

Lokal ileri prostat kanserinin (cT3) kanıta dayalı ideal tedavi seçeneği nedir?

What is the evidence-based ideal treatment of clinical locally advanced (cT3) prostate cancer?

Dr. Asif Yıldırım, Dr. Erem Kaan Başok

SB İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

PSA taraması ile birlikte daha genç yaşta ve erken evrede prostat kanseri (prostata lokalize) tanısı alan hasta sayısı artmaktadır. Buna rağmen hastaların %5 ile %15'i klinik T3 evrede tanı konmaktadır. cT3 prostat kanserinin ideal tedavisi konusunda bazı çelişkiler bulunmaktadır. Hastaların çoğunluğunda radyoterapi ve androjen deprivasyon tedavisi uygulansa da, bu evrede radyoterapi ile radikal prostatektomiye karşılaştıran iyi kalitede randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu yazıda cT3 prostat kanseri tedavisi ile ilgili yayınlanmış literatür gözden geçirilerek kanıta dayalı ideal tedavi anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, lokal ileri evre, tedavi

İletişim (✉): asifyildirim@yahoo.com

ABSTRACT

With PSA screening, prostate cancer is increasingly diagnosed in younger age and at earlier stage, when tumor is confined to prostate. However, 5 to 15 percent of newly diagnosed prostate cancer patients still present with clinical T3 (cT3) disease. There are some controversies about the ideal treatment of cT3 prostate cancer patients. Although the majority of men with cT3 prostate cancer are treated with radiation therapy plus androgen deprivation therapy, there no high quality randomized clinical trials that compare radiotherapy to radical prostatectomy in cT3 disease. Here, we reviewed the published literature on treatment of cT3 prostate cancer and discussed evidence based ideal treatment of cT3 prostate cancer.

Key words: prostate cancer, locally advanced, treatment

Prostat kanseri PSA'nın yaygın olarak kullanılması ve hastalık konusunda halkın bilinçlenmesi ile beraber daha genç yaşta erkeklerde ve daha çok organa lokalize evrede tanısı konulabilmektedir. Geçmişte yeni tanı alan prostat kanseri hastalarının yaklaşık %40'ı klinik T3 (cT3) evresindeyken, bu oran günümüzde %5 ile %15 arasında değişmektedir (1, 2).

Prostat kanserinde klinik evreleme tedavi öncesinde yapılan prostat biyopsisi, rektal muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Radikal prostatektomi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirme ile patolojik evreleme yapılabilmektedir. TNM (Tumour, Node, Metastasis) 2010 tanımlamalarında cT3 prostat kanseri; cT3a (ünilateral veya bilateral ekstrakapsüler uzanım) ve cT3b (seminal vezikül tutulumu) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (3). cT3 hastalarında radikal prostatektomi yapılmadan bu hastaların gerçekten (patolojik) T3 hastası olduğunu anlamak mümkün değildir. Nitekim Ward ve ark.'ının retrospektif çalışmalarında Mayo Klinik'te 842 cT3 prostat kanseri hastasına radikal prostatektomi uygulamışlardır ve bu hastaların %25'inin pT2 evresinde olduğunu bildirmişlerdir (4).

Ciddi sistemik hastalıkları olmayan ve yeterli süre yaşam beklentisi olan hastalarda radyoterapi + hormonoterapi veya radikal

prostatektomi önerilmektedir. Diğer durumda ise daha konservatif cerrahi prosedürler veya aktif takip önerilebilir.

Radyoterapi + hormonoterapi / sadece hormonoterapi: cT3 prostat kanseri tedavisinde radyoterapi + hormonoterapi ile sadece hormonoterapinin karşılaştırıldığı 3 adet Faz III klinik çalışma bulunmaktadır (5-7). İskandinav Prostat Kanseri Grubu 1996 ve 2002 yılları arasında yürütmüş olduğu çalışmada "radyoterapi + hormonoterapi"nin üstünlüğünü ortaya koymuştur. Bu çalışmada toplam 875 hasta değerlendirilmiştir ve bu hastaların %78'ini cT3 prostat kanseri hastaları oluşturmaktadır (5). Hormonoterapi olarak 3 ay süre ile LHRH analogu + flutamid ve sonrasında sürekli olarak (progresyona kadar)

"cT3 prostat kanserinde yeterli yaşam beklentisi olan ve ciddi sistemik hastalıkları olmayan hastada eksternal radyoterapi veya radikal prostatektomi önerilmelidir (Grade 1B)."

Tablo 1. Radyoterapi + hormonoterapi ile sadece hormonoterapinin karşılaştırıldığı Faz III çalışmaları.

	Hasta sayısı	Ortanca takip süresi (yıl)	Sonuçlar
Scandinavian Prostate Cancer Group (5)	875	7,6	10 yıllık kansere özgü mortalite: %12 / %24 (p=<0,001) 10 yıllık biyokimyasal nüks: %25,4 / %74,7 (p=<0,001)
Intergroup – NCIC (6)	1205	6	10 yıllık kansere özgü mortalite: %15 / %23
French (7)	263	5,6	5 yıllık lokal nüks: %9,7 / %29 (p=<0,0002) 5 yıllık uzak metastaz: %3 / %10,8 (p=<0,018)

flutamid almışlardır. Radyoterapi grubunda ise hormonoterapiye ek olarak en az 70 Gy 3-boyutlu konformal radyoterapi uygulanmıştır. Ortanca 7,6 yıllık takip sonrasında 10-yıllık kansere özgü mortalitede %12'lik azalma görülmüştür (Tablo 1, relative risk [RR]: 0,44, %95 CI: 0,30-0,66, p=<0,001). On-yıllık biyokimyasal nüks ise %74,7'den %25,4'e düşmüştür (RR: 0,16, %95 CI: 0,12-0,20, p=<0,001). Beş yıl sonrasında yapılan yan etkiler açısından değerlendirmede üriner ve gastrointestinal yan etkiler radyoterapi kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde erektil disfonksiyon radyoterapi kolunda %89 ve sadece hormonoterapi kolunda %81 saptanmıştır (p=0,027). Fakat bu yan etkilerin yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin belirgin olmadığı vurgulanmıştır (8). Sadece kombine tedavi alan kolda sosyal fonksiyonda azalma olduğu bildirilmiştir. Diğer iki klinik çalışmada da radyoterapi + hormonoterapi kombinasyonunun tek başına hormonoterapiye göre daha avantajlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 1) (6, 7).

Granfors ve ark.'ı 1986 – 1991 yılları arasında 91 lokal ileri evre prostat kanseri hastasını cerrahi lenf nodu evrelemesi sonrası orşiektomi + eksternal radyoterapi (n=46) ile

sadece radyoterapi (n=45) kollarına randomize etmişlerdir (9). Nisan 2005'te yapılan değerlendirmede genel sağkalım ve hastalığa özgü mortalite sonuçları istatistiksel anlamlı orşiektomi+radyoterapi kolu lehine bulunmuştur. Bu fark lenf pozitif hastalarda daha belirgindir ve lenf nodu negatif hastalar açısından fark saptanmamıştır.

cT3 prostat kanseri çoğunlukla eksternal radyoterapi + hormonoterapi ile tedavi edilmektedir. Erken ve geç dönem komplikasyonları azaltmak amacı ile rektum ve mesaneye iletilen radyasyon dozunu iyi değerlendirmek gerekmektedir. Sadece konvansiyonel eksternal radyoterapi uygulanan gözlemsel serilere bakıldığında; 10-yıllık genel sağkalımın %33-45, 15-yıllık genel sağkalımın %18-31 ve 10-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalımın %10-33 olduğu görülmektedir (10-12).

cT3 prostat kanserinde radikal prostatektomi ile radyoterapiyi karşılaştıran iyi kalitede ve büyük sayılı randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Randomize olmayan klinik çalışmalarda sonuçları değerlendirmede hasta alımında yanlılık, prognostik faktörlerdeki farklılık ve merkezi patoloji değerlendirmede eksiklik gibi sorunlar bulunmaktadır.

Eksternal radyoterapi uygulamasında üç önemli nokta bulunmaktadır. Birincisi radyoterapinin alanı (sadece prostat veya tüm pelvis), ikincisi hormonoterapi eklenmeli midir ve üçüncüsü eklenecekse süresi ne olacaktır?

cT3 prostat kanseri hastalarının dörtte birinde gizli lenf nodu metastazı bulunmaktadır (4). İki randomize klinik çalışmada sadece prostat ile tüm pelvis radyoterapisi karşılaştırılmıştır (13, 14). RTOG-9413 (Radiation Therapy Oncology Group) çalışmasında

“Radikal prostatektomi öncesi neo-adjuvan hormonoterapi önerilmemektedir (Grade 1A).”

1995 – 1999 yıllarında klinik lokalize (cT1c – cT4) ve tahmini lenf nodu metastazı \geq 15 olan 1323 prostat kanseri hastası konvansiyonel teknikle uygulanan tüm pelvis radyoterapi (1,8 Gy fraksiyon; pelvis 50,4 Gy ve prostata 70,2 Gy) koluna yada sadece prostat radyoterapi (1,8 Gy fraksiyon; prostata 70,2 Gy) koluna randomize edilmiştir (13). Hastalar aynı zamanda neoadjuvan + radyoterapi eş zamanlı hormonoterapi (2 ay + 2 ay; goserelin asetat veya leuprolid asetat + flutamid) ve adjuvan hormonoterapi kollarına randomize edilmişlerdir. Ortanca 6,6 yıllık takip sonrasında; radyoterapi kolları arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Tüm pelvis radyoterapi kolunda neoadjuvan + radyoterapi eş zamanlı hormonoterapi alanlarda, adjuvan hormonoterapi alanlara göre daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım bildirilmiştir.

Diğer bir randomize klinik çalışmada 1998 – 2004 yıllarında 444 cT1b-T3 prostat kanseri hastası tüm pelvis radyoterapi (pelvis 46 Gy, prostata 66-70 Gy) ve sadece prostat (66-70 Gy) radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir (14). Sadece yüksek riskli gruba 6 ay neoadjuvan ve eş zamanlı hormonoterapi verilmiştir. Ortanca 42,1 aylık takip sonrasında iki kol arasında 5-yıllık progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda fark bulunmamıştır.

Elimizdeki bu bilgilerin ışığında cT3 prostat kanserinde standart radyoterapi tedavisi açısından uzun süre takipli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Önerebileceğimiz lenf nodu metastaz riski %15'in üzerinde olan hastalarda tüm pelvis radyoterapi uygulanmasıdır.

cT3 prostat kanserinde hormonoterapi tedavisinin hastalısız sağkalımı ve genel sağkalımı arttırdığı 3 önemli randomize klinik çalışmada gösterilmiştir (15-17). RTOG 86-10 çalışmasında tümör boyutu 5x5 cm olan 456 cT2-T4 prostat kanseri hastasını radyoterapi (44-46 Gy bölgesel lenf nodlarına, 66-70 Gy prostata) + hormonoterapi (2 ay + 2 ay, neoadjuvan + radyoterapi eş zamanlı, goserelin asetat + flutamid) ve sadece radyoterapi kollarına randomize edilmiştir (15). Ortanca 12,5 yıllık takipte 10-yıllık genel sağkalım

“Eksternal radyoterapi daha yaygın uygulansa da, seçilmiş hastalarda (genç sağlıklı hasta, Gleason skor >7) radikal prostatektomi daha uygun bir seçenek olabilir (Grade 2C).”

radoterapi + hormonoterapi kolunda %43 ve sadece radyoterapi kolunda %34 bulunmuştur (p=0,12). Diğer taraftan 10-yıllık hastalığa bağlı mortalitede, uzak metastaz gelişiminde, hastaliksız sağkalımda ve biyokimyasal nükste radyoterapi + hormonoterapi lehine fark saptanmıştır (p<0,05). Kardiyovasküler mortalitede iki kol arasında fark saptanmamıştır.

EORTC 22863 çalışmasında ise 1987 – 1995 yıllarında yüksek riskli cT1-T4, N0 prostat kanseri hastaları radyoterapi + hormonoterapi (radyoterapi ile başlayıp 3 yıl; goserelin asetat + siproteron asetat) ve sadece radyoterapi kollarına randomize edilmiştir (16). Ortanca 9,1 yıllık takipte hormonoterapi eklemenin lokal nüksü ve uzak metastaz gelişimini belirgin azalttığı gözlenmiştir. On-yıllık genel sağkalım sadece radyoterapi kolunda %39,8 (%95 CI 31,9-47,5) ve kombine kolda %58,1 (%95 CI 49,2-66,0) saptanmıştır (HR: 0,60, %95 CI 0,48-0,80, P=0,0004). Hormonoterapinin kardiyovasküler mortalite üzerine etkisi istatistiksel anlamda yüksek bulunmamıştır.

RTOG 85-31 çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmıştır (17). Alt-grup analizi yapıldığında hormonoterapi özellikle yüksek Gleason skorlu (8-10) hastalarda faydalı olduğu; Gleason skoru 2 – 6 arasında olan grupta ise belirgin iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir.

Uygulanacak olan hormonoterapinin nasıl olacağı (sadece LHRH analogu mu? / antiandrojen de eklenmeli mi?) konusunda randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Gözlemsel çalışmalar ise antiandrojen eklenmesini desteklemektedir (18). RTOG protokolünde LHRH analoguna ilk 4 ay antiandrojen eklenmektedir.

Adjuvan hormonoterapinin süresi konusunda yapılan randomize klinik çalışmalardan en büyüğü RTOG 92-02 çalışmasıdır (19). Bu çalışmada cT2c-T4 evrede 1554 hasta

“Eksternal radyoterapide uzun dönem gastrointestinal yan etkileri azaltmak amacıyla 3-boyutlu konformal radyoterapi veya intensity modulated radyoterapi (IMRT) önerilmektedir (Grade 1B).”

Tablo 2. cT3 prostat kanserinde radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksüz sağkalım (BNS) oranları.

Kaynak	Yıl	Hasta sayısı	5-yıllık BNS	10-yıllık BNS
Lerner et al. [30]	1995	812	%58	%41
Van den Ouden et al. [31]	1998	83	%29	-
Van Poppel et al. [32]	2000	158	%60	-
Han et al. [33]	2001	55	%60	%49
Ward et al. [4]	2005	842	%58	%43
Bianco et al. [34]	2005	85	%51	%47
Carver et al. [35]	2006	176	%48	%44
Hsu et al. [36]	2007	200	%59	%51
Freedland et al. [37]	2007	62	%62	%49
Yossepowitch et al. [38]	2007	144	%49	%41
Hsu et al. [28]	2009	164	%50,4	%43
Walz et al. [29]	2010	293	%52	%44
Mearini et al. [39]	2010	74	%61,9	-

radoterapi öncesi 2 ay, radyoterapi süresince 2 ay goserelin asetat ve flutamid kullanmıştır; takibinde ise hastalar 24 ay goserelin asetat ve ek tedavi alınmayan kollara randomize edilmişlerdir. On-yıllık takip sonrasında genel sağkalımda fark saptanmazken, hastaliksız sağkalımda ve hastalığa özgü sağkalımda uzun dönem hormonoterapi lehine belirgin fark bulunmuştur. Alt-grup analizi yapıldığında ise Gleason skor 8-10 olan grupta genel sağkalımda da fark gözlenmiştir (%31,9'a karşın %45,1, p=0,0061). Buna karşın EORTC'nin 22961 klinik çalışmasında lokal ileri evre veya lenf nodu (+) olan (T1-T2, N1-N2 veya T2c-T4, N0-N2) 970 hasta 6 ay androjen deprivasyon tedavisi ve radyoterapi sonrasında ek tedavi almayan ve 2,5 yıl LHRH analogunun olduğu kollara randomize edilmişlerdir (20). Ortanca 6,4 yıllık takip sonrasındaki değerlendirmede 5-yıllık genel sağkalımın uzun dönem hormonoterapi kolunda daha iyi olduğu bildirilmiştir. Her iki kol arasında ölümcül kardiyak olaylar açısından fark saptanmamıştır.

RTOG 99-02 klinik çalışmasında metastatik olmayan yüksek riskli prostat kanseri hastalar androjen supresyonu+radyoterapi ve androjen supresyonu+radyoterapi+kemoterapi (paclitaxel, etoposide, estramustine) kollarına randomize edilmişlerdir (21). Ciddi oranda görülen hematolojik ve gastrointestinal toksisite nedeniyle 1440 hasta alımının planlandığı çalışma 397 hasta alımından sonra sonlandırılmıştır.

Brakiterapi + eksternal radyoterapi: Yüksek doz brakiterapi + eksternal

radoterapinin değerlendirildiği 3 adet randomize klinik çalışma bulunmaktadır (22-24). Bu çalışmalarda ek yüksek doz brakiterapi uygulamak biyokimyasal ve klinik başarısızlık oranını düşürse de, genel sağkalımı etkilemektedir. Diğer taraftan gastrointestinal ve genitouriner toksisite daha fazla görülmektedir. Bu çalışmalarda brakiterapi ve radyoterapi uygulamalarının standart olması, az sayıda hasta içermesi ve kısa takip süreleri olması sonuçların değerini sorgulamaktadır. Düşük doz brakiterapi + eksternal radyoterapi ile ilgili retrospektif çalışmalarda Gleason skoru 8-10 olan hasta grubunda genel sağkalım daha iyi bulunması sonrası Faz III klinik çalışma (RTOG 0232, NCT00063882) başlamış ve sonuçlarını beklenmektedir (25).

Brakiterapi + hormonoterapi: Yüksek riskli veya lokal ileri evre prostat kanserinde brakiterapi + hormonoterapinin değerlendirildiği randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada brakiterapiye hormonoterapi veya eksternal radyoterapi eklemenin kansere özgü mortaliteyi etkilemediği bildirilmiştir (26).

Radikal prostatektomi: cT3 prostat kanserinde cerrahi teknik olarak açık retropubik prostatektomi tercih edilmektedir. Günümüzde laparoskopik/robot yardımıyla laparoskopik prosedürlerin yaygın olarak kullanılması ve deneyimini artmasıyla cT3 evrede de bu teknikler uygulanabilmektedir. Prospektif randomize klinik çalışma verisi olmamakla birlikte, büyük sayılı gözlemsel serilerden elde edilen sonuçlar cT3 prostat kanseri hastalarında radikal

“Eksternal radyoterapi uygulanırken neo-adjuvan ve adjuvan hormonoterapi önerilmektedir (Grade 1A). Genel uygulamada radyoterapi öncesinde 2 ay ve radyoterapi ile eş zamanlı LHRH analogu verilmektedir ve adjuvan olarak da en az 2 yıl kullanılmaktadır.”

prostatektominin etkin bir tedavi seçeneği olduğu görülmektedir. Mayo Kliniği'nde 1987 – 1997 yılları arasında 5652 hastaya radikal prostatektomi uygulanmış ve bu hastaların 842'sinin (%15) cT3 evresinde olduğu bildirilmiştir (4). Ortanca 10,3 yıllık takip sonrasında aşağıdaki veriler rapor edilmiştir.

- Histopatolojik değerlendirme sonrasında hastaların %25'i pT2 evresinde saptanmıştır.
- Hastaların %25'inde lenf nodu tutulumu bildirilmiş ve erken hormonoterapiye başlanmıştır.
- Beş, 10, 15 yıllık lokal ve sistemik hastaliksiz sağkalım sırası ile %85, %73 ve %67; biyokimyasal nüksüz sağkalım ise %58, %43 ve %38 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar aynı zaman diliminde aynı merkezde radikal prostatektomi uygulanan cT2 hastaların sonuçlarından çok farklı değildir.
- Post-prostatektomi komplikasyon ve kontinans oranları cT2 hastalarına benzer bulunmuştur.

“cT3 prostat kanserinde tek başına hormonoterapi önerilmemektedir (Grade 1B). Hormonoterapi multiple sistemik hastalığı olan veya yaşam beklentisi 5-10 yıl / < 5 yıl olan, aktif takip için psikolojisi uygun olmayan ve PSA artışı olan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir.”

Akakura ve ark.'nın yaptığı klinik çalışmada cT2b-3N0M0 95 hasta radikal prostatektomi (46 hasta) ve radyoterapi (49 hasta, total doz: 60 – 70 Gy) kollarına randomize edilmiştir (27). Tüm hastalara tedaviden 8 hafta öncesinde hormonoterapi başlanmış ve tedavi sonrasında da devam edilmiştir. On-yıllık değerlendirmede genel sağkalım, biyokimyasal nüksüzlük oranı, progresyonsuzluk oranı ve hastalığa özgü sağkalım radikal prostatektomi kolunda daha iyi olmasına karşın, bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemektedir. Makale sonunda yazarlar lokal ileri evre prostat kanserinde radikal prostatektomi veya radyoterapi ile hormonoterapi uygulanmasının uzun dönem etkili olduğunu ve lokal kontrol açısından 60 – 70 Gy radyoterapi dozunun yetersiz kaldığını vurgulamışlardır. Hsu ve ark.'ı Erasmus Tıp Merkezi'nde 1977 – 2004 yılları arasında radikal prostatektomi uygulanmış olan 164 cT3 prostat kanseri hastasının sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir (28). Ortalama 100 aylık (1 – 291 ay) takipte, 5-yıllık, 10-yıllık ve 15-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım sırası ile %50,4, %43 ve %38,3; klinik progresyonsuz sağkalım %79,7, %68,7 ve %63,5; kansere özgü sağkalım %93,4, %80,3 ve %66,3; genel sağkalım %87,1, %67,2 ve %37,4 bildirilmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki radyoterapi + adjuvan hormonoterapi sonuçları ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Walz ve ark.'ı 3 farklı ülkeden 3 merkezin 1987 – 2005 yılları arasında yaptıkları 4670 radikal prostatektomi verileri retrospektif değerlendirmişlerdir (29). Bu hastaların 293'ünün (%6,2) cT3 evrede olduğu, 5-yıllık ve 10-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım sırası ile %52 ve %44 olarak bildirilmiştir. Bu verilerin literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir (Tablo 2) (30-38). Mearini ve ark.'ı radikal prostatektomi uyguladıkları 74 cT3 N0M0 ve 425 cT1-T2 N0M0 prostat kanseri hastasının 5-yıllık onkolojik sonuçlarını karşılaştırmışlardır (39). Bu değerlendirmede cT1-2 ve cT3 evrelerinde, lokal nüks, 5-yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım, 5-yıllık kansere özgü sağkalım sırası ile %7,1 / %14,1 (p=0,098); %67,4 / %61,9 (p=0,337); %96 / %95,2 (p=0,773) bulunmuştur.

Yamamoto ve ark.'ı 1994 – 2007 yılları arasında 800 hastaya radikal prostatektomi ve bilateral sınırlı lenfadenektomi uygulamışlardır. Retrospektif değerlendirmede klinik lokalize evrede 625 hasta ile klinik lokal ileri evrede 175 hasta sonuçları karşılaştırılmıştır (40). Operasyon zamanı ve kan kaybı açısından iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır. İntraoperatif komplikasyonlar

sırası ile %1,5 (n=9) ve %1,2 (n=2); erken postoperatif komplikasyonlar ise sırası ile %14,4 (n=90) ve %18,9 (n=33) rapor edilmiştir. Klinik lokal ileri evrede radikal prostatektominin teknik olarak uygun ve güvenilir bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

cT3 evrede radikal prostatektomi kararını verirken operatif morbidite ve postoperatif fonksiyonel sonuçlar açısından ürolojik cerrahi deneyimin yeterli düzeyde olması gerekmektedir. Bu hastalarda mutlaka genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (41). Deneyimli ellerde kontinans çoğunlukla korunabilmektedir ve seçilmiş hasta grubunda da potens korunabilir (42). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada cT4 evresindeki 72 hastaya radikal prostatektomi uygulanmış ve sadece hormonoterapi veya sadece radyoterapi alanlara göre daha iyi sağkalım bildirilmiştir (43). Bu sonuç radyoterapi + hormonoterapi verileri ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Adjuvan tedavi: Uygulanan primer tedavi ne olursa olsun monoterapi cT3 prostat kanserinde yeterli olmamaktadır. Primer tedavi sonrasında adjuvan veya kurtarma tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. RTOG 85-31 protokolünde radyoterapi ile birlikte hormonoterapi alan 189 hasta adjuvan hormonoterapi sürelerine göre (≤ 1 yıl, > 1 yıl, ≤ 5 yıl, > 5 yıl) karşılaştırılmıştır (44). Ortanca 9,6 yıllık takipte, ortanca adjuvan hormonoterapi süresi 2,2 yıldır. Adjuvan hormonoterapi süresi 5 yıldan fazla olan grupta diğer gruplara kıyasla daha az uzak metastaz gelişmiştir ve genel sağkalım, hastaliksiz sağkalım istatistiksel olarak çok daha iyi bulunmuştur. Fakat yazarlar sonuç kısmında bu konunun aydınlığa kavuşması için randomize klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.

Neoadjuvan tedavi: Neoadjuvan hormonoterapinin tümör volümünü küçülteceği ve tam rezeksiyonu kolaylaştıracağı düşünülse de, randomize çalışmaların uzun dönem sonuçları bunu desteklememiştir (45). Scolieri ve ark.'nın yazmış olduğu derlemede 7 prospektif randomize çalışmanın 6'sında neoadjuvan hormonoterapinin tümör volümünde ve cerrahi sınır pozitifliğinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (46). Diğer taraftan, lenf nodu metastazı oranında, biyokimyasal nüksüz sağkalımda ve genel sağkalımda fark bulunmamıştır.

Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında neoadjuvan docetaxel ve hormonoterapi kombinasyonunun değerlendirildiği Faz II çalışmalarda bu tedavinin iyi tolere edildiği, patolojik organ sınırlı hastalık

oranını arttırdığı, yanıt alınan hastalarda 5-yıllık hastaliksız sağkalımın %85 olduğu saptanmıştır (47, 48). CALGB (Cancer and Leukemia Group B) sponsorluğunda yürütülmekte olan ve henüz tamamlanmayan Faz III klinik çalışmada yüksek riskli prostat kanseri hastalarında bir kolda sadece radikal prostatektomi, diğer kolda radikal prostatektomi öncesi kemohormonoterapi

(Docetaxel + Leurolid veya Goserelin) verilmektedir (NCT00430183). Ocak 2007'de hasta alınmaya başlanan çalışmada 750 hasta konulması planlanmaktadır ve primer amaç 3-yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı değerlendirmektir (25).

Sonuç: Radyoterapi uygulamalarındaki ve cerrahi teknikteki gelişmeler lokal ileri evre

prostat kanseri tedavisindeki başarı oranlarını arttırmalarına rağmen her iki yöntemin karşılaştırıldığı prospektif, randomize klinik çalışmanın olmaması ideal tedavide karar vermemizi zorlaştırmaktadır. Risk sınıflmalarına, nomogramlara ve hastanın beklenen yaşam süresine göre tedavi şekline karar vermemizin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Roach M 3rd, Weinberg V, Sandler H, Thompson I. Staging for prostate cancer: time to incorporate pretreatment prostate-specific antigen and Gleason score. *Cancer* 2007; 109: 213-220.
2. Gallina A, Chun FK, Suardi N, et al. Comparison of stage migration patterns between Europe and the USA: an analysis of 11350 men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 1513-1518.
3. Prostate. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer, New York, 2010, p. 457.
4. 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: 751-756.
5. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301-308.
6. Warde PR, Mason MD, Sydes MR, et al. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) + radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633) (Abstract no: 4504). *J Clin Oncol* 2010; 28: 959s.
7. Mottet N, Peneau M, Mazon J, et al. Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus alone for local control in clinically locally advanced prostate cancer (Abstract no: 4505). *J Clin Oncol* 2010; 28: 343s.
8. Fransson P, Lund J, Damber J, et al. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3, an open-label, randomized, phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 370-380.
9. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Long-term follow-up of randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006; 176: 544-547.
10. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 307-316.
11. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, et al. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 39-45.
12. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 287-292.
13. Lawton C, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant total androgen suppression: Update analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646-655.
14. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5366-5373.
15. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26: 585-591.
16. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066-1073.
17. 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: 1285-1290.
18. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, et al. Total androgen blockade versus a luteinizing hormone-releasing hormone agonist alone in men with high-risk prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1439-1444.
19. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up 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: 2497-2504.
20. 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: 2516-2527.
21. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 672-678.
22. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external-beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiation Oncol* 2007; 84: 114-120.
23. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1192-1199.
24. Hsu IC, Bae K, Shinohara K, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 751-758.
25. National Institutes of Health Clinical Trials database. (<http://www.clinicaltrials.gov/>).
26. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3923-3928.
27. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 789-793.
28. Hsu C, Wildhagen MF, Poppel HV, Bangma CH. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *BJU Int* 2009; 105: 1536-1540.
29. Walz J, Joniau S, Chun FK, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2010; 107: 765-770.
30. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154: 564-568.
31. Van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998; 160: 1392-1397.
32. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, et al. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 372-379.
33. Han M, Partin AW, Pound CR, et al. 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: 555-565.

34. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta'). *Urology* 2005; 66: 83-94.
35. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 564-568.
36. 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: 121-129.
37. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007; 109: 1273-1278.
38. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007; 178: 493-499.
39. Mearini L, Zucchi A, Constantini E, et al. Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced N0M0 prostate cancer. *Urol Int* 2010; 85: 166-172.
40. Yamamoto S, Kawakami S, Yonese J, et al. Feasibility of antegrade radical prostatectomy for clinically locally prostate cancer: a comparative study with clinically localized disease. *Int J Urol* 2010; 17: 720-726.
41. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, et al. Prognostic factors and survival in node positive (N1) prostate cancer – a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003; 43: 627-631.
42. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 1170-1175.
43. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006; 106: 2603-2606.
44. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. 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: 2137-2143.
45. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year follow-up, Phase II Southwest Oncology Group Study 9109. *J Urol* 2002; 168: 2016-2019.
46. Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: a review. Is it indicated? *J Urol* 2000; 164: 1465-1472.
47. Prayer-Galetti T, Sacco E, Pagano F, et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2007; 100: 274-280.
48. Mellado B, Font A, Alcaraz A, et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1248-1252.