35). RP öncesi hormonoterapiye ek olarak 4 kür estramustin-paklitaksel-karboplatin kemoterapisi ile lokal ileri, yüksek riskli hasta grubunda biyokimyasal hastaliksızlık %45 olarak bulundu (36). Benzer olarak 36 hastalık bir serinin 20 aylık kısa dönem takiplerinde ketakonazol-doksorubisin-estramustin-vinblastin kemoterapisi ile biyokimyasal hastaliksız sağ kalım %49 olarak bulundu (37). Üç kür estramustin-etaposid kemoterapisi sonrası RP uygulanan 16 hastalık bir seride ise 14 aylık kısa vadeli izlemde bu oran %88 olarak saptandı (38).

Neoadjuvan kemoterapi (estramustin-etoposide veya estramustin-vinblastin) ve RT'nin birlikte değerlendirildiği çalışmalarda biyokimyasal nüksüz hastalık oranları 2-5 yıllık takiplerde %43-73 arasında değişmektedir (39-41). Daha yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada ise çoğunluğu LN(+) liği olan veya lokal ileri 23 hastada, neoadjuvan olarak ve RT ile eş zamanlı estramustin-vinblastin tedavisi ile 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağ kalım %34 olarak bulundu (42).

Çeşitli faz 2 çalışmalarda kemoterapötik ajanların, özellikle dositaksel bazlı rejimlerin, güvenilir ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Drecier ve arkadaşlarının yapılan çalışmada kısa süreli (6 hafta) yüksek doz (40 mg/m²/hafta) dositaksel tedavisi ile hastaların %24'ünde PSA'da en az %50'lik düşüş sağlandı (43). Daha değişik bir tedavi şemasının uygulandığı diğer bir çalışmada ise 6 ay süre ile haftalık 36 mg/m² dositaksel tedavisi ile bu oran %58'e yükseldi. HT almayan bu hasta grubunda tedavi sırasında patolojik bir durum gözlenmedi (44).

Son dönemde ise bir diğer tedavi seçeneği hedefe yönelik tedavi ajanlarıdır. Bu konuda çalışılan bir ajan VEGF'e yönelik monoklonal antikor olan bevacizumab'tır. Yüksek riskli hasta grubunda yapılan bir faz 2 çalışmada RP öncesi hastalar 2 grup halinde tedavi uygulandı. Altı siklus, 3 haftada 1, 70 mg/

m² dositaksel ve 5 siklus, 3 haftada 1, 15mg/kg bevacizumab alan hastaların hemen tamamında endorektal MR ile tümör hacminde azalma olduğu kanıtlandı (45). Hastaların %36'sında bu düşüş %50'nin üzerinde idi.

Ne var ki neoadjuvan kemoterapötiklerin sonuçları konusunda yayınlanan Faz 3 çalışma yoktur. Halen "Cancer and Leukemia Group B'nin (CALGB) hasta alımı devam eden çalışmasında yüksek riskli 700 hastanın katılımıyla neoadjuvan dositaksel + ADT'nin eklendiği RP ile tek başına RP'nin sonuçları karşılaştırılacaktır. Benzer bir çalışma ise definitif RT grubunda D'amico ve arkadaşlarınca planlanmaktadır. Orta ve yüksek riskli hasta grubunu kapsayan ve çok merkezli olarak planlanan bu çalışmada standart radyoterapi ile eş zamanlı 6 ay süreyle ADT alan grup, tedavinin başında başlayan 3 siklus, 3 haftada bir, 60 mg/m² ve radyoterapinin 1. haftasında başlayıp 7 hafta devam eden 20 mg/m² dositaksel gruplarına randomize edildi ve halen çalışma devam etmektedir (46).

Adjuvan kemoterapi

İlk adjuvan kemoterapi çalışmalarının sonuçları net sonuçlar verememektedir. "National Prostate Cancer Project"nin (NCPT) bu konuda yaptığı ilk çalışmaların birinde definitif RT veya RP uygulanan 437 hastaya takip eden 2 yıl boyunca estramustin fosfat (600 mg/m²/gün) oral + 3 haftada bir siklofosfamid (1 g/m² IV) tedavisi veya sadece takip uyguladı. On yılı aşan takip sürecinde estramustin grubunda progresyonsuz sağ kalımda anlamlı iyileşme sağlandı (47). Wang ve arkadaşlarınca yapılan randomize prospektif çalışmada ise pT3 ve 4 evredeki 96 hastanın bir kısmına HT'ye ek olarak mitoksantron ve prednizolon kombinasyonu verdi. Sonuçta kemoterapi grubunda genel sağ kalımın anlamlı olarak arttığı görüldü (Ortalama 41 aya karşı 84 ay) (48).

Bu çalışmaların kemoterapi lehine yarattığı güçlü vurgu çeşitli çalışmaların önünü açtı. Bunlardan biri olan SWOG 9921 çalışmasında yüksek riskli prostat kanseri olan hasta grubu 2 yıllık ADT nin ardından 2 gruba randomize edilerek bunlardan birine 6 siklus mitoksantron + prednizolon kombinasyonu planlandı ama takiplerde bu grupta olağan dışı düzeyde akut miyeloid lösemi saptanması üzerine çalışma erken dönemde sonlandırıldı (49).

TAX3051 çalışmasında adjuvan dositaksel'in sağ kalıma etkisi araştırıldı. Bu çalışmada adjuvan ADT ile tedavi edilen yüksek riskli

hastaların bir kısmına erken bir kısmına ise kurtarma tedavisi olarak 6 siklus dositaksel verildi (75 mg/m²) ama yine bazı sorunlar nedeni ile çalışma kapatıldı. TAX 3503 çalışmasında ise benzer hasta grubunda RP sonrası PSA nüksü gösteren hasta grubuna ADT sonrası hemen veya hormon rezistan duruma geçince geç dönemde dositaksel verilerek karşılaştırma yapılacaktır.

Dositaksel RT sonrası adjuvan tedavi olarak da araştırma konusu olmuştur. RTOG 0521 faz 3 çalışmasında 600 yüksek risk grubu hastaya RT'den 2 ay önce başlayan ve 2 yıl sürecek ADT sonrası randomize edilerek RT'den 1 ay sonra başlanacak 6 siklus dositaksel tedavisi planlanmaktadır. (46). Sonuç olarak neoadjuvan ve adjuvan bir tedavi modalitesi olarak dositaksel ümit vericidir. Özellikle son zamanlarda yürütülen faz 3 çalışmaların sonuçları bu konuyu daha açıklığa kavuşturacaktır. Yüksek risk grubunda sağ kalımı artıracığı umut edilmektedir.

Sonuç olarak lokal ileri ve metastatik prostat kanserinde, standart tedavilere ek olarak neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi uygulamaları tedavi başarısını artırmakla birlikte henüz rutin klinik kullanıma girmekten uzak görünmektedir. Bu konuda en doğru veya hasta bazlı rejimlerin bulunması için geniş kapsamlı randomize klinik çalışmaların gerekliliği kesindir.

Adjuvan radyoterapi

Hastalığın doğal seyrinden elde edilen bilgiler patolojik evre 3 veya cerrahi sınır pozitifliği olan hastaların nüks açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Patolojik evrelemede sadece ekstraprostatik yayılım (pT3a) olan hastalarda beklenti lokal olarak nüks iken seminal vezikül tutulumu hastalığa dramatik olarak evre atlatmakta ve cerrahi sınır pozitifliği olsun veya olmasın yüksek sistemik nüks riskine maruz kalmaktadır (50).

RP sonrası PSA yüksekliği saptanan ve dolayısıyla rezidüel hastalık şüphesi olan hasta grubunda adjuvan RT tedavi şansını artırabilir. Bu bağlamda 60 hastalık bir çalışmada ortalama 64,8 Gy olarak yapılan RT ile 5. yılda biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranı %43 olarak görülmüştür (51).

Yapılan retrospektif analizler pT3/4 gibi ileri evre hastalık grubunda adjuvan radyoterapinin faydalı olabildiğini fakat ne yazık ki genel sağ kalımda artış sağlanmadığını bildirmektedir (52,53).

"Kemoterapötiklerin bu bağlamda kullanımı ise rutin bir uygulamadan ziyade seçilmiş hasta grubunda ileri bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır."

Yakın dönemde 2 önemli prospektif çalışma ile pT3N0 veya cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda RT'nin etkinliğini vurgulamaktadır.

EORTC 22911 çalışmasında 1005 hasta RP sonrası randomize edilerek sadece takip veya 60 Gy adjuvan RT ile değerlendirilmiştir. RT ile ortalama 5 yıllık takipte biyokimyasal progresyonsuz sağkalım %54'den %74'e çıktı. Yine klinik progresyonda da olumlu sonuçlar görüldü. Ne var ki 5 yıllık genel sağkalımda anlamlı bir fark oluşmadı (54). Bu çalışmanın daha sonraki dönemdeki güncellemesinde RT'den fayda gören hasta grubunun CS negatif olan gruptan ziyade CS pozitifliği olan grup olduğu, dolayısıyla kısa dönemde lokal nüksü engellemede başarılı olurken orta uzun dönemde sistemik hastalık riskinde anlamlı fark yaratmadığı kanısı oluşmuştur (55). Bu durumda hastanın progresyonsuz sağ kalım süresinin uzaması ve RT'nin olası özellikle GIS yan etkileri arasında ince bir denge kurmak gerekecektir.

SWOG 8794 çalışmasında 425 Evre pT3a hasta takip veya adjuvan RT gruplarına randomize edildi. Oldukça uzun süreli takip sonrası RT verilen grupta genel sağkalım (13,3 yıla karşı 15,2 yıl; HR 0,72, 95% CI 0,55–0,96) ve metastazsız sağkalım (12,9 yıla karşı 14,7 yıl; HR 0,71, 95% CI 0,54–0,94) sürelerinde anlamlı artış olduğu görüldü. Alt grup analizlerinde bu sağ kalım artışının Gleason skorundan bağımsızdı. İlginç olarak CS + olan hastalarda olduğu kadar diğer çalışmadan farklı olarak sem. Vezikül tutulumu olan hasta grubunda da belirgin olmasıydı (56).

RP sonrası RT ile birlikte adjuvan tedavinin yeri ise tartışmalıdır. RTOG 85-31 çalışmasının alt grup analizinde, bu hastalarda ek HT verilmesinin ortanca 5 yıllık takip sonucunda biyokimyasal nüksüz sağ kalımın tedavi almayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (%42'ye karşı %65) (57).

RT'nin biyokimyasal nüs sonrası kurtarma tedavisi olarak kullanımı konusunda Stephenson ve arkadaşlarınca RP sonrası

PSA nüksü olan hastalarda lokal veya uzak nüks olasılığını öngören bir nomogram önermişlerdir (58). Nomogramda eşik değer olarak PSA \leq 2 ng/ml, Gleason \leq 7, CS (+) olması ve PSA ikilenme zamanı \geq 10 ay olarak belirlendi. Hastalığın progresyonunu öngörmede kurtarma tedavisi öncesi PSA değeri önemli bir belirteçtir. Düşük değerler altında başlanan kurtarma tedavisinin orta dönemdeki sonuçları diğer parametreler olumsuz olsa da, tatminkar seviyelerdedir. Özellikle PSA $<$ 0,5 ng/ml altında erkekte başlanan kurtarma tedavisi ile 6 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %48 ve %41 olması bu sonuçların çalışma konusu olan standart adjuvan RT

ile karşılaştırılabilir sonuçlar vermektedir (53,55). Dolayısıyla bu tedavi şeklinin adjuvan mı yoksa kurtarma olarak mı verileceği kararı risk kriterlerinin dikkatli hesaplanması ile ortaya çıkacaktır.

Sonuç

Adjuvan ve neoadjuvan tedaviler prostat kanserinde yıllardır kullanımda olup artık belirli çıkarımlar oluşmuştur. Öncelikle RT ile tedavi edilen yüksek riskli lokalize prostat kanserinde adjuvan ve neoadjuvan ADT'nin sağ kalıma olumlu etkisi artık kabul edilmektedir; fakat orta risk grubundaki yararı hala tam ortaya konmamıştır. Ayrıca ADT'nin

süresi konusunda optimal bir rakam vermek hala olası değil ve kişisel tercihlere bağlıdır. ADT'nin RP öncesi kullanım ile cerrahi sınır negatifliğini artırdığını gösteren çalışmalar mevcutsa da olası bir definitif tedavinin ötelenmesi gibi bir sorun yaratacağından destekleyici kanıtlar yoktur. ADT gibi kemoterapötiklerin de yüksek risk grubunda yarar sağlayacağı ümit edilmektedir ama nüksleri azaltma yönünde henüz sağlam veriler yoktur. RP sonrası adjuvan RT'nin iyi düzenlenmiş randomize çalışmalarla hastaliksız ve genel sağ kalımı uzattığı kanıtlanmıştır ama erken yapılan kurtarma RT'nin de benzer düzeylerde fayda sağlaması tartışmalı bir durum yaratmaktadır.

Kaynaklar

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49.
- Vessella RL, Lange PH. Issues in the assessment of prostate-specific antigen immunoassays. An update. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):261-8.
- D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. Cancerspecific mortality after surgery or radiation for patients with clinically prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2163-72.
- Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2428-34.
- Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1831-6.
- Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167(1):112-6.
- Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000;38(6):706-13.
- Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology* 1997;49(Suppl 3A):65-9.
- Selli C, Montironi R, Bono A, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(7): 508-13.
- Klotz L, Gleave M, Goldenberg SL. Neoadjuvant hormone therapy: the Canadian trials. *Mol Urol* 2000;4(3):233-7 [discussion: 239].
- Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects. *J Urol* 2001;166(2):506-7 [discussion:500-6].
- Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablation therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *J Urol* 2000;164(5):1465-72.
- Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology* 1997;49(Suppl 3A):56-64.
- Han M, Partin AW, Pound CR et al. long term biochemical disease free and cancer specific survival following anatomical radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin. North America*. 2001;28 (3).. 555-565
- Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(5):1011-7.
- Zincke H, Lau W, Bergstrahl E. Role of early adjuvant hormonal treatment after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166 (6): 2208-2215.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. 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(24):1781-8.
- 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(6):472-9.
- Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008;179(5):1830-7 [discussion:1837].
- McLeod DG, Iversen P, See WA, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2): 247-54.
- McLeod DG, See WA, Klimberg J, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006;176(1):75-80.
- Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172(5 Pt 1):1871-6.
- Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Long term results of a randomized trial for the treatment of stages B2 and c prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology*1999;54(2) 313-318.
- Denham JW, Steigler J, Lamp DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman radiation oncology group 96 01 randomised controlled trial *Lancet Oncol* 2005;6:841-50.
- Laverdiere J, Nabid A, Diaz De Bedoya, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004;171:11137-40.
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285-90.
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-6.
- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821-7.
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year followup of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497-504.
- Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24): 2516-27.

31. Souhami L, Bae K, Pilepich M, et al. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2137-43.
32. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6): 1756-64.
33. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-20.
34. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15):1502-12.
35. Magi-Galluzzi C, Zhou M, Alwyn MR, Dreicer R, Klein EA. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: A clinicopathologic study. *Cancer* 2007;110: 1248-1254.
36. Konety BR, Eastham JA, Reuter VE, et al. Feasibility of radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy for patients with high risk or locally advanced prostate cancer: results of a phase I/II study. *J Urol*. 2004; 171; 709-713.
37. Pettaway Ca, Pisters LL, Troncoso P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therap followed by radical prostatectomy. Feasibility and preliminary results. *J clin Oncol*. 2000;18 (5): 1050-1057.
38. Clark PE, Peereboom DM, Dreicer R, et al. Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2001; 57(2); 281-285.
39. Khil MS, Kim JH, Bricker LJ, Cerny JC. Tumour control of locally advanced prostate cancer following combined estramustine, vinblastine, and radiation therapy. *Cancer J Sci Am*. 1997;3 (5) 289-296.
40. Zelefsky MJ, Kelly WK, Scher HI, et al. Results of a phase II study using estramustine phosphate and vinblastine in combination with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18 (9): 1936-1941
41. Ben-Josef E, porter AT, Han , et al. Neoadjuvant estramustine and etoposide followed by concurrent estramustine and definitive radiotherapy for locally advanced prostate cancer: feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49 (3):699-703.
42. Ryan CJ, Zelefsky MJ, Heller G, et al. Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Urology* 2004;64 (1):90-94.
43. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1138-42.
44. Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5233-40.
45. Oh WK, Febbo PG, Richie JP, et al. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and bevacizumab in patients (pts) with high-risk localized prostate cancer: a Prostate Cancer Clinical Trials Consortium trial. *J Clin Oncol* 2009;27:15s (Suppl; abstr 5060).
46. Available at: www.clinicaltrials.gov. Accessed September 10, 2009.
47. Schmidt JD, Gibbons RP, Murphy GP, et al. Adjuvant therapy for clinical localized prostate cancer treated with surgery or irradiation. *Eur Urol* 1996;29(4):425-33.
48. Wang J, Halford S, Rigg A, et al. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86(6):675-80.
49. Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, et al. Randomization reveals unexpected acute leukemias in Southwest Oncology Group prostate cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1532-6.
50. Kasibhatla M, Peterson B, Anscher MS. What is the best postoperative treatment for patients with pT3bN0M0 adenocarcinoma of the prostate? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):167-73.
51. Macdonald Ok, Schild SE, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;170 (5): 1833-1837.
52. Valicenti RK, Gomella RG, Ismail M, et al. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45 (1):53-58.
53. Mayer P, Pummer K, Quehenberger F, et al. Postprostatectomy radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Urology* 2002; 59(5): 732-739.
54. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572-8.
55. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4178-86.
56. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181(3):956-62.
57. Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. *Radiation Therapy Oncology Group*. *Urology* 1999; 54 (3): 495-502.
58. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035-41.