

Prostat kanseri

SORU: Dr. Hakan Özkardeş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

YANIT: Dr. Ferhat Ateş

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Altmış bir yaşında erkek hasta. Alt üriner sistem belirtileri nedeniyle muayene ve tetkik edilmiş. Semptom skoru bilinmiyor. Rektal muayenede prostat grade 1 benin olarak kaydedilmiş. Benin prostat hiperplazisi ve mesane çıkım obstrüksiyonu nedeniyle günde 10 mg uzun etkili alfuzosin tedavisi başlanmış. Prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi 14.7 ng/mL bulunduğu için biyopsi yapılmış. Biyopsi sonucu 10 kor'dan 8'i pozitif Gleason 4+4= 8 adenokarsinom olarak bildirilmiş. "Perinöral invazyon mevcut, lenfovasküler invazyon yok" ayrıntıları da not edilmiş.

Hastanın özgeçmişinde 27 yıl önceye ait sağ inguinal herniorafi ve 6-7 yıldır ilaç tedavisi gerektiren hipertansiyon mevcut. Halen genel durumu iyi, kan basıncı regüle durumda.

Soru 1: Tedavi öncesi değerlendirme için tetkik gerekli midir? Gerekli ise nedenlerini açıklayınız.

Yanıt 1: Hastanın parmakla rektal inceleme sonucu benin olmasına karşın biyopside kanser saptanması klinik evreyi T1c olarak belirlemektedir. Ancak PSA seviyesinin 10 ng/mL'den yüksek olması, Gleason skorunun yüksek olması, perinöral invazyonun varlığı ve pozitif kor sayısının fazla olması nedeniyle olgumuz T1c'den daha riskli bir konuma ulaşmaktadır. Eğer herhangi bir biyopsi örneğinde baskın Gleason 4 görünümü veya 3'ten fazla odakta Gleason 4 görünümü varsa nodal metastaz riski %20-45 oranındadır. Bu durumda olgunun daha ileri değerlendirmeye ihtiyacı bulunmaktadır. Kliniğimizde PSA seviyesi 10 ng/mL'nin üzerinde olan olgular için seminal vezikül biyopsisi de uyguluyoruz ve bu durum lokal evrelemeye katkıda bulunuyor. Ayrıca tümör yükü fazla olan ve yüksek Gleason skorlu bu olguda sistemik hastalık olasılığı da düşünülmeli, kemik sintigrafisi uygulanmalıdır. Radyolojik değerlendirmede her ne kadar bilgisayarlı tomografi (BT) ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) duyarlılıkları benzer ve düşük de olsa, bu olgu için yol gösterici olabilir. Serum alkalin fosfataz değerinin bilinmesi öncelikle kemik metastazı yapan prostat kanseri için metastaz durumunu öngörmeye yardımcı olabilir.

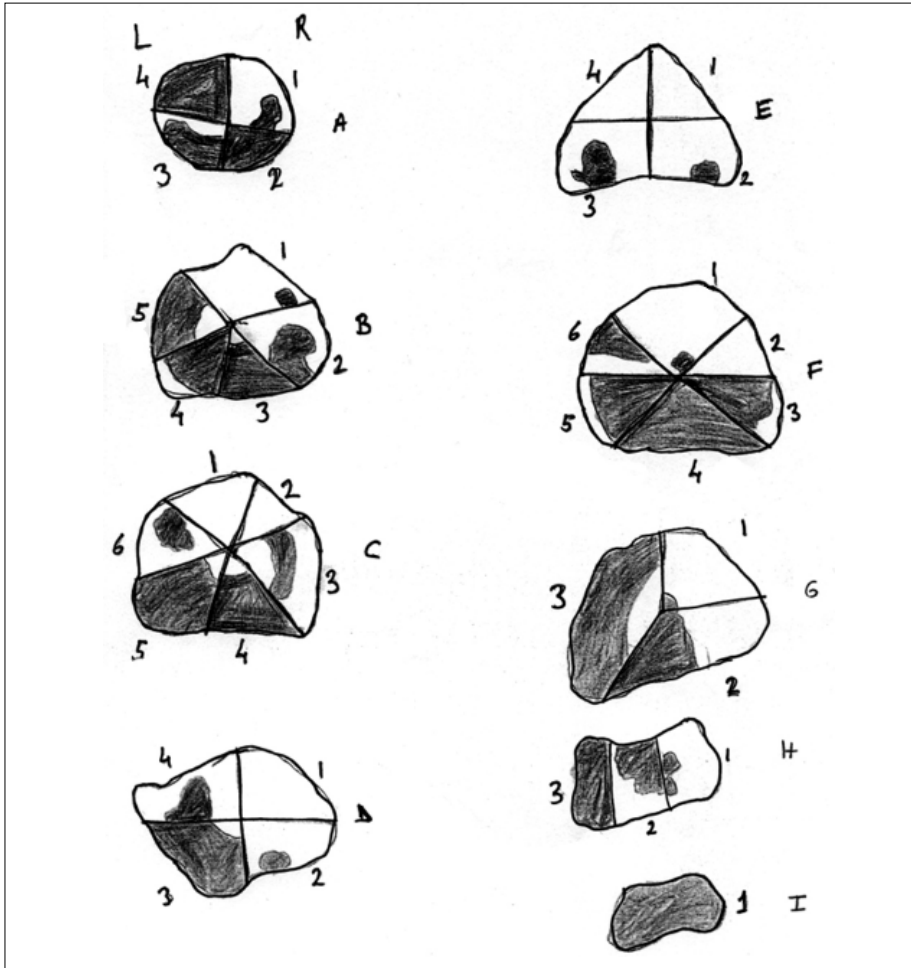
Başlangıç evreleme tekniklerinin neler olması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Eğer Gleason skoru 7'den küçük, serum PSA düzeyi 10 ng/mL'den az ve biyopside yaygın tümör bulgusu yok ise metastatik hastalık bulunma riski çok düşük olduğu için kemik sintigrafisi, abdominopelvik BT ve/veya MRG tetkiklerine gerek olmadığı düşünülmektedir (1). Olgumuzda ise risk faktörü yüksek olarak bulunmaktadır. Hasta yaşının genç olması ve birlikte başka önemli hastalık bulunmaması nedeniyle muhtemel radikal bir tedavi gerekeceği düşünüldüğünde, referans kemik sintigrafisi

ile pelvik lenf nodlarının durumunu değerlendirmek ve cerrahi sırasında dikkat edilmesi gerekebilecek başka patolojilerin varlığını araştırmak amacıyla BT veya MRG tetkiklerinin faydalı olabileceği düşünülebilir.

Soru 2: Hastaya kemik sintigrafisi yapılmış. Orta-alt torakal, orta lumbal düzeyde aktivite tutulumu, sağ omuzda osteoblastik aktivite tutulumu, dizlerde dejeneratif artrit ile uyumlu aktivite saptanmış. Bu bulgular anlamlı mı? Ek tetkik önerilebilir mi?

Yanıt 2: Prostat kanseri öncelikle kemik metastazı yapan bir kanser türüdür ve metastazları genellikle osteoblastiktir. PSA seviyesi 20 ng/mL'nin altında olan iyi ve orta derece diferansiyel tümörler için kemik sintigrafisinin gereği olmadığı gösterilmişse de düşük PSA değerlerine rağmen kemik metastazı bulunabilir. Olgumuz kötü diferansiyel bir tümör olduğundan PSA seviyesi 20 ng/mL'nin altında bile olsa sintigrafiyi zaten hak etmektedir. Artmış serum alkalin fosfataz değeri hastada %70 olasılıkla kemik metastazının varlığını gösterecektir. Serum PSA değerinin aksine alkalin fosfataz değerleri kemik tutulumunun derecesi ile orantılı olarak yükselmektedir. Prostat kanserinin kemik metastazları öncelikle aksiyel kemikleri tutmaktadır (%85) ve vertebra başta gelmektedir. Sık görülen metastatik bölgeler lomber vertebra, pelvis, femur proksimali, torakal vertebra, kostalar, sternum ve kafatasıdır. Kemik metastazının ölçümünde en duyarlı yöntem kemik sintigrafisidir, klinik değerlendirme, kemik grafileri ve serum alkalin fosfatazına üstündür. Dizlerde görülen dejeneratif artrit yaş ile uyumlu olacağı düşünülür ancak vertebra ve omuzdaki tutulumların kötü diferansiyel tümörle uyumlu olduğunu düşünmek gerekir. Kemik sintigrafilerinin nükleer tıp uzmanlarıca değerlendirilmesi sonucu genellikle tutulumun klinikle birlikte değerlendirilmesi ve radyografik doğrulama önerilirse de Avrupa Üroloji Derneği kılavuzu en üstün yöntemin kemik sintigrafisi olduğunu belirtmektedir. Ancak klinik şüphe varlığında daha ileri kemik değerlendirmesi amacıyla pozitron emisyon tomografi (PET), PET-BT ve MRG incelemeleri yardımcı olabilir (2).

Soru 3: Serum alkalin fosfataz düzeyi normal. Kemik lezyonlarına yönelik tüm vücut MRG incelemesi istenmiş. MRG merkezi lumbal spinal, pelvik ve prostat MRG şeklinde inceleme yapmış. Bu durumda, omuzla ilgili bilgi yok. Lumbal metastatik lezyon saptanmamış. Prostatla ilgili olarak, periprostatik infiltrasyon bulunmadığı bildirilmiş. Tedavi kararı verilebilir mi? Diğer bölgelerin MRG incelemesine gerek var mı?



Şekil.

(Histopatolojik kesit fotoğrafları Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Dr. Alper Koçbıyık tarafından hazırlanmıştır.)

Yanıt 3: Metastazların en çok tutulum bölgelerine göre sıralamasında önceki sorunun yanıtında söylediğimiz gibi aksiyel kemikler ön planda geliyor. Diz, omuz gibi eklem alanları genellikle travmaya veya artritlik değişikliklere daha açık bulunduğundan, kemik sintigrafisindeki tutulumlar kafa karıştırabilir. Ancak alkalin fosfataz düzeyinin normal olması, %70 olasılıkla kemik tutulumu olmadığını zaten söylüyor. Bu durumda daha olası metastaz bölgesi olan vertebral ve pelvik alanlarda metastaz olmadığına göre omuz bölgesini de inflamatuvar değişiklik olarak artık kabul edebiliriz.

Kemiklerin haricinde prostat kanseri herhangi bir organı da tutabilir fakat en sık olarak uzak lenf nodları, akciğer, karaciğer, beyin ve deri tutulabilir. Klinik muayene, akciğer grafisi, ultrasonografi, BT ve MRG taraması araştırma için uygun ise de yalnızca yakınma varsa bunlara yönelik araştırmayı haklı çıkarabilir (3). Klinik pratikte lokal yayılım kanıtı yoksa ve kemik sintigrafisi bulguları metastazı göstermiyorsa, ya da bu olguda olduğu gibi metastaza ait kanıt yoksa artık hastalık lokal kabul edilip tedavi kararı verilebileceğini düşünüyoruz.

Soru 4: Tedavi öneriniz nedir?

Yanıt 4: Prostat kanseri için en sık aklımıza gelen soru; "hastalık tedavisi mümkün iken tedavi gerekli mi, tedavi gerektiğinde ise bu mümkün mü?" sorusudur. Lokalize prostat kanserinin tedavisi için iki seçenek söz konusudur. Bunlardan birincisi ve ürologların en çok tercih ettiği seçenek radikal cerrahidir. İkinci seçenek ise definitif radyoterapidir. Gleason skoru 8-10 olan 55-74 yaş arası prostat kanserli bir hastanın 15 yıl içinde bu kanserden dolayı ölme riski %60-87 ve kansere özgü mortalite %93 olarak hesaplanmıştır (4).

Prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile lokalize ve erken evre prostat kanserli hastaların radikal cerrahi tedavisinin kansere özgü mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (5). Bununla birlikte T1c tümörlerin %30 kadarının lokal ileri evre olduğu gösterilmiştir (6). Lokalize prostat kanseri bulunan sağlıklı genç erkeklerde total cerrahi eksizyon mükemmel bir seçenektir. Deneyimli bir cerrah tarafından uygulanırsa hastanın daha sonraki yaşam kalitesi daha memnuniyet verici

olabilir. Ancak daha yaşlı hastalarda ya da ciddi klinik bir komorbidite varlığında radyoterapi en iyi seçenek olabilir (7).

Tedavi kararı verirken mutlaka hastayı bilgilendirmek tedavi seçenekleri sunmak ve aydınlatılmış onamını almak gereklidir. En uygun tedavinin ne olacağı hastanın beklentisi ile de ilgili olabilir. Cerrahi sonrası inkontinans ve erektil disfonksiyon gelişmesi olasılığının olduğu, bu olasılıkların radyoterapide de geçerli olduğu ancak daha geç dönemde gelişebileceği de mutlaka hatırlatılmalıdır. Radikal cerrahi tedavi ile PSA değeri >10 ng/mL ve biyopside 10 kordan 8'i kanserli olan bu olguda patolojinin lokal ileri evre çıkma ve cerrahi sınır pozitif olma olasılığı ile sonradan lokal nüks gelişme ihtimali, ayrıca ilave radyoterapi gerekebileceği de hastaya söylenmelidir. Tüm bu veriler ışığında benim kararım radikal cerrahi olacaktır, çünkü son zamanlardaki yaklaşımda yeterli kanıt düzeyine ulaşamamış olsa da, lokal ileri evre kanserlerde bile kombine tedavinin bir aşaması olarak radikal cerrahi kabul görmeye başlamıştır.

Soru 5: Hastaya bilateral obturator lenf nodu diseksiyonu ile birlikte radikal prostatektomi yapıldı. Ameliyat öncesinde IIEF (uluslararası erektil fonksiyon indeksi)-5 skoru 18 idi. Ameliyat bulgusu olarak yaygın tümör sertliği palpe edildi. Nörovasküler demetler korunmayarak geniş diseksiyon yapıldı. Seminal vezikül diseksiyonu alışılmıştan daha güç gerçekleşti.

Patolojik bulgular: Sağ ve sol loblarda yaygın tümör mevcut. Prostat hacmi 45 mL, tümör hacmi 10 mL (Şekil 1). Gleason skoru 3+4= 7 (Şekil 2). Perinöral ve lenfovasküler invazyon mevcut (Şekil 3). Kapsül dışı yayılım var (Şekil 1: A2; B3; B4; F4). Bilateral seminal vezikül tutulumu mevcut (Şekil 4). İki alanda cerrahi sınır pozitif (Şekil 1: B3; F4). Lenf nodları negatif.

Ek tedavi önerir misiniz? Ek tedavi vermeden önce yalnız cerrahi ile elde edilen PSA cevabını beklemek gerekir mi?

Yanıt 5: Prostat kanserinin tedavisindeki teknik ilerlemelere rağmen tedavi sonrası kanser rekürrensi riski hala devam etmektedir ve 10 yıl içinde %27-53'e kadar çıkmakta, hastaların %16-35'i 5 yıl içinde ikincil tedaviler almaya başlamaktadır.

Başarılı bir radikal prostatektomi sonrası 3 hafta içerisinde PSA'nın ölçülemeyecek düzeyde olması beklenmektedir. Kalıcı yüksek PSA düzeyleri vücut içerisinde PSA üreten bir doku kaldığı anlamına gelmektedir. Cerrahi sınır pozitif olduğunda bundan şüphe yoktur. Radikal retropubik prostatektomi

sonrası iki PSA ölçümünün 0.2 ng/mL'den yüksek çıkması kanser rekürrensi olarak tanımlanmıştır. Avrupa Üroloji Derneği 2007 Kılavuzunda radikal prostatektomi sonrası PSA değerinin >0.4 ng/mL olması rekürrens olarak tanımlanmıştır. Hızla yükselen PSA değerleri (yüksek PSA hızı, ikilenme zamanının kısa olması) uzak metastazı işaret ederken yavaş artan PSA konsantrasyonu daha çok lokal hastalık rekürrensine işaret eder. Lokal nüks için bu süre ortalama 11.7 ay olarak hesaplanmışken, uzak metastaz için 4.3 ay olarak bulunmuştur.

Radikal prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliğinin prognostik önemi hala kesin olarak bilinmemektedir. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinde yapılan çalışmada cerrahi sınır pozitifliğinin görece riski 1.52 olarak bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitifliğinin 10 yıllık progresyonsuz sağkalımda diğer patolojik kriterler kadar önemli olduğu sonucuna varılmıştır (8).

Radikal prostatektomi sonrası patolojik evre 3 hastalar için erken postoperatif eksternal radyoterapi biyokimyasal ve klinik hastalısız sağkalımı uzatır. Bunun alternatifi ise biyokimyasal nüks gelişikten sonra PSA düzeyi 1-1.5 ng/mL civarına ulaşmadan önce radyasyon tedavisi vermektir. EORTC'nin 22911 numaralı prospektif randomize çalışması erken postoperatif radyoterapinin (60 Gy) lokal nüks gelişikten sonra yapılanla (70 Gy) kıyaslamasını yapmış olan tek çalışmadır. Bu çalışmada erken radyoterapi (RT) iyi tolere edilmiştir, inkontinans ve anastomoz darlığı oranı artmamıştır. Sonuçta cerrahi sonrası sınır pozitifliğinde erken RT'nin geç RT'ye göre 5 yıllık klinik veya biyolojik sağkalımı anlamlı derecede artırdığı gözlenmiştir (%72.2'ye karşılık %51.8, p< 0.0001) (9). Ancak metastazsız sağkalım ve kansere özgü sağkalımı artırdığı gösterilebilmiş değildir. Bundan dolayı cerrahi sınır pozitifliğinin çok odaklı olması ve Gleason skorunun 7'den büyük olmasının erken RT için daha uygun olduğu bildirilmektedir. Patolojik evre T3 olup radikal cerrahi sonrası 1. ayda PSA değeri <0.1 ng/mL olan hastalar için üriner işlev düzeldiği taktirde erken RT yapmak, aksi halde PSA 0.5 ng/mL'yi aştığında yapmak önerilebilir, 1 ng/mL kırılma noktası olarak tanımlanmaktadır, bu değer üzerindeyken yapılan RT ile lokal kontrolün daha zor olduğu bildirilmektedir.

Bizim olgumuz için de bu kriterler göz önünde bulundurulmalı, ilk kontrol PSA'sının kaç olduğu ve idrar işlevi dikkate alınmalıdır. Sınır koruma yapılmadığı için ve diseksiyon zor olduğu için idrar işlevinin kötü olacağı ve pozitif cerrahi sınırdan dolayı PSA'nın çok düşmeyebileceği öngörülebilir. PSA çok dü-

şük kalırsa doku iyileşmesi ve kontinans için bir süre beklemek ve PSA kritik değeri aşmadan önce lokal RT vermek aksi halde erken RT vermek doğru olabilir düşüncesindeyim.

Soru 6: Radikal retropubik prostatektomiden yaklaşık altı hafta sonra saptanan serum PSA düzeyi 0.014 ng/mL. Kontinans büyük oranda sağlanmış durumda, günde 1 ped kullanıyor. Günde 150 mg bikalutamid başlandı.

Bu koşullarda ek öneriniz olur mu? Böyle hastalarda ağırlıklı olarak radyoterapi olmak üzere adjuvan herhangi bir tedavi düşünülün ya da düşünülmesin antiandrogen başlanması konusunda düşünceniz nedir?

Yanıt 6: Lokalize veya lokal ileri evre olup metastatik olmayan prostat kanserinde standart tedaviye ilave olarak verilen 150 mg bikalutamid Early Prostate Cancer (EPC) program ile araştırılmaktadır. Programın üçüncü aşama analizinde ortalama 7.4 yıllık takip sonunda lokalize hastalıkta faydası görülmemiş, ancak lokal ileri evre hastalıkta yalnızca standart tedavi verilen hastalara göre progresyonsuz sağkalımda fayda sağlamıştır. Lokal ileri evre hastalık için RT alan hastalarda 150 mg bikalutamid ölüm riskini %35 azaltmıştır, bu değer LHRH analogu kullanımı ile kıyaslanabilir bir değerdir (10). Scandinavian Prostate Cancer Study Group (SPCG)-6 çalışmasında ise progresyonsuz sağkalımda bikalutamidin avantajı görülmüş, ayrıca toplam sağkalımda da avantaj bulunmuştur. Ancak EPC çalışmasının bir kolu olan Walter Reed Army Medical Center sonuçlarına göre prostatektomiden sonra 150 mg bikalutamid kullanımı ile belirgin sağkalım avantajı görülmemiştir. Radikal prostatektomiden sonra lokal ileri evre tespit edilen hastalıkta radyoterapi ile bikalutamid veya herhangi bir antiandrojeni kıyaslayan bir çalışma bilmiyorum.

Benim düşüncem metastatik olduğu gösterilmemiş ve nodal tutulum olmayan, yani hala lokal olduğunu düşündüğümüz bu hastalıkta öncelikle lokal kontrolün sağlanması için yüksek başarı oranına sahip olan radyoterapinin uygulanmasıdır. Bu hasta için başlangıçta radikal prostatektomi yerine radyoterapi ile birlikte 150 mg bikalutamid verilseydi çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olan sağkalım avantajına ulaşabilmek söz konusu olabilirdi. Özellikle genç prostat kanserli hastalar uzun yaşam beklentisi nedeniyle prostat kanserinin tedavisinde kullanılan tüm modaliteleri yaşamaya açık bulunmaktadır. Bu hastalara zaman içinde kemoterapi de dahil olmak üzere her türlü tedavi verile-

bilir. Kullandığımız antiandrojenler sonsuza kadar etkili olmadığından, progresyona kadar geçen süre uzasa bile progresyon olduğunda antiandrojenlere direnç gelişimi ve hormona dirençli prostat kanseri sorunu ile karşılaşırız. Klinik pratikte genellikle tedavinin değişik aşamalarında elimizdeki silahları sıra ile kullanmak mantığından hareket ediyoruz.

Soru 7: Bir altı hafta daha, diğer bir ifade ile ameliyattan üç ay sonraki takipte, hasta tam kontinan. İdrar akışı rahat. PSA düzeyi 0.04 ng/mL (kullanılan kit için en düşük düzey). Bu hastada bikalutamid verilmesinin nedeni adjuvan radyoterapiyi bu tedavi altında iken uygulamak düşüncesinden hareket edilmesiydi. Başka bir ifade ile bikalutamidin biyokimyasal nükse kadar verilmesi düşünülmemiştir.

Süresiz kullanım yerine 1 yıllık bir kullanım sonunda antiandrojenin kesilmesi ve radyoterapinin biyokimyasal nüks ve PSA <1 ng/mL aralığına ertelenmesi düşünülebilir mi?

Yanıt 7: Bu hasta T1c olarak kabul edilerek ameliyat öncesi Partin tablosu kullanıldığında organa sınırlı olma ihtimali %34, kapsüler penetrasyon ihtimali %39, seminal vezikül tutulum ihtimali %17 ve lenf nodu tutulumu ihtimali de %9 idi. Ameliyat öncesi verilere göre Kattan nomogramında radikal prostatektomi ile 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ihtimali %68, 10 yıllık ise %56 olmuştur. Ameliyat sonrası patolojik veriler dikkate alınarak yapılan Kattan nomogramına göre ise 2 yıllık progresyonsuz sağkalım ihtimali %86; 5 yıllık %72; 7 yıllık %66 ve 10 yıllık %57'dir. Aynı nomograma göre PSA nüksü olmadan geçen süre 3 aydan 12 aya çıktığında 5 yıllık progresyonsuz sağkalım ihtimali %78'e yükselmektedir. Ameliyat sonrası Gleason skorunun 8'den 7'ye düşmüş olması, hastalığın daha lokal kalacağı yönünde öngörümüzü artırmıştır. Her ne kadar lenf nodu diseksiyonu sadece obturator lenf nodları ile sınırlı yapılmış ise de, MRG bulgusu ile desteklenmiş başkaca lenf nodu tutulumu olmadığını düşünüyoruz. Bu durumda hastalık hala lokal gibi görünüyor ve biz T3 hastalık, cerrahi sınır pozitifliği, kapsül dışına yayılım, seminal vezikül tutulumu gibi nedenlerle tam olarak tedavi edilememiş lokal ileri hastalık varlığını kabul ederek zaman içinde gelişmesi muhtemel sistemik hastalık veya nüks için hormonal tedavi başladık. Hastalığı sistemik olarak kabul ettiğimiz zaman uygulayacağımız sürekli androgen baskılama tedavisi için süreklilik kanıtlarımız var ise de bu hastada

antiandrojen monoterapisi için bu tedavinin süresi konusunda elimizde kesin veriler mevcut değildir. Radikal prostatektomi sonrası lokal ileri evre prostat kanserinde bicalutamidin EPC programında sağkalımı etkilemeden progresyonu geciktirdiği gösterilmişti. Radyoterapinin ise sağkalımı da etkilediği bilinmektedir. Her ikisi birlikte

kullanıldığında iki etkiyi de bekleyebiliriz. Daha önceki sorularda tartışıldığı gibi erken veya lokal nüks geliştiği zaman RT yapmak kararını hasta ve doktoru birlikte verebilirler. Sizin de belirttiğiniz gibi bu hasta için ameliyat sonrası PSA değerlerimiz çok iyi gidiyor ve klinik olarak da rahatız. Bu durumda RT'yi ertelememek için zorlayıcı bir durum yok.

Bir yıl kullanılacak antiandrojenin kesilmesi, gerektiğinde RT yapılması ve sonrasında gerektiğinde tekrar hormonal tedavi başlanması, hormon refrakter kanser gelişimini de geciktirebilir. Dolayısıyla antiandrojenin kesilmesi, PSA progresyonunun 1 ng/mL'yi geçmeyecek şekilde beklenmesi ve sonra RT yapılması fikrine katılıyorum.

Kaynaklar

1. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid H-P, Wolff JM, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Guidelines, 2006.
2. Dotan ZA. Bone imaging in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol. 2008; 5: 434-44.
3. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Metveev V, Schmid H-P, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Guidelines, 2007.
4. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. J Urol. 1999; 162: 439-444.
5. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2002; 347: 781-789.
6. ElGamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde VM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens– a different view. J Urol. 1997; 157: 244 -250.
7. Walsh PC. Surgery and reduction of mortality from prostate cancer. New Engl J Med. 2002; 347: 837-840.
8. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. 2008; 179(5 Suppl): S47-51.
9. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, et al. Does postoperative radiotherapy after radical prostatectomy improve progression free survival in pT3N0 prostate cancer? Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2004; 23: 382 (Abstract 4504).
10. Iversen P, Roder MA. The Early Prostate Cancer program: bicalutamide in nonmetastatic prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2008; 8: 361-9.