

Yüksek riskli prostat kanserine yaklaşım

Dr. Rauf Taner Divrik

S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, İzmir

ABSTRACT

Risk stratification system according to risk factors that are base-line PSA, biopsy Gleason score and tumor category popularized by D'Amico et al include a low, intermediate and high risk group. However, many of the pre-treatment risk stratification schemes assess risk of biochemical recurrence rather than risks of clinically significant recurrent disease.

It is evident from a number of studies that PSA recurrence often does not predict clinically significant recurrent disease or a need for further treatment. Only a minority of patients with PSA failure will die of prostate cancer. Risk should be understood as significant probability of progressive, symptomatic disease or death from prostate cancer.

Tumor category has become relatively less important as a prognostic factor because most patients diagnosed today have nonpalpable disease as result of increased PSA screening and the follow-on stage migration toward earlier stage disease. Concomitant with stage migration, median PSA at presentation has also decreased, such that PSA greater than 10 ng/ml at diagnosis has become uncommon. Moreover, benign prostatic hyperplasia increases serum PSA and it is commonly seen in men of prostate cancer bearing age. Therefore, the prognostic significance of any single PSA value below 10 ng/ml is becoming more limited.

Despite decreasing PSA values at presentation the information obtained from serial PSA values in the form of PSA velocity has been shown to be significantly associated with tumor stage, grade, time to PSA failure and time to prostate cancer specific mortality following RP.

Although treatment in patients with high risk clinically localized prostate cancer remains controversial, there is gradually more a consensus as to how they should be classified and how they should not be treated.

ÖZET

Başlangıç PSA değerine, biyopsi Gleason skoruna ve tümör evresine dayanarak düşük, orta ve yüksek risk gruplarının oluşturulduğu risk sınıflandırma sistemi D'Amico ve arkadaşları tarafından popülerize edilmiştir.

Tedavi öncesi klinik parametrelere dayanarak oluşturulan risk gruplarının çoğu, klinik anlamlı rekürren hastalık yerine biyokimyasal rekürrens riskini saptamaya yöneliktir.

Tedavi sonrası yükselen PSA'nın, klinik anlamlı rekürren hastalığı ya da ileri bir tedavinin gerekip gerekmediğini öngörmede çoğunlukla yetersiz kaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Risk tanımı sadece biyokimyasal rekürrens olasılığını değil aynı zamanda klinik progresyonun, lokal-uzak metastazın, kansere bağlı ölümün ve genel sağlığının olasılığını da yansıtabileceği şekilde olmalıdır.

PSA'nın yaygın kullanılması hastaların daha erken evrede (cT1c) saptanmasına olanak tanımıştır. Daha düşük evreye göç nedeniyle, prognostik faktörler içinde tümör kategorisinin daha az önemli hale geldiği belirtilmektedir.

Evre geçişiyle birlikte tanı anındaki ortanca PSA değeri de düşmüş ve PSA > 10 ng/ml oldukça nadir görünür olmuştur.

Benin Prostat Hiperplazisi serum PSA'yı yükseltmektedir. Prostat kanserinin çoğunlukla ileri yaşta görülmesi ve aynı yaş grubunda BPH'nin da varlığı bilinmektedir. Bundan dolayı, 10'un altındaki herhangi bir PSA değerinin prognostik önemi daha sınırlı hale gelmektedir.

Başvuru anındaki düşük PSA değerine rağmen, seri şekilde alınmış PSA değerlerinden elde edilen bilginin (PSA velositesi) tümör evresiyle, grade ile, Radikal prostatektomi sonrası PSA relapsına kadar geçen zamanla ve Prostat kanserine bağlı ölüme kadar geçen zamanla anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yüksek riskli klinik lokalize prostat kanserli hastalarda tedavi seçeneği hala tartışmalı olmakla birlikte, hastaların nasıl sınıflandırılması ve nasıl tedavi edilmemesi gerektiği konularında artan bir fikir birliği vardır.

Lokalize prostat kanserine yönelik Radikal prostatektomi (RP) ya da Radyoterapi (RT) gibi küratif amaçlı lokal tedavilerden sonra biyokimyasal rekürrens (BCR) olasılığını istenen doğrulukta yapabilmek için, klinik TNM evresi, PSA düzeyi ve biyopsi Gleason skoru (GS) kullanılarak hastalar düşük risk, orta risk ve yüksek risk gruplarına sınıflandırılmıştır (1).

Risk sınıflamasındaki amaç, monoterapi sonrası biyokimyasal rekürrens olasılığını belirleyebilmek ve bu olasılık hesabına göre uygun tedavi seçimini yapabilmektir. Diğer bir deyişle yüksek risk klinik lokalize prostat kanserinde küratif amaçlı yapılan monoterapinin hastalığı yok etmede yetersiz kalacağını ortaya koymaktır. Buradaki en büyük sorun başlangıçtaki risk tanımlamasının yetersiz oluşudur. Risk tanımı sadece biyokimyasal rekürrensi değil aynı zamanda klinik

progresyon, lokal-uzak metastaz, kansere bağlı ölüm ve genel sağkalım (OS) olasılığını da yansıtabilecek şekilde olmalıdır.

2. Küratif tedavi sonrası yükselen PSA'nın eşik değeri ve önemi

Radikal prostatektomi sonrası PSA artışı, hem hastada hem de hekimde anksiyete oluşturur ve bu da ikinci tedaviye başlanmasının esas nedenidir (2).

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, yüksek riskli lokalize prostat kanserinin sadece PSA relapsının artmış olasılığı ile değil, aynı zamanda anlamlı oranda fazla uygulanan ikinci kanser tedavisi ile, hastalığın metastatik hale gelmesiyle ve hastalığa bağlı ölümle de ilişkili olduğu ortaya konmuştur (3).

Diğer irdelenmesi gereken konu; küratif tedavi sonrası her yükselen PSA gerçekten önemsenmeli midir?

Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, cerrahi sonrası yükselen PSA hastalık progresyonunun habercisi gibi kabul edilse de biyokimyasal rekürrensli olguların neredeyse 1/3'ünün PSA yükselişinde artış göstermeyeceği veya ilave tedaviye ihtiyaç duymayacağı (4), biyokimyasal rekürrensli olguların 15 yıl içinde hastalıktan ölme olasılıklarının, diğer nedenlere bağlı ölüm olasılığı ile aynı olacağı (5) ileri sürülmüştür.

Pound ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, RP ile tedavi edilmiş 1.997 hastanın 315'inde (%15) PSA relapsı (PSA \geq 0,2 ng/ml) saptanmış ve bunların da sadece %34'ünde klinik metastaz gösterilmiştir. Biyokimyasal rekürrens ile metastaz arasında geçen ortalama zaman 8 yıl ve metastaz ile ölüm arasında geçen zaman 5 yıl olarak bildirilmiştir (6).

PSA rekürrensini klinik görünümündeki çeşitliliğin yanında, biyokimyasal rekürrens kavramı için alınan PSA eşik değerinin çalışmadan çalışmaya farklı olması (>0,1 ng/ml, \geq 0,2 ng/ml, >0,4 ng/ml veya ASTRO kriteri gibi) anlamlı olarak bulunan sonuçların karşılaştırılabilirliğini kısıtlamaktadır.

Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı, yüksek risk hasta grubunu saptamak için sadece biyokimyasal rekürrens oranlarına bakmak yeterli değildir.

3. Yüksek riskli lokalize prostat kanserini tanımlama kriterleri

Biyokimyasal rekürrens tanımındaki farklı eşik değerlerini standardize etmek ya da klinik önemi olan PSA yükselişi ile önemsiz olanı saptamak da bu konuyla ilgili sorunlarımızı çözmeyecektir. Çünkü, günümüzde risk tanımının gerekliliği ve ne için yapıldığı konusunda fikir birliği olmakla birlikte tanım kriterleri standart değildir.

“Tedavi seçimi için hastaları risk gruplarına sınıflamak sadece klinik faktörlerle mümkündür, bununla birlikte bu sınıflama kansere özgü sağkalımı ve lokal-uzak metastazı öngörmeye ya da PSA yükselişinin anlamlı olup olmadığını ortaya koymada yetersiz kalacaktır. O halde yapılacak risk sınıflaması sadece biyokimyasal rekürrens için değil aynı zamanda klinik anlamlı PSA rekürrensi ile metastaz ile, PC-SM ile ilişkili histopatolojik ve postoperatif prognostik faktörler için de öngörücü olmalıdır.”

Literatüre baktığımızda, farklı çalışmalarda yüksek risk tanımı için farklı kriterlerin kullanıldığını görüyoruz;

1. Biyopsi Gleason skoru 8-10 (7)
2. PSA \geq 20 ng/ml (8)
3. 1992 TNM cT2c veya PSA > 20 ng/ml veya Biyopsi Gleason skoru \geq 8 (1)
4. 1992 TNM cT3 (9)
5. Preoperatif Nomogram, 10 yıllık PFP \leq %60 (10)
6. PSA \geq 15 ng/ml veya 1992 TNM \geq cT2b veya Biyopsi Gleason skoru \geq 8 (11)
7. PSA \geq 20 ng/ml veya 1992 TNM cT3 veya Biyopsi Gleason skoru \geq 8 (12)
8. Preoperatif PSA velositesi > 2 ng/ml/yıl (13)
9. Tümör hacmi (14)
10. % Pozitif Biyopsi Kor > %66 (15)
11. % Pozitif Biyopsi Kor \geq %50 (16)

Yukarıdaki listeyi uzatmak ve yanlarına yazılan referansları arttırmak mümkün, özellikle en fazla üzerinde durulanları, olabildiğince güçlü ve yeni tarihli olanları seçmeye çalıştım. Sorun bunlarla da bitmiyor, tedavi öncesi var olan risk faktörlerine göre en uygun tedaviyi seçmek amaçlardan birincisi. Eğer seçilen tedavi cerrahi ise bu sefer de histopatolojik ve postoperatif risk faktörleri gündeme geliyor.

Yüksek PSA, Yüksek klinik evre, Yüksek biyopsi Gleason skorunun yanında RP Gleason skorunun, pozitif cerrahi sınırın (SM+), tümörün kapsül dışına taşmasının (ECE), seminal vezikül tutulumunun (SVI) ve lenf nodu invazyonunun (LN+) da, RP sonrası artmış biyokimyasal rekürrens ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (17-24).

Klinik anlamlı biyokimyasal relaps ile anlamsız PSA yükselişini ayırmada en önemli prognostik faktörün PSA ikilenme zamanı (PSA-DT) olduğu belirtilmiştir (6,25-28).

PSA-DT < 3 ay olan hastalarda PSA yükselişinden sonraki ortalama genel sağkalım süresi sadece 6 yıl iken, PSA-DT > 12 ay olanlarda 10 yıldan fazla olduğu bildirilmiştir (25).

Yine çalışmalarda, RP ile PSA rekürrensi arasındaki zaman aralığı 2 yıldan uzun ise (> 2 yıl) Gleason skoru \geq 8 ile birlikte metastazsız sağkalım için (6), 3 yıldan kısa ise (< 3 yıl) prostat kanserine özgü mortalite (PC-SM) için (27,29) anlamlı prediktör olduğu gösterilmiştir.

Tedavi seçimi için hastaları risk gruplarına sınıflamak sadece klinik faktörlerle mümkündür, bununla birlikte bu sınıflama kansere özgü sağkalımı ve lokal-uzak metastazı öngörmeye ya da PSA yükselişinin anlamlı olup olmadığını ortaya koymada yetersiz kalacaktır. O halde yapılacak risk sınıflaması sadece biyokimyasal rekürrens için değil aynı zamanda klinik anlamlı PSA rekürrensi ile metastaz ile, PC-SM ile ilişkili histopatolojik ve postoperatif prognostik faktörler için de öngörücü olmalıdır.

Yüksek risk prostat kanserinin insidansı seçilen kriterlere ve çalışmanın oluşturulduğu zaman perioduna göre değişmektedir.

Yakın zamanda basılacak olan bir makede yüksek riskli hastaların oranı D'Amico kriterlerine (1) göre %23 iken, NCCN kılavuzunda yer alan kriterlere göre (12) %16 olarak bildirilmiştir (30).

Morgan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lokal küratif tedavi olarak radyoterapi verilen 1833 hastanın 390'ı (%21) NCCN kriterlerine göre yüksek riskli grubu oluştururken (31), aynı kriterleri kullanan Zelefsky ve ark. IMRT (Doz yoğunluk ayarlı radyoterapi) ile tedavi ettikleri 561 hastanın %18'ini yüksek riskli olarak bildirmiştir (32).

Son 15 yılda, PSA'nın yaygın şekilde kullanılması ile prostat kanser hastalarının ve hastalığının özellikleri dramatik olarak değişmiştir (Tanı anında daha genç hasta grubu, daha düşük evre ve metastatik hastalık oranının azalması).

Evre geçiyle birlikte tanı anındaki ortalama PSA değeri de düşmüş ve PSA > 10 ng/ml oldukça nadir görünür olmuştur. PSA'nın yaygın kullanılmasından dolayı hastaların

“Neoadjuvan kemoterapi çalışmalarının küçük hasta popülasyonu ile oluşturulması, çalışmaların farklı rejimleri farklı doz ve sürelerde kullanmaları, BCR için farklı eşik değer almaları, yüksek risk sınıflamalarının farklı oluşu ve en önemlisi DSS ve OS için yorum yapmadaki yetersizliği bizim de bu gün için bu uygulama adına net bir hüküm cümlesi kurmamızı olanaksız kılmaktadır.”

daha erken klinik evrede (cT1c) saptandığı ve daha düşük evreye migrasyondan dolayı, prognostik faktörler içinde tümör kategorisinin daha az önemli hale geldiği belirtilmektedir (33-37).

Mayo klinik tarafından, cT3 nedeniyle RP yapılan olguların insidansının 1987'de %25,3'den 2001'de %2,8'e düştüğü bildirilmiştir (9).

Yüksek riskli hastalarda tedavi ve demografik özelliklerdeki değişikliği gözden geçiren bir çalışmada klinik evre, PSA ve grade gibi çoklu yüksek risk parametrelerinden ziyade günümüzde sadece Gleason grade'ini baz alarak yüksek risk sınıflaması yapıldığına dikkat çekilmiştir (38).

4. Risk sınıflamasındaki problemler

D'Amico'nun risk sınıflamasında baz aldığı 3 klinik parametrenin kendi içlerinde güvenilirliği de sorgulanmalıdır.

Bu gün için klinik lokalize prostat kanserinde (düşük PSA düzeyi ve Gleason skorunda), klinik evreleme için kullanılan ve önerilen tek yöntem parmakla rektal incelemedir (PRI).

PRI bulgularının, olguların %30-50'sinde ekstraprostatik yayılımı saptamada yetersiz olduğu belirtilmiştir (9,39).

Biyopsiye kötü diferansiye kanserlerin, RP spesmeninde sıklıkla düşük derecelendirildiğini belirten çalışmanın (7) yanında, toplam 4043 olgunun incelendiği bir çalışmada biyopsiye saptanan iyi diferansiye (Gleason

2-6), orta diferansiye (GS 7) ve kötü diferansiye (GS 8-10) tümör oranları %71,5, %21,6 ve %6,9 iken RP spesmeninde bu oranlar %53,2, %36,4 ve %10,4 olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmada, biyopsi ile RP Gleason skoru arasındaki uyum, ideal alt grupta bile (en az 8 kor biyopsi ve eksper patoloğlardan oluşan ekip) %78 (%7 yüksek grade'leme, %15 düşük grade'leme) olarak bildirilmiştir (40).

Bir başka çalışmada, biyopsiye GS 8-10 olarak raporlanan sonuçların %31'inin RP sonrası 7 veya daha düşük skorlamaya geçtiği belirtilmiştir (41).

PSA'nın, sadece kanser yükünü değil aynı zamanda BPH hacmini ve enflamasyonu da yansıttığı (42), tek başına başlangıç PSA değerinin doğru evreleme bilgisi sağlamayaacağı (43-45) da yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, sadece klinik parametrelerin yetmediği, hatta bu parametrelerin güvenilirliğinin bile sorgulanması gerektiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

5. Tedavi yaklaşımları

a. Küratif Tedaviler

I. RP

Yüksek risk prostat kanserli olgularda tedavinin amacı, sadece sağkalımı uzatmak değil, aynı zamanda lokal tümör progresyonunu önlemek olmalıdır.

RP, patolojik evrenin doğru saptanması sayesinde prognozu doğru belirlemeye yarar (24) ve ilave tedavi seçimi için yol gösterici olur (46). Lokal rekürrensi azaltarak lokal progresyonu azaltır (47). RP sonrası biyokimyasal rekürrensiye çoğu olgu RT ile salvage tedavi olabilir (26).

Çoğu çalışmada yüksek risk lokalize prostat kanseri tanımı içine sokulan cT3 prostat kanserinde ki yeni bir tartışma konusu, RP'nin mükemmel lokal tümör kontrolü sağladığı ve cerrahi teknikteki ilerlemelerle komplikasyon oranlarının organa sınırlı tümörler için yapılan RP sonuçlarıyla benzer olduğu bildirilmiştir. Yine bu grup hastalar için 10 yıllık hastaliksız sağkalım (DFS) oranları %40 ile 65 ve hastalığa özgü sağkalım (DSS) oranları %80 ile %90 arasındadır (9).

RP'nin iyi bir tedavi alternatifi olmadığı düşüncesi, cT3 hastaların subklinik metastaza sahip olduğu varsayımına dayanır.

Geçmişte kür edilemez diye düşünülen SVI'lı hastalar için, günümüzde yapılan çalışmalarla RP veya RP+Adjuvan RT ile uzamış Biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım (bDFS) sonuçları bildirilmektedir (48).

Carver ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, RP ile tedavi edilen 176 cT3

hastanın hesaplanan 10 yıllık DFS oranı %44 iken ortalama 6,4 yılda hastaların sadece %11'i kanserden ölmüştür, 6,4 yıllık takipte olguların %48'inde biyokimyasal rekürrensi gözlenirken, bunların da sadece %36'sında klinik progresyon saptanmıştır (pT2 oranı %30,1, olguların %36,4'üne neoadjuvan Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) verilmiş, %47,2'sinde RP GS:7, %15,3'ünde 8-10, %26,7'sinde SM+, %19'unda LN+, hiçbir olguya adjuvan ADT verilmemiş) (49).

Mayo kliniğinin iki farklı çalışmasının ilkinde, RP yapılan ve patolojik GS \geq 8 olan 407 olgunun (sadece %26'si pT2, geri kalan pT3 veya pTxN+) 10 yıllık OS oranı %67, DSS oranı %85 olarak bildirilirken (50), ikincisinde GS \geq 8 olan ve RP yapılan 73 olgunun (Bu çalışmada olguların yaklaşık %15'i cT3 idi) 20 yıllık DSS oranlarını %58-64 arasında bildirilmiştir (51).

Lokal ileri prostat kanseri için en uygun tedavinin ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur. EBRT (External Beam Radiation Therapy) ile kombine ADT en yaygın kullanılan tedavi şekli olmakla birlikte, RP cT3 prostat kanserli hastalar için 10 yıllık %85 DSS oranıyla mükemmel bir terapötik yaklaşımdır (49).

Yine günümüzde yüksek riskli prostat kanserinin optimal tedavisi konusunda henüz bir fikir birliği olmamakla birlikte, yüksek riske sahip prostat kanseri için RP sonrası 5 yıllık bDFS oranı %50 olarak bildirilen çalışmalarda primer tedavi olarak cerrahi yaklaşım önerilmektedir (52-54).

Ayrıca, neoadjuvan tedavilerle ilişkili toksisiteler (8) ve uzun dönem kullanılan ADT'nin morbiditesi unutulmamalıdır (55,56).

II. EBRT

Önceleri, ECE (T3-4) veya komorbidite, yaş, obezite gibi diğer nedenlerle RP için uygun olmadığı düşünülen hastalarda, RT primer tedavi seçeneği olarak görülmüştür.

1980'lerin sonunda ve 1990'lı yılların başında çoğu merkezde lokal ileri hastalıklı olgularda pelvis ile ilişkili olumsuz etkilerden uzak durarak kabul edilebilir bir kür oranı sağlamak adına 65-70 Gy'lik hedef doz uygulanmıştır. Bu gün bu tip hastalara adjuvan ADT ve > 70 Gy hedef dozunda RT önerilmektedir (57,58).

Yüksek risk prostat kanserli olgunun klinik T3 veya yüksek grade hastalığa sahip olduğu klasik olarak kabul gören görüştür (59). Bu tip hastaları hormonal tedavi vermeksizin sadece EBRT ile tedavi etmenin uygun olmadığı ile ilgili artan bir fikir birliği vardır (60,61).

Orta risk için çoğu çalışmaların sonucu cT1-T3 hastalarda 76-81 Gy arasında deği-

şen doz artımı ile 5 yıllık bDFS oranlarında anlamlı artış sağlandığı yönündedir (62).

Günlük pratikte, doz artışının düzeyi ile ilgili hala fikir birliği olmamakla birlikte, 78 Gy iyi bir uzlaşım dozu olarak görülmektedir.

Yüksek riskli hastalarda doz artışı ile yapılan EBRT'nin 5 yıllık bDFS'ye olumlu katkısı bildirilmiştir (63). Fakat pelvis dışına relaps riskini önlemede yetersizdir, bundan dolayı neoadjuvan ve adjuvan toplam 2 yıl süre ile uygulanacak ADT, genel ve kansere özgü sağkalımı anlamlı düzeyde iyileştirmesi için zorunludur (57).

Sonuç olarak, yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastaların tedavisinde monoterapi olarak RT'nin yeri yoktur.

III. ADT (Küratif olmayan Monoterapi)

Lokal ileri evredeki hastalıktan, ko-morbiditeden ya da yaştan dolayı küratif amaçlı lokal tedavinin mümkün olmadığı yeni tanı almış metastazsız prostat kanserli hastalar için ADT'nin en güçlü tedavi opsiyonu olduğu, bununla birlikte her hastanın, özellikle lokal ileri hastalıklı olanların sonuçta hastalıktan ölmeyecekleri, dahası zaman içinde ADT'nin yararının sınırlı kalacağı ve osteoporoz, anemi, metabolik sendrom ve kavrama yeteneğinde azalma gibi istenmeyen etkilerin de ortaya çıkabileceği ifade edilmiştir (64-67).

Bu tip hastalarda, tanı anındaki PSA değerinin > 50 olması durumunda erken ADT başlanmasının komplikasyonları geciktirdiği, önleyebildiği fakat sağkalım avantajı sağlamadığı, PSA ≤ 8 ise erken ADT tedavisinin gerekemeyeceği ve PSA 8-50 ise ilk 2 yıllık PSA-DT'nin gözlenmesi gerektiği eğer PSA-DT < 12 ay ise ADT başlanması gerektiği belirtilmiştir (68).

B. Neoadjuvan tedaviler

I. ADT

Lupron Depot Neoadjuvan Prostat Kanseri Çalışma Grubu'nun araştırmasında, RP öncesi hastalara 3 ay leuprolid ve Flutamid (Maksimal Androjen Blokajı) verilmiş ve ADT kolunda pozitif cerrahi sınırdan anlamlı azalma olmasına rağmen, 5 yıllık DFS oranlarında bir ilerleme sağlanmadığı bildirilmiştir (69).

RP öncesi neoadjuvan ADT'nin, Cochrane metaanalizine göre genel sağkalımda ve progresyonsuz sağkalımda (PFS) anlamlı bir avantaj sağlamadığı (70), olası androjen-duyarsız klonların varlığından dolayı, bu tip hastalarda neoadjuvan ADT tedavisinin kanser rekürrens oranlarını azaltmadığı gösterilmiştir (71).

Sonuç olarak, bu gün için hiçbir risk kategorisinde neoadjuvan ADT'nin yeri yoktur.

“Yüksek riskli hastalarda doz artışı ile yapılan EBRT'nin 5 yıllık bDFS'ye olumlu katkısı bildirilmiştir (63). Fakat pelvis dışına relaps riskini önlemede yetersizdir, bundan dolayı neoadjuvan ve adjuvan toplam 2 yıl süre ile uygulanacak ADT, genel ve kansere özgü sağkalımı anlamlı düzeyde iyileştirmesi için zorunludur (57).”

II. Kemoterapi

Neoadjuvan ADT çalışmaları, bu tümörlerin hormonal manuplasyona oldukça dirençli olduklarını ortaya koymuştur. Tedavi sonrası rezidüel kanserin hemen hemen aynı şekilde kalması, tedavinin başarısızlığında androjen bağımsız klonların sorumlu olduğunu göstermektedir (69,72,73).

Androjen-bağımsız prostat kanserine karşı etkisi gösterilmiş iki tane sitotoksik ajan var; Mitoxantrone (74) ve Docetaxel (75). Docetaxel, mitoz sırasında oluşan mikrotübül formasyonunu stabilize ederek hücre bölünmesini durdurur, ayrıca taxanlar antiapoptotik proteini, Bcl-2'yi ve p53'ün artmış aktivitesini etkilerler. Mitoxantron topoizomeraz II üzerine güçlü inhibitör aktiviteye sahip deoksiribonükleik asid-intercalating ajandır.

LNCaP prostat kanser hücrelerinin büyümesinin tek başına mitoxantron ile %32,2 ± 1,4, tek başına docetaxel ile %34,2 ± 0,6 ya da her ikisinin kombinasyon tedavisi ile %56 ± 1,5 oranında baskılandığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (76-80).

Son dönem çalışmalar yüksek riskli hastalarda monoterapinin, tam tümör eradikasyonu için yetersiz olduğunu göstermiştir ve tedavi sonrası sonuçların iyileşmesi için multimodal tedavinin gerekliliği ortaya konmuştur.

Adjuvan hormonoterapi yaklaşımının sağkalımda avantaj sağlasa da, tümörün yok olmasını sağlayamadığı, uzun süreli ADT'nin anlamlı morbidite ile sonuçlandığı ve yaşam kalitesini sağlık yönünden olumsuz etkilediği gerçeği neoadjuvan kemoterapiyi gündeme getirmiştir.

Bu durum neoadjuvan anlamında ister tek ajan isterse hormonlar veya Estramustin ile

kombinasyonunda onun değerlendirilmesi ne imkan tanımıştır.

Yapılan çalışmalar %60'a yakın hastada %50'den fazla PSA'da düşüş bildirseler de, anlamlı patolojik yanıt yok denecek kadar azdır. Ayrıca bu çalışmaların çoğu ADT veya Estramustin ile birlikte yapıldığından kemoterapinin patolojik veya PSA düşüşü üzerine katkısını saptamak oldukça zordur (81-83).

İdeal tedavi rejimi hem androjen-duyarlı hem de androjen-duyarsız hücre popülasyonuna karşı etkili olmalı ve yine hem lokal hem de uzak yayılımı engelleyecek güçte olmalıdır.

İki yeni tarihli çalışmada docetaxel bazlı neoadjuvan kemoterapi çalışmasında genel olarak kemoterapi rejiminin iyi tolere edildiği fakat anlamlı patolojik tam yanıtın olmadığı belirtilmiştir (84,85).

Neoadjuvan kemoterapi çalışmalarının küçük hasta popülasyonu ile oluşturulması, çalışmaların farklı rejimleri farklı doz ve sürelerde kullanmaları, BCR için farklı eşik değer oluşu ve en önemlisi DSS ve OS için yorum yapmadaki yetersizliği bizim de bu gün için bu uygulama adına net bir hüküm cümlesi kurmamızı olanaksız kılmaktadır.

C. Adjuvan tedaviler

RP sonrası adjuvan ADT daima tartışma konusu olmuştur. Sadece bir prospektif randomize çalışma N+ hastalıkta erken ADT için anlamlı sağkalım avantajı göstermiş olsa da (86), bu çalışmada çoğu hastanın büyük nodal hastalığa ve %70'inin ayrıca pozitif cerrahi sınıra ve/veya seminal vezikül invazyonuna sahip olduğunu vurgulamak gerekir. Bundan dolayı minimal nodal tutulumlu hastalarda adjuvan ADT'nin aynı olumlu sonuçları verip veremeyeceği net değildir.

Oldukça yakın tarihte güncellenmiş "The Early Prostate Cancer Trial"ın sonuçları standart tedaviye eklenen 150 mg/gün bicalutamid'in PFS'ye bir katkı sağlamadığı yönündedir (87).

RP sonrası yükselen PSA'da ADT ile ilgili prospektif randomize bir çalışma yoktur. RP sonrası PSA'sı yükselen 1352 hastadan 355'ine hemen, geri kalan 997'sine metastatik hastalık çıktıktan sonra ADT verilen retrospektif bir çalışmada, erken ADT başlanması, sadece Gleason skoru > 7 veya PSA-DT < 12 ay olan hastalar için kemik metastazı çıkana kadar geçen zaman anlamında bir avantaj sağlarken, genel sağkalımda veya kansere özgü sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark sağlamamıştır (88).

Küratif tedavi sonrası yükselen PSA'nın lokal nükse mi yoksa sistemik hastalığa mı bağlı olduğunu ortaya koymak gerekir. Baş-

langıç patolojisi, primer tedavi ile PSA yükselişi arasında geçen zaman ve PSA yükseliş hızı bu ayırımı yapmada yardımcı olacak klinik ve histopatolojik parametrelerdir. Kötü diferansiye hastalık (yüksek Gleason skoru), erken PSA yükselişi ve hızlı yükselen PSA sistemik hastalık göstergeleridir.

Rekürrensin yerini belirlemek için kemik sintigrafisi veya tüm batın Bilgisayarlı Tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinin, eğer PSA > 20 ng/ml değilse veya PSA velositesi > 2 ng/ml/yıl değilse ek tanısallık değerleri yoktur. Eğer RP'den sonra PSA > 2 ng/ml ise lokal rekürrensi saptamak için Endorektal coil MR yararlı bir tekniktir. Pozitron Emisyon Tomografinin (PET+11Choline) prostat kanserinde klinik yararını ortaya koymuş oldukça az sayıda basılı veri mevcuttur, bu nedenle küratif amaçlı lokal tedavi sonrası artan PSA'nın klinik anlamını ortaya koymak için rutin görüntüleme aracı olarak kullanılması endike değildir (48).

GS ≥ 8 olan ve RP yapılan 407 olgunun ilave tedavi yapılmadan 10 yıllık klinik DFS oranı sadece %23 olarak bildirilmiştir (67).

Diğer bir çalışmada, GS ≥ 8 olup RP yapılan hastaların 7. yılda %71'inde metastaz saptanmıştır (6).

Son bahsedilen 2 çalışmanın sonucundan da anlaşıldığı gibi, RP lokal tümör kontrolü için mükemmel bir yaklaşım olmakla birlikte yüksek riskli hastalarda tek başına yeterli değildir. Sorun verilecek ilave tedavinin tipi ile zamanlamasıdır.

2008 EAU kılavuzunda, küratif amaçlı lokal tedavi sonrası ikinci basamak tedavide lo-

kal rekürrens düşünülüyorsa, PSA ≤ 1,5 iken 64–66 Gy dozlarında Salvage RT, sistemik hastalık düşünülüyorsa erken ADT (klinik saptanabilir metastaz sıklığını azaltır) önerilmektedir (48).

Yüksek risk prostat kanserli hastalarda günümüzün standart yaklaşımının RT + ADT olduğunu ileri süren 2 prospektif randomize çalışma da mevcuttur (74, 89).

RT sonrası adjuvan ADT ile 5 yıllık sağkalımın uzatıldığı buna rağmen mortalitenin hala yüksek olduğu da bildirilmektedir (74, 78).

6. Sonuçlar

1. Yüksek riskli lokalize prostat kanserinin küratif amaçlı tedavisi sonrası her yükselen PSA klinik anlamlı hastalık göstergesi değildir.
2. Tedavi seçimi için yüksek risk sınıflamasının yapılabilmesi sadece klinik parametrelere dayanmakla birlikte, gerçek anlamda bDFS'yi, DSS'yi, PC-SM'yi belirlemek için yani gerçek yüksek riskli grubu ifade etmek için patolojik prognostik faktörlere, BCR'ye kadar geçen zamana ve PSA-DT'ye de mutlak gereksinim vardır.
3. Neoadjuvan ADT'nin bugün için lokalize prostat kanserinin tedavisinde yeri yoktur.
4. Neoadjuvan kemoterapi ile yapılan çalışmaların hasta ve süre açısından yetersiz oluşu, bu yaklaşımın rutin kullanılmasını

engellemektedir, bugün için araştırma amacı dışında rutin kullanılmamalıdır.

5. Yüksek riskli hastalarda monoterapi olarak RT uygun bir yaklaşım değildir.
6. Doğru evrelemek, lokal tümör kontrolünü sağlamak, klinik prognostik faktörlere ilave patolojik prognostik faktörleri de hesaba katabilmek adına cerrahiye engel bir yandaş hastalığı olmayan ve 10 yıl ve üzeri yaşam beklentisi olan her tür risk grubuna yapılması gereken en ideal tedavi RP'dir.
7. Cerrahiye engel bir yandaş hastalığı olan ve 10 yıllık yaşam beklentisi olmayan yüksek riskli seçilmiş hastalarda (PSA > 50 ng/ml) ADT ilk tercih olabilir.
8. Günümüzde RT+ADT'nin yüksek risk grubunda en çok tercih edilen tedavi yöntemi olduğu ileri sürülse de, klinik parametrelerdeki yanılgılar, hatalı evreleme, düşük ya da yüksek grade'leme bu alanda yapılan çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmaz kılıyor. Ayrıca 2 yıl süre ile verilen ADT'nin daha önceki satırlarda bahsettiğim olumsuz etkileri de göz ardı edilmemelidir.
9. RP sonrası her yükselen PSA'nın klinik açıdan anlamlı olmadığı ve RP sonrası RT ya da ADT başlama kararı vermeden önce BCR'ye kadar geçen zamanın ve PSA-DT'nin mutlak dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır.
10. RP sonrası lokal rekürrens düşünülüyorsa uygun tedavinin RT, sistemik hastalık düşünülüyorsa ADT olduğu unutulmamalıdır.

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280:969–974.
2. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol*. 2007;51:1175–84.
3. Yossepowitch O, Eggner SE, Bianco Jr FJ, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*. 2007; 178:493–9.
4. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006;24:3973–8.
5. Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*. 2005;66:83–94.
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD and Walsh PC. Natural History of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999; 281:1591–97.

7. Donohue JF, Bianco FJ Jr, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*. 2006;176:991.
8. Gleave M, Kelly WK. High-risk localized prostate cancer: a case for early chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:8186–91.
9. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ and Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005; 95:751–6.
10. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:715–7.
11. Clark PE, Peereboom DM, Dreicer R, Levin HS, Clark SB and Klein EA. Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2001;57:281.

12. Scardino P. Update: NCCN prostate cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, suppl., 2005;3:S29.
13. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA and Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351:125.
14. Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, Wells N, Farnham SB, Smith JA Jr, et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2006 Jun; 97(6):1169–172.
15. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169: 157–163.
16. Hurwitz MD, Schultz D, Richie JP, Wein AJ, Whittington R, Malkowicz SB et al. Radical Prostatectomy For High-Grade Prostate Cancer. *Urology*. 2006 Aug;68(2):367–370.
17. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28(3):555–565.

18. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 2):1850–1857.
19. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 1):528–534.
20. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004;172(3):910–914.
21. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol.* 1994; 152(5 Pt 2):1821–1825.
22. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R Jr, Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PI. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40 year radical prostatectomy single institution series. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):569–74.
23. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(10):766–771.
24. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1499–1507.
25. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1376–1383.
26. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA.* 2004;291:1325–1332.
27. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005;294: 433–439.
28. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol.* 2005;23:4975–4979.
29. Stewart AJ, Scher HI, Chen M-H, et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6556–6560.
30. Yossepowitch O, Eggener SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Secondary Therapy, Metastatic Progression, and Cancer-Specific Mortality in Men with Clinically High-Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2008 May;53(5):950–59.
31. Morgan PB, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Uzzo RG, Pollack A. Timing of biochemical failure and distant metastatic disease for low-, intermediate-, and high-risk prostate cancer after radiotherapy. *Cancer.* 2007;110:68–80.
32. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006;176:1415–9.
33. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS and Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol.* 2004;22:2141.
34. Ung JO, Richie JP, Chen MH, Renshaw AA and D'Amico AV. Evolution of the presentation and pathologic and biochemical outcomes after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer diagnosed during the PSA era. *Urology.* 2002;60:458.
35. Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI and Walsh PC. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2001;166:416.
36. D'Amico AV, Chen MH, Oh-Ung J, Renshaw AA, Cote K, Loffredo M. et al: Changing prostate-specific antigen outcome after surgery or radiotherapy for localized prostate cancer during the prostate-specific antigen era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:436.
37. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS and Carroll PR: Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* 2003;170:S21.
38. Meng MV, Elkin EP, Latini DM, Duchane J and Carroll PR: cancer: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (CaPSURE). *J Urol.* 2005;173:1557.
39. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Li YP, Lubeck DP, Flanders SC et al: Under staging and under grading in a contemporary series of patients undergoing radical prostatectomy: results from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor database. *J Urol.* 2001;165:851.
40. Divrik RT, Eroğlu A, Şahin A, Zorlu F and Özen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol.* 2007;25:376–382.
41. Manoharan M, Bird VG, Kim SS, et al: Outcome after radical prostatectomy with a pretreatment prostate biopsy Gleason score of ≥ 8 . *BJU Int.* 2003;92:539–544.
42. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A et al: Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA.* 2003;289:2695.
43. Carter B, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al., editors. *Campbell's urology.* London.WB Saunders; 2002. p. 3055–92.
44. Gallina A, Jeldres C, Chun FK-H, et al. Prediction of pathological stage is inaccurate in men with PSA values above 20 ng/ml. *Eur Urol.* (2008). doi:10.1016/j.eururo. 2006.12.010.
45. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol.* 2004;172:1297–301.
46. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L et al: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366:572.
47. Steinberg GD, Epstein JI, Piantadosi S and Walsh PC: Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J Urol.* 1990; 144:1425.
48. Materson T, Pettus J, Middleton R and Stephenson RA: Isolated seminal vesicle invasion imparts better outcomes after radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: prognostic stratification of pT3b disease by nodal and margin status. *Urology.* 2005; 66:152.
49. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT and Eastham JA: Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer. *J Urol.* 2006 Aug;176(2):564–8.
50. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM and Zincke H: Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol.* 2002;167:117–22.
51. Sweat SD, Bergstralh EJ, Slezak J, Blute ML and Zincke H: Competing risk analysis after radical prostatectomy for clinically nonmetastatic prostate adenocarcinoma according to clinical Gleason score and patient age. *J Urol.* 2002;168:525.
52. Sciarra A, Gentile V, Voria G, Mariotti G, Seccareccia F, Pastore A et al: Role of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: the influence of Gleason score 8–10. *Urol Int.* 2003;70:186.
53. Skinner EC and Glode LM: High-risk localized prostate cancer: primary surgery and adjuvant therapy. *Urol Oncol.* 2003;21:219.
54. Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK and Freedland SJ for the SEARCH Database Study Group. Changing Nature of High Risk Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *J Urol.* 2007 Jan;177(1):113–117
55. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:3979–83.
56. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4448–56.
57. 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;13(360):103–106.
58. Ganswindt U, Paulsen F, Anastasiadis AG, et al. 70 Gy or more: Which dose for which prostate cancer? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005; 131:407–419.
59. Roach M, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R. et al: Four prognostic groups predict long term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1; 47(3):609–15.
60. Roach, M.: Neoadjuvant hormonal therapy in men being treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Rev Urol.* 2004;6: S24.
61. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B. 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;61:1285–90.
62. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:491–500.

63. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3904–11.
64. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:599–603.
65. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, et al. 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 Clin Oncol*. 2004;22:4109–18.
66. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:3979–83.
67. Salminen EK, Portin RI, Koskinen A, et al. Associations between serum testosterone fall and cognitive function in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10:7575–82.
68. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T et al. Using PSA to Guide Timing of Androgen Deprivation in Patients with T0–4 N0–2 M0 Prostate Cancer not Suitable for Local Curative Treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*. 2008 May;53(5):941–949.
69. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol*. 2002;167:112–6.
70. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD006019.
71. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):68–80.
72. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: A 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2002;90:561–6.
73. Hurtado-coll A, Goldenberg SL, Klotz L, et al. Preoperative neoadjuvant androgen withdrawal therapy in prostate cancer: The Canadian experience. *Urology*. 2002;60(Suppl 1): 45–51.
74. 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;14:1756–64.
75. 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;351:1502–12.
76. Ahmed S, Johnson CS, Rueger RM, et al. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) potentiates activity of mitoxantrone/dexamethasone in an androgen independent prostate cancer model. *J Urol*. 2002;168:756–61.
77. Miyake H, Hara S, Arakawa S, et al. Optimal timing and dosage of chemotherapy as a combined treatment with androgen withdrawal in the human prostate LNCaP tumour model. *Br J Cancer*. 2001;84(6):859–63.
78. Gleave ME, Miyake H, Goldie J, et al. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology*. 1999;54(Suppl 6A):36–46.
79. Kraus LA, Samuel SK, Schmid SM, et al. The mechanism of action of docetaxel (Taxotere) in xenograft models is not limited to bcl-2 phosphorylation. *Invest New Drugs*. 2003;21:259–68.
80. Stearns ME, Wang M. Taxol blocks processes essential for prostate tumor cell (PC-3 ML) invasion and metastases. *Cancer Res*. 1992;52:3776–81.
81. Hussain M, Smith DC, El-Rayes BF, Du W, Vaishampayan U, Fontana J et al: Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2003;61:774–80.
82. Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, Rothaermel J, Reuther A, Ulchaker J et al: Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1138–42.
83. Febbo PG, Richie JP, George DJ, Manola J, Shankar S, Barnes AS et al: Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 15;11(14):5233–40.
84. Garzotto M, Myrthue A, Higano CS, Beer TM. Neoadjuvant mitoxantrone and docetaxel for high-risk localized prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006 May-Jun;24(3):254–59.
85. Friedman J, Dunn RL, Wood D, Vaishampayan U, Wu A, Bradley D et al. Neoadjuvant Docetaxel and Capecitabine in Patients with High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2008 Mar; 179(3):911–916.
86. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886: immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7:472–9.
87. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs Standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*. 2006;97:247–54.
88. Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;171:1141–7.
89. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A and Kantoff PW: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs. radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:821.