

Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahinin yeri

The role of surgery for high-risk prostate cancer

Dr. Oktay Üçer, Dr. Talha Müezzinoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Prostat kanseri için PSA taraması sayesinde ürologlar artık hastalık ileri evreye ulaşmadan lokalize olarak daha fazla hasta tanısı koyabiliyorlar. Buna rağmen halen bazı hastalar yüksek riskli prostat kanseri tanısı almaktadırlar. Günümüzde bu hastalar için cerrahi tedavi sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak bu yaklaşım halen çoğu yönüyle tartışmalıdır. Bazı yüksek riskli prostat kanseri hastalarında cerrahi tedavi ilk adımdır ve mükemmel onkolojik sonuçlara sahiptir. Ne var ki iyi dizayn edilmiş, kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmaların ve kanıtların eksikliğinden dolayı bu hastalardaki tedavinin en iyi seçeneği net belli değildir ve onkolojik sonuçları da sıklıkla heterojendir. Bu derlemenin amacı yüksek riskli prostat kanserinde cerrahinin yerini tartışmaktır.

Anahtar kelimeler: yüksek riskli prostat kanseri, radikal prostatektomi, prostat kanseri

İletişim (✉): uceroktay@yahoo.com

ABSTRACT

Because of PSA screening, urologists can detect clinically localized prostate cancer in patients before the disease has progressed to advanced stages. Nevertheless, some patients are still diagnosed with high-risk prostate cancer. Surgery for high-risk prostate cancer is applied frequently nowadays. Nevertheless, this approach is still surrounded by many controversies. In some high-risk prostate cancer patients, surgery is a one-step modality in treatment and has an excellent oncological prognosis. However, because of the lack of evidence and well-controlled comparative prospective studies, the best course of treatment can be unclear, and oncological outcomes often appear heterogeneous. The aim of this review is to discuss the role of surgery in high risk prostate cancer.

Keywords: high-risk prostate cancer, radical prostatectomy, prostate cancer

Prostat kanseri evrensel bir sağlık problemidir. Doğu ülkelerinde erkeklerde en sık görülen kanserdir ve özellikle Asya'da prostat kanseri insidansında hızlı bir artış olduğu gözlenmektedir (1-3). Erkeklerdeki tüm kanserlerin %28'ini prostat kanseri oluşturmaktadır. 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde prostat kanseri tanısı konulan yaklaşık 238 590 yeni vaka ve 29 720 kansere bağlı ölüm tahmin edilmektedir (4). Avrupa Birliği ülkelerinde ise yeni tanı konulan hasta sayısı 1996'da 145 000 iken bu rakam 2006'da 345 000'e ulaşmıştır (5).

Lokalize prostat kanseri için en uygun tedavinin ne olduğu konusunda tam bir konsensüs sağlanmamış olmasına rağmen, radikal prostatektominin bekle gör ile karşılaştırıldığında bu hastalarda kansere bağlı ölüm ve nüks riskini azalttığı, ayrıca kansere bağlı sağkalımı da artırdığı gösterilmiştir(6). Günümüzde retropubik radikal prostatektomi (RRP) prostat kanseri cerrahisinde standart bir yöntemdir. RRP erken evre, düşük riskli hastaların tedavisinde öncelikli düşünmemiz gereken bir tedavi yöntemi olmasının yanı sıra tüm risk gruplarında da mutlaka göz önünde bulundurmamız gereken bir tedavi seçeneği olmalıdır(7). Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında progresyon ve hastalığa bağlı ölüm riski yüksek olmasına rağmen ürologların ellerindeki definitif tedavi seçenekleri sadece radyoterapi ve RRP'dir(8-10). Bu hasta grubunda hormonoterapi ya da kombinasyon tedavileri de diğer tedavi seçenekleridir. Tüm bu tedavi seçeneklerine rağmen yüksek riskli hastalar için en iyi tedavi yöntemi net olarak

belli değildir ve bahsedilen tedavilerin onkolojik sonuçları da heterojendir. Ayrıca bu hastalarda tedavi yönteminden bağımsız olarak rekürrens riski de yüksektir (11,12).

Yüksek riskli prostat kanser tanımı

Lokalize prostat kanserinde radyoterapi, RRP ya da brakiterapi gibi tedavilerden sonra biyokimyasal rekürrensi öngörmede kullanılmak amacıyla risk grupları belirlenmiştir. Bu sınıflama tedavi öncesi PSA, biyopsi gleason skoru ve klinik evre temel alınarak D'Amico ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur (13). Ardından Boorjian ve arkadaşları 7591 hastayla yaptıkları validasyon çalışmasında, bu risk gruplarının RRP sonrası sadece biyokimyasal rekürrensi değil hastalık

“Günümüzde D'Amico ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama sık kullanılsa da bazı araştırmacılar ve bilimsel dernekler risk gruplarını belirlerken farklı kriterler kullanmaktadır.”

“Tüm veriler yüksek riskli prostat kanseri için uygun hastalarda cerrahinin iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.”

progresyonu ve sağkalım süresini de ön görmede etkili olduğunu göstermiştir (14). Bu validasyon çalışması yüksek riskli hastalardaki progresyon ve mortalite oranlarını yüksek gösterdiğinden, bu hasta grubunda uygulanan RRP oranları da bu tarihten itibaren ciddi olarak azalmıştır. Karnes ve arkadaşları, 1987-1992 yılları arasında yüksek riskli prostat kanseri için uygulanan RRP oranının tüm RRP'lerin %34'ü iken, bu oranın 1999-2003 yılları arasında %14'e düştüğünü bildirmiştir.

Günümüzde D'Amico ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama sık kullanılsa da bazı araştırmacılar ve bilimsel dernekler risk gruplarını belirlerken farklı kriterler kullanmaktadır. Yüksek riskli prostat kanserini tanımlamada en sık kullanılan kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yüksek riskli prostat kanserinin doğal seyri

Androjen baskılama tedavisi uygulanan lokalize prostat kanserli hastaların 20 yıllık sonuçları Albertsen ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yayınlanmıştır (15). Yüksek riskli hastaların tanı konulduktan sonra 10 yıl içinde kanserden ölme olasılıklarının yüksek olduğu belirtilmiştir (gleason skoru 8-10 için yıllık 1000 kişide 121 ölüm). 20 yıl içinde ise prostat kanserine bağlı ölüm riski yaklaşık %60-90 olarak rapor edilmiştir. Rider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 30.159

“Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, yüksek riskli prostat kanseri için RRP uygulanacak tüm hastalarda genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunu (eksternal, internal ve common iliak ve obturator) önermektedir.”

Tablo 1. Yüksek riskli prostat kanseri tanımları

| Araştırma ekibi | Tanım |
|------------------------------|--|
| D'Amico ve arkadaşları (13) | PSA ≥ 20 ng/mL veya GS 8–10 veya klinik evre ≥ T2c |
| Amerikan Üroloji Derneği (2) | PSA ≥ 20 ng/mL veya GS 8–10 veya klinik evre ≥ T2c |
| Avrupa Üroloji Derneği (1) | PSA ≥ 20 ng/mL veya GS 8–10 veya klinik evre ≥ T3a |

GS: Gleason skoru

Tablo 2. Yüksek riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi 10 yıllık sağkalım sonuçları

| Araştırma ekibi | N | Risk kriterleri | Tedavi | BRS(%) | KPS(%) | KSS(%) | TS(%) |
|--------------------|-----|-----------------|-----------|--------|--------|--------|-------|
| Loeb ve ark(25) | 175 | D'Amico(13) | RP | 68 | - | 92 | - |
| Spahn ve ark(26) | 712 | PSA ≥ 20ng/mL | RP | - | - | 85 | - |
| Zwergel ve ark(27) | 225 | PSA ≥ 20ng/mL | RP | - | - | 83 | 70 |
| Hsu ve ark(28) | 200 | Evre ≥ T3a | RP + GLND | 51 | 85 | 91 | 77 |

BRS: Biyokimyasal rekürrensiz sağkalım, **KPS:** Klinik progresyonsuz sağkalım, **KSS:** Kanser spesifik sağkalım, **TS:** tüm sağkalım. **RP:** Radikal prostatektomi, **GLND;** Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, **GS:** Gleason skoru

yüksek riskli prostat kanserli hastanın 10 ve 15 yıllık takipleri incelenmiştir (16). PSA'sı 20-50 ng/mL arasında olan veya evresi T3 ve üzeri olan veya gleason skoru 8 ve üzeri olan hastalar yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Bu hasta grubundaki 10 ve 15 yıllık mortalite oranları sırası ile %28.8 ve %35.5 olarak bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmalar yüksek riskli prostat kanseri hastalarında agresif tedavi yapılmadığı taktirde yüksek mortalite oranlarına sahip olacaklarını göstermektedir (17).

Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi

Düşük ve orta riskli prostat kanserinde RRP mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir tedavi seçeneği iken, yüksek riskli hastalarda halen tartışmalı bir konudur. Şimdiye kadar ürologların çoğu yüksek biyokimyasal rekürrens ve progresyon riskleri nedeniyle, diğer risk gruplarıyla karşılaştırıldığında yüksek riskli prostat kanseri hastaları için RRP'nin uygun bir tedavi yöntemi olmadığını savunmuşlardır (18). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ise farklı bir bakış açısı getirmiş (19-24) ve bu hastalardan opere olabilecekler için en uygun tedavinin RRP olduğu belirtilmiştir (7). Yüksek riskli hastalardaki RRP sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir(25-28). Tüm veriler yüksek riskli prostat kanseri için uygun hastalarda cerrahinin iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir (17). Ancak patolojik düşük derecelendirmenin bu hastalardaki progresyon ve sağkalımı ciddi anlamda etkileyebileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (29,30).

Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, yüksek riskli prostat kanseri için RRP uygulanacak tüm hastalarda genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunu (eksternal, internal ve common iliak ve obturator) önermektedir (1). Yeni yayınlanan bir çalışmada ise bu şekilde yapılan lenf nodu diseksiyonunda %24 oranında pozitif lenf nodunun kaçtığı, sadece presakral lenf nodlarının eklenmesiyle bu kaçırma oranının %13'e düştüğü gösterilmiş ve yüksek riskli hastalar için bu modifiye genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu önerilmiştir (31).

Günümüzde yüksek riskli prostat kanserinde cerrahinin önerilmesi yanı sıra bu hastalar için adjuvan ya da kurtarma tedavileri de sık sık gündeme gelmektedir. Bu tür ilave tedavilerde en önemli faktör RRP sonrası patolojideki cerrahi sınır pozitifliğidir. Güncel çalışmalarda cerrahi sınır pozitifliğinin sayısı, uzunluğu ve cerrahi sınırdaki gleason skorunun biyokimyasal rekürrensiz sağkalımda etkili olduğu gösterilmiştir (32-34). Bu noktada RRP sonrası patolojide tümörün prostat sınırlı olup olmadığına ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Prostat sınırlı hastalar (pT2-3a, N0, M0) RRP'nin tek başına yeterli olabileceği hasta grubu olmasına rağmen, maalesef yüksek riskli hastaların çoğu bu gruba girmemektedir. Briganti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yüksek riskli prostat kanseri için RRP uygulanan hastaların sadece %37'sinde tümörün prostatta sınırlı olduğu rapor edilmiştir (35). Aynı çalışmada, prostata sınırlı tümörü olmayan hastalarda kanser spesifik sağkalım oranları 5 ve 10 yılda

“Pozitif cerrahi sınır yanı sıra extraprostatik yayılım ve seminal vesikül tutulumu da RRP sonrasındaki onkolojik sonuçları etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir.”

sırası ile %94 ve %87 iken, sınırlı olanlarda bu oranlar %99 ve %98 olarak bildirilmiştir.

Pozitif cerrahi sınır yanı sıra extraprostatik yayılım ve seminal vesikül tutulumu da RRP sonrasındaki onkolojik sonuçları etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir (36). Bu konuda yapılmış üç büyük çalışma EORTC-22911(37), SWOG 78-94 (38) ve ARO 96-02/AUO AP 09/95(39) çalışmalarıdır. Her üç çalışmada da RRP sonrası radyoterapi alan hastalarda, lokal kanser kontrolü ve biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımda anlamlı

“Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında RRP sonrası erken hormonoterapinin sadece lenf nodu pozitif olan hastalara katkısı olduğundan bu hastalarda uygulanabileceği, bunun dışındaki hastalarda hormonoterapinin etkinliği net olmadığından tavsiye edilmediği önerilmiştir.”

iyileşmeler saptanmışsa da, tüm sağkalımda anlamlı iyileşme sadece SWOG çalışmasında bildirilmiştir. EORTC çalışmasında sadece biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımda anlamlı iyileşme saptanmıştır, progresyonsuz ve tüm sağkalıma ise herhangi bir faydası olmadığı gösterilmiştir (40). EORTC ve ARO çalışmalarında cerrahi sınırın durumu da ayrıca değerlendirilmiş ve pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda radyoterapinin biyokimyasal rekürrenssiz sağkalıma faydasının sınırlı olduğu belirtilmiştir. Dolayısıyla RRP sonrası patolojik olarak yüksek riskli olan hastalarda radyoterapinin uygun bir tedavi olmadığı ileri sürülmüştür. Swindle ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu tür hastalarda sadece RRP ile kür sağlanabilecek iken, RT uygulanmasının %50 hasta için fazladan tedavi olacağı rapor edilmiştir (40). Tüm bu sonuçlar ve yüksek riskli hastalardaki onkolojik sonuçları öngörmedeki zorluklar birleşince RRP sonrası radyoterapinin yeri de tartışılmalı olarak kalmıştır.

Yüksek riskli prostat kanserinde RRP sonrası hormonoterapinin etkili olduğunu gösteren birkaç randomize çalışma bulunmaktadır. Messing ve arkadaşları 11 yıllık takipte erken hormonoterapinin tüm sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve kanser spesifik sağkalıma faydası olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu fayda sadece lenf nodu pozitif olan az sayıda hastada saptanmıştır. Lenf nodu negatif hastalarda ise herhangi bir avantaj bulunamamıştır (42). Benzer şekilde yapılan diğer çalışmalarda da RRP sonrası erken hormonoterapinin tüm sağkalıma ve kanser spesifik sağkalıma belirli bir avantajı olmadığı, ancak biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (43-45). Sonuç olarak yüksek riskli prostat kanseri hastalarında RRP sonrası erken hormonoterapinin sadece lenf nodu pozitif olan hastalara katkısı olduğundan bu hastalarda uygulanabileceği, bunun dışındaki hastalarda hormonoterapinin

“Günümüzde yüksek riskli prostat kanserinin tedavisinde, orta ve düşük riskli hastalarla karşılaştırıldığında onkolojik sonuçları daha kötü olsa da en uygun tedavi seçeneği RRP’dir.”

etkinliği net olmadığından tavsiye edilmediği önerilmiştir (36).

Sonuç

Günümüzde yüksek riskli prostat kanserinin tedavisinde, orta ve düşük riskli hastalarla karşılaştırıldığında onkolojik sonuçları daha kötü olsa da en uygun tedavi seçeneği RRP’dir. Bu hastalardaki 10 yıllık kanser spesifik sağkalım oranları %90 civarındadır. RRP sonrası patolojik değerlendirme bu hastalardaki ilave tedavide çok önemlidir. Cerrahi sınır pozitifliği, tümörün organa sınırlı olup olmaması, prostatektomi spemenindeki gleason skoru, seminal vesikül tutulumu gibi faktörler adjuvan tedavi için karar vermemizde etkilidir. Adjuvan tedavide radyoterapi ve hormonoterapi uygulanmaktadır. Prostat kanseri tedavisinde en fazla tartışılmalı hasta gruplarından biri yüksek riskli hasta grubudur. Hem primer tedavi hem de adjuvan tedavilerin onkolojik sonuçları tartışılmalıdır. Tüm bu tartışmalara rağmen günümüzde bu hastalar için en uygun tedavinin RRP ve birlikte yapılan genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu olduğu ve sonrasında seçilmiş hastalarda adjuvan radyoterapi veya hormonoterapi uygulanabileceği önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011; 59(1): 61-71.
2. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. Eur Urol 2011; 60(1): 1-15.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58(2): 71-96.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63(1): 11-30.
5. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18(3): 581-592.
6. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352(19): 1977-84.
7. Karnes RJ, Hatano T, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2010; 40(1): 3-9.
8. Thompson IM, Carroll PR, Carducci MA. Recommendations for defining and treating high risk localized prostate cancer. J Urol 2006; 176(6 Pt 2): S6-10
9. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Longterm survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. JAMA 1995; 274(8): 626-31.
10. Albertsen PC. A challenge to contemporary management of prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 2009; 6(1): 12-3.
11. Meng MV, Elkin EP, Latini DM, et al. Treatment of patients with high risk localized prostate cancer: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (CaPSURE). J Urol 2005; 173(5): 1557-61.
12. Garzotto M, Hung AY. Contemporary management of high risk localized prostate cancer. Curr Urol Rep 2010; 11(3): 159-64.

13. 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(11): 969-74.
14. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008; 179(4): 1354-60
15. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localised prostate cancer. *JAMA* 2005; 293(17): 2095-101.
16. Rider JR, Sandin F, Andre' nO, et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013; 63(1): 88-96
17. Joniau S, Tosco L, Briganti A, et al. Results of surgery for high-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2013; 23(4): 342-8.
18. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997; 32(4): 385-90.
19. Grubb RL, Kibel AS. High-risk localized prostate cancer: role of radical prostatectomy. *Curr Opin Urol* 2010; 20(3): 204-10.
20. Stratton KL, Chang SS. Locally advanced prostate cancer: the role of surgical management. *BJU Int* 2009; 104(4): 449-54.
21. Yossepowitch O, Eastham JA. Role of radical prostatectomy in the treatment of high-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2008; 9(3): 203-10.
22. Ingels A, de la Taille A, Ploussard G. Radical prostatectomy as primary treatment of high-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2012; 13(2): 179-86.
23. Gnanapragasam VJ, Mason MD, Shaw GL, et al. The role of surgery in high-risk localised prostate cancer. *BJU Int* 2012; 109(5): 648-58.
24. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012; 61(6): 1096-106.
25. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, et al. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology* 2010; 76(3): 710-4.
26. Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol* 2010; 58(1): 1-7.
27. Zwergel U, Suttmann H, Schroeder T, et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52(4): 1058-65.
28. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007; 51(1): 121-8
29. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15- year outcome. *BJU Int* 2005; 95(6): 751-6.
30. Ploussard G, Masson-Lecomte A, Beauval JB, et al. Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer defined by preoperative criteria: oncologic follow-up in national multicenter study in 813 patients and assessment of easy-to-use prognostic substratification. *Urology* 2011; 78(3): 607-13.
31. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63(3): 450-8.
32. Shikanov S, Marchetti P, Desai V, et al. Short (<=1 mm) positive surgical margin and risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2013; 111(4): 559-63.
33. Cao D, Kibel AS, Gao F, et al. The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(7): 994-1001
34. Savdie R, Horvath LG, Benito RP. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int* 2012; 109(12): 1794-800
35. Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61(3): 584-592.
36. Chung BH. The role of radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Prostate Int* 2013;1(3):95-101.
37. 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
38. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296(19): 2329-35
39. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2924-30.
40. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380(9858): 2018-27.
41. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005; 174(3): 903-7
42. 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.
43. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45(3): 267-70.
44. 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.
45. Siddiqui SA, Boorjian SA, Blute ML, et al. Impact of adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy on the survival of patients with pathological T3b prostate cancer. *BJU Int* 2011; 107(3): 383-8