



AUA/ASTRO 2013 Prostatektomi Sonrası Adjuvan ve Salvaj Radyoterapi Kılavuzu: Neler Getiriyor? Neler Değişti?

AUA/ASTRO 2013 Guidelines for Adjuvant and Salvage Radiation Therapy After Prostatectomy: What are the Yields and the Changes?

Dr. Deniz Yalman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Radikal Prostatektomi (RP) sonrası cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu ve ekstraprostatik yayılım gibi olumsuz patolojik bulguların varlığı nüks riskini arttırmaktadır. Bu bulguların varlığında Radyoterapi'nin (RT) adjuvan olarak nüks ortaya çıkmadan erken dönemde mi yoksa uzak metastaz olmaksızın Prostat Spesifik Antijen (PSA) nüksü ortaya çıktıktan sonra salvaj tedavi olarak mı uygulanması gerektiği en tartışmalı konulardan biridir. Bu bağlamda klinisyenlere ve hastalara yol göstermek amacıyla "American Urological Association" (AUA) ve "American Society for Radiation Oncology" (ASTRO) kuruluşları ortak bir kılavuz yayınlamışlardır. Kılavuzda özetle RP sonrası olumsuz patolojik bulguların varlığında biyokimyasal ve lokal nüks ve klinik progresyon riskini azalttığı için adjuvan RT önerilmesi; salvaj tedaviyi erken dönemde uygulayabilmek için düzenli PSA takibi yapılması; cerrahi sonrası PSA'nın ölçülebilir seviyede olması veya ardışık iki ölçümde PSA $\geq 0,2$ ng/ml'nin biyokimyasal nüks kabul edilmesi; nüks geliştiğinde yeniden evreleme yapılması; PSA nüksü veya lokal nüks gelişen, uzak metastazı olmayan olgulara salvaj RT önerilmesi; salvaj RT'nin etkinliğinin PSA düzeyi düşüken en fazla olacağı; RT'nin olası kısa ve uzun dönem yan etkileri konusunda hastaların bilgilendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Her ne kadar adjuvan RT veya salvaj RT konusundaki tüm sorulara kesin cevaplar verilememekteyse de AUA ve ASTRO gibi iki önemli kuruluşun ilk kez bir araya gelerek bir kılavuz oluşturmaları önemli bir adımdır. Yürümekte olan randomize çalışmaların sonuçlarının konuya açıklık getirmesi ümit edilmektedir. Konu ne kadar tartışmalı olursa olsun en önemli husus adjuvan veya salvaj RT kararını hasta ve multidisipliner tedavi ekibinin birlikte tartışarak vermeleri, her hastanın farklı özellikte olduğu ve kararı verirken her hasta için yarar-zarar oranının farklı olacağının göz önünde bulundurulması gerektiğidir.

Anahtar Kelimeler: Adjuvan radyoterapi, salvaj radyoterapi, prostat kanseri

Summary

Adverse pathologic features such as positive surgical margins, seminal vesicle invasion and extra-prostatic extension after Radical Prostatectomy (RP) increases the recurrence risk. Administration of Radiotherapy (RT) as adjuvant therapy to the patients with adverse pathologic features before the evidence of disease recurrence (undetectable Prostatic Specific Antigen (PSA) level) or as salvage treatment after PSA recurrence without evidence of metastasis is one of the most controversial issues. In this context "American Urological Association" (AUA) and "American Society for Radiation Oncology" (ASTRO) prepared a guideline to provide direction to clinicians and patients. The guideline statements can be summarized as follows: adjuvant RT should be offered to patients with adverse pathologic features since it decreases the risk of biochemical and local recurrence and clinical progression; physicians should regularly monitor PSA to enable early administration of salvage therapies; a detectable or rising PSA value after surgery with a second confirmatory level of ≥ 0.2 ng/mL should be defined as biochemical recurrence; a restaging evaluation may be considered in case of PSA recurrence; salvage RT should be offered to patients with PSA or local recurrence in whom there is no evidence of distant metastasis; the effectiveness of salvage RT is greatest when given at lower levels of PSA; patients should be informed of the possible short-term and long-term morbidity of RT. Although this guideline has not resolved the controversy regarding adjuvant or salvage RT it is an important step that two important societies-AUA and ASTRO- gathered together for the first time and prepared a guideline. It is expected that the results of ongoing randomized studies will bring clarification to this issue. No matter how controversial the issue is, the most important point is that the decision to administer adjuvant or salvage RT should be made by the patient and the multidisciplinary team together, and it must be kept in mind that every patient has different characteristics and the benefit/risk ratio will be different for each patient.

Key Words: Adjuvant radiotherapy, salvage radiotherapy, prostate cancer

Giriş

Lokalize prostat kanseri nedeniyle Radikal Prostatektomi (RP) uygulanan olguların yaklaşık 1/3'ünde on yıl içinde nüks gelişmektedir (1,2). Nüksler operasyon yerindeki kalıntı subklinik hastalığa veya prostatektomi sırasında mevcut gizli metastatik hastalığa bağlı olup zaman içinde Prostat Spesifik Antijen'de (PSA) yükselme, lokal nüks veya uzak metastazlarla kendini gösterir. RP sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliği (CSP), Seminal Vezikül İnvazyonu (SVI), Ekstraprostatik Yayılım (EPY) gibi olumsuz patolojik bulgular, yüksek Gleason Skoru (GS) nüks riskini arttıran faktörlerdir (3,4,5,6,7).

RP sonrası olumsuz patolojik bulguların varlığında Radyoterapi'nin (RT) adjuvan olarak nüks ortaya çıkmadan (ölçülebilir düzeyin altında PSA) erken dönemde mi yoksa uzak metastaz olmaksızın PSA nüksü ortaya çıktıktan sonra salvaj tedavi olarak mı uygulanması sürekli tartışılan bir konudur. Adjuvan RT'deki en büyük çekince hiç nüks gelişmeyecek bir grup hastanın fazladan tedavi alması ve RT'nin yan etkilerine gereksiz yere maruz kalması iken, salvaj RT'deki en büyük çekince tedavinin geç uygulanıp metastatik hastalığa yol açılmasıdır.

RP sonrası adjuvan ve salvaj RT'ye ilişkin hem klinisyenlere hem de hastalara yol göstermek amacıyla "American Urological Association" (AUA) ve "American Society for Radiation Oncology" (ASTRO) kuruluşları bir araya gelerek ortak bir kılavuz yayınlamışlardır (8,9). Bu kılavuz konuyla ilgili literatürün sistematik değerlendirilmesinden sonra kriterlere uygun 294 makale esas alınarak hazırlanmıştır. Kılavuzda yer alan maddeler konu hakkında yeterli kanıt bulunduğu kanıt düzeyinin derecelerine göre (Derece A, B, C) "Standart", "Öneri", "Seçenek" olarak sunulmuş, yeterli kanıtın olmadığı ancak klinisyenler arasında büyük oranda görüş birliğinin olduğu durumlar "Klinik Prensiptir" olarak belirtilmiştir. Kılavuzdaki tanımlamalara göre "Standartlar" ve "Öneriler" bir eylemin yapılması (yararı zararından fazla) veya yapılmaması (zararı yararından fazla) yönündeki direktifler olup "Standartlar" Derece A ve B kanıtlara dayanırken "Öneriler" Derece C kanıtlara dayanmaktadır. Yarar/zarar oranı arasındaki dengenin eşit veya belirsiz olması halinde (Derece A, B veya C düzeyi kanıt olabilir) kararı klinisyen ve hastaya bırakan durumlar "Seçenek" olarak belirtilmiştir. Kılavuz aşağıda belirtilen dokümanlardan oluşmaktadır:

1. Lokalize prostat kanseri nedeniyle RP uygulanmasına karar verilen olgular cerrahi sonrası olumsuz patolojik bulguların yüksek nüks riski potansiyeli taşıdığı ve bu bulguların varlığında ek tedavinin potansiyel yarar sağlayabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (Klinik Prensiptir).
2. CSP, SVI, EPY gibi olumsuz patolojik bulguları olan hastalar adjuvan RT'nin biyokimyasal nüks (PSA nüksü), lokal nüks ve klinik progresyon riskini azalttığı konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca adjuvan RT'nin genel sağkalım ve metastazlar üzerine etkisinin net olmadığı; bu sonuçları araştıran iki randomize çalışmadan birinin yarar gösterdiği diğerinin göstermediği ancak yararın gösterilemediği çalışmanın bunu test etme gücünün yeterli olmadığı da belirtilmelidir (Klinik Prensiptir).
3. RP sonrası SVI, CSP veya EPY gibi olumsuz patolojik bulgular saptanan olgulara biyokimyasal nüks, lokal nüks ve klinik progresyon riskini azalttığı gösterildiği için adjuvan RT önerilmelidir (Standart; Kanıt Derecesi A).

4. Hastalar cerrahi sonrası PSA nüksü gelişmesinin metastaz veya hastalıktan ölüm riski ile ilişkili olduğu konusunda bilgilendirilmelidir. Bu klinik prensiple uyumlu olarak salvaj tedaviyi gerektiğinde erken dönemde uygulayabilmek için klinisyenler düzenli olarak PSA takibi yapmalıdır (Klinik Prensiptir).

5. Cerrahi sonrası PSA değerinin $\geq 0,2$ ng/ml olması ve ikinci ölçümde de bunun doğrulanması biyokimyasal nüks olarak tanımlanmalıdır (Öneri; Kanıt Derecesi C).

6. PSA nüksü geliştiğinde yeniden evreleme düşünülmelidir (Seçenek; Kanıt Derecesi C).

7. RP sonrası PSA nüksü veya lokal nüks gelişen, uzak metastazı olmayan olgulara salvaj RT önerilmelidir (Öneri; Kanıt Derecesi C).

8. Hastalar PSA nüksü için uygulanacak RT'nin etkinliğinin PSA düzeyi düşüken en fazla olacağı konusunda bilgilendirilmelidir (Klinik Prensiptir).

9. Hastalar RT'nin hastalık nüksünün kontrolündeki potansiyel yararlarının yanısıra olası kısa ve uzun dönem üriner, gastrointestinal ve seksüel yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidir (Klinik Prensiptir).

Adjuvan Radyoterapi

RP sonrası olumsuz patoloji bulguları olan hastalarda adjuvan RT'nin rolü konusundaki kanıtlar üç prospektif randomize çalışmadan-Southwest Oncology Group (SWOG) 8794, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911 ve Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) 96-02-elde edilmiştir (10,11,12). Primer sonuçları farklı olmakla birlikte üç çalışmanın ortak sonucu olumsuz patolojik bulguların varlığında adjuvan RT'nin biyokimyasal nüks riskini azaltmasıdır. Kılavuz hazırlandığında SWOG 8794 ve EORTC 22911 çalışmalarının 10 yıldan uzun izlem süresinin sonuçları yayınlanmıştı (13,14). Bu iki çalışmada adjuvan RT'nin lokal-bölgesel başarısızlık oranını azalttığı gösterilmiştir. EORTC 22911 çalışmasında lokal-bölgesel başarısızlık oranı adjuvan RT uygulananlarda %8,4, izlem grubunda %17,3 ($p < 0,0001$); aynı oranlar SWOG 8794 çalışmasında adjuvan RT grubunda %8, izlem grubunda %22'dir ($p < 0,01$) (13,14). Bu çalışmalarda adjuvan RT'nin salvaj tedavi gereksinimini anlamlı olarak azalttığı bildirilmekle birlikte salvaj tedavinin klinisyen tercihine bırakıldığı, protokol tarafından belirlenmediği gözönünde bulundurulmalıdır. Her iki çalışmada da adjuvan RT'nin klinik progresyonsuz sağkalım (biyokimyasal progresyon hariç klinik olarak veya görüntüleme yöntemleriyle nüksün gösterilmesi veya ölüm) oranını arttırdığı gösterilmiştir, ancak iki grup arasındaki fark SWOG 8794 çalışmasında istatistiksel anlamlı iken EORTC 22911 çalışmasında anlamlılık düzeyi sınırdadır ($p = 0,054$) (13,14). Adjuvan RT ile klinik-progresyonsuz sağkalımın iyileşmesi lokal ve uzak başarısızlık oranlarını arttırmasının yanısıra ölüm oranlarını azaltmaktadır. Sadece SWOG 8794 çalışmasında adjuvan RT'nin genel sağkalım ve metastazsız sağkalım üzerine anlamlı olumlu etkisi bildirilmiştir. Adjuvan RT uygulananlarda 10 yıllık genel sağkalım %74, uygulanmayanlarda %66 ($p = 0,023$), metastazsız sağkalım adjuvan RT uygulananlarda %71, uygulanmayanlarda %61'dir ($p = 0,016$) (13).

ARO 96-02 çalışmasının uzun dönem izlem sonuçları 2014 yılında yayınlandığı için kılavuzda yer almamıştır. Çalışmanın 10 yıllık izlem sonuçlarında adjuvan RT uygulanan grupta 10 yıllık

progresyonsuz sağkalım (biyokimyasal nüks, klinik nüks, ölüm) oranının daha yüksek olduğu (%56 ve %35, $p<0,0001$), alt grup analizinde pT3a/b tümörler ve cerrahi sınır pozitifliğinde adjuvan RT'nin belirgin üstünlük sağladığı gösterilmiştir (10 yıllık progresyonsuz sağkalım pT3b'de %47 ve %28, cerrahi sınır pozitifliğinde %57 ve %27, $p<0,0001$) (15).

Üç randomize çalışmanın vardığı ortak sonuç adjuvan RT'nin biyokimyasal nüksüz sağkalımı iyileştirmesidir. Çalışmaların alt grup analizinden elde edilen ortak sonuç ise cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastaların adjuvan RT'den daha çok yarar görmesidir. Ancak prostat kanseri gibi yavaş seyirli bir hastalıkta adjuvan RT ile elde edilen bu yararın kısmen hiçbir zaman nüks gelişmeyecek bir grup hastadan kaynaklanmış olabileceği de gözönünde bulundurulmalıdır. EORTC 22911 çalışmasının 10 yıllık sonuçlarında izlem kolundaki hastaların %54'ünde ek tedavi gereksinimi olmaması da bunun göstergesidir (14). Yüksek riskli hastalarda uygulanan adjuvan tedavilerin doğası gereği bir grup hastanın fazladan tedavi almış olması kaçınılmazdır. Bu randomize çalışmaların sonuçlarına dayanarak kılavuzda da önerildiği gibi RP sonrası olumsuz patolojik bulguların varlığında adjuvan RT'nin yararlı olabileceği yorumu yapılabilir, ancak CSP, EPY, SVI gibi olumsuz patolojik bulguların yanı sıra lenf bezi tutulumu, GS, preoperatif PSA düzeyi gibi faktörlerin de gözönünde bulundurulduğu nomogramların kullanılması faydalı olacaktır (16,17).

PSA Nüksü

RP sonrası PSA düzeyi ölçülemeyecek kadar düşmüş olmalıdır. PSA düzeyinin yükselmesi kalıntı hastalığın varlığını düşündürür, sıklıkla metastaz gelişiminin ve prostat kanserinden ölümlerin habercisidir. PSA ikiye katlanma süresi 10 aydan kısa olgularda metastazlar cerrahiden sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkarken ikiye katlanma süresi 10 aydan uzun olgularda daha geç dönemde görülmektedir (18,19). Bu nedenle hastalar PSA nüksünün metastatik hastalık ve prostat kanserinden ölüme bağlantısı olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

RP'nin etkinliğini değerlendiren çalışmaların çoğunda, adjuvan ve salvaj RT çalışmalarının da çoğunda 0,2 ng/ml'lik eşik değer PSA nüksü olarak kullanılmış ve AUA tarafından da ardışık iki ölçümde PSA $\geq 0,2$ ng/ml olması biyokimyasal nüks olarak tanımlanmış olup kılavuzda da aynı tanımlamanın kullanılmasını önerilmektedir. Konuyla ilgili literatürler gözlemsel çalışmalara dayanmakta olup farklı eşik değerlerinin etkisini araştıran randomize çalışma yoktur. Veriler PSA düzeyi düşük iken uygulanan RT'nin daha iyi biyokimyasal kontrol sağladığı yönünde olmakla birlikte hastaların az bir kısmında ölçülebilir düzeyde ancak uzun dönem klinik başarısızlık olmadan sabit kalan PSA değerleri de görülebilmektedir (20,21). Bu konudaki gözlemsel çalışmaların çoğu düşük PSA düzeylerinde salvaj RT'nin etkinliğinin daha iyi olduğunu ve daha yüksek biyokimyasal nüksüz sağkalım oranları sağladığını bildirmekle birlikte bu PSA düzeyinin ne olması gerektiği konusunda veri yoktur. King'in sistemik derlemesinde salvaj RT öncesi PSA değerinin relapsız sağkalımla ilişkili olduğu, PSA değerindeki her 0,1 ng/ml'lik artışın relapsız sağkalımda ortalama %2,6'lık kayba yol açtığı, salvaj RT öncesi PSA $\leq 0,2$ ng/ml olduğunda relapsız sağkalım oranının %64'e yaklaştığı bildirilmektedir (22). Ohri ve ark.'nın meta-analizinde de salvaj RT öncesi PSA değerinin 5 yıllık progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu, PSA'daki her

1 ng/ml'lik artışın progresyonsuz sağkalımı %18,1 oranında azalttığı rapor edilmiştir (23). SWOG 8794 çalışmasının alt grup analizinde RT sırasında PSA düzeyi ölçülebilir hastalardan PSA değeri $\leq 1,0$ ng/ml olanlarda 5 ve 10 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranlarının PSA değeri $>1,0$ ng/ml olanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20).

Bu veriler ışığında kılavuzda uzak metastaz bulgusu olmadan nüks tespit edilen hastalarda RT'nin PSA nüksünün erken döneminde başlanması gerektiği vurgulanmıştır. Çalışmaların çoğunda biyokimyasal nüks sonrası PSA düzeyinin metastatik hastalaktaki prediktif değeri gösterilmemiştir. Bunun yerine GS ≥ 8 , RP-biyokimyasal nüks arası geçen zaman, PSA ikilenme zamanının kısa olması, ileri tümör evresi, ileri yaş uzak metastazların ve prostat kanserine bağlı ölümlerin ortaya çıkmasını belirleyen faktörlerden olup tedavi kararını verirken göz önünde bulundurulmalıdır (18,24,25).

Biyokimyasal nüks durumunda salvaj tedavi alternatifleri, bunların riskleri ve yararları hastayla tartışılmalıdır. Salvaj tedavi için en iyi kararı o hastanın bütün özelliklerini (patoloji bulguları, risk faktörleri, aile öyküsü, tercihleri, değerleri) ayrıntılı olarak bilen klinisyen vermelidir. Ultrasonik PSA ile ölçülebilir ve yükselen PSA özellikle yüksek nüks riski ve/veya diğer potansiyel progresyon kanıtları olan hastalarda salvaj tedaviyi başlatmak için uygun olabilir.

Nüks Sonrası Yeniden Evreleme

RP sonrası PSA nüksü ortaya çıktığında nüks yerinin belirlenmesi (lokal-metastatik) uygun salvaj tedavi seçiminde yararlı olabileceği için kılavuzda yeniden evreleme önerilmektedir, ancak yeniden evrelemenin hangi görüntüleme yöntemleriyle yapılması gerektiği konusunda standart uygulama yoktur. Olguların çoğunda nüksün yeri belirlenmemektedir. Kemik sintigrafisi gibi bazı görüntüleme yöntemlerinin 10 ng/ml'nin altındaki PSA değerlerinde tanıya götürme olasılığı düşüktür. Düşük PSA düzeylerinde bugün için elimizdeki görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Bu konuda araştırmalar devam etmekte olup gelecekte bu konu netleşecektir.

Salvaj Radyoterapi

RP sonrası ortaya çıkan biyokimyasal nükslerde salvaj RT'nin etkinliği konusundaki bilimsel kanıtlar çoğunlukla gözlemsel çalışmalara dayanmakta olup az sayıda çalışmada PSA nüksü veya lokal nüks gelişen hastalarda salvaj RT ile ek tedavi uygulanmayan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Genel olarak çalışmaların vardığı sonuç salvaj RT'nin lokal nüks ve sistemik progresyon riskini azalttığı, hormonoterapi ihtiyacını geciktirdiği şeklinde olup genel sağkalım farkı saptanmamıştır (24,26). Trock ve ark.'nın çalışmasında salvaj RT'nin belirli risk gruplarında (PSA'nın ikiye katlanma süresinin 6 aydan kısa olması, nüks ile RT arasındaki sürenin 2 yıldan kısa olması) kansere özgül sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir (26). Aynı çalışmada RT sırasında PSA düzeyi ≤ 2 ng/ml olan olgularda sağkalımın arttığı, ancak PSA'nın ikiye katlanma süresi 6 aydan kısa olan olgularda salvaj RT'nin RT sırasındaki PSA düzeyinden bağımsız olarak sağkalımı arttırdığı, PSA'nın ikiye katlanma süresi 6 aydan uzun olgularda sağkalım avantajının sadece GS 8-10 ve cerrahi sınır pozitifliği olan olgularla sınırlı olduğu, pT3 olgulardan sadece PSA'nın ikiye katlanma süresi 6 aydan kısa olanlarda genel sağkalım artışı sağlandığı belirtilmiştir (26).

Üç randomize adjuvan RT çalışmasında izlem kolunda olup da nüks gelişen hastaların bir kısmına salvaj RT uygulanmamıştı, uygulananlarda ise sıklıkla PSA düzeyinin >1 ng/ml olması veya klinik nüks gelişmesi beklenmişti. EORTC 22911 çalışmasında izlem kolunda nüks gelişen hastaların %56,4'üne ilk aktif tedavi olarak salvaj RT uygulanmıştı ve hastaların %40'ında salvaj RT sırasında lokal-bölgesel nüksler mevcut olup ortanca PSA düzeyi 1,75 ng/ml'di (14). SWOG 8794 çalışmasında izlem kolundakilerin %33'üne salvaj RT uygulanmıştı. Bu hastaların %56'sında PSA nüksü, %37'sinde klinik nüks mevcuttu ve ortanca PSA düzeyi 1,0 ng/ml idi (13). Tüm bunlara ek olarak SWOG 8794 ve EORTC 22911 çalışmalarında adjuvan RT uygulanan olgular arasında da RP sonrası erken dönemde (<8 hafta) PSA düzeyi ölçülebilir olanlar bulunmaktaydı. SWOG 8794 çalışmasında adjuvan RT uygulanan 214 olgunun %35'inde, EORTC 22911 çalışmasında 502 olgunun %28,7'sinde PSA düzeyi 0,2 ng/ml değerinin üzerinde olup RT'nin biyokimyasal başarısızlığı ve SWOG 8794 çalışmasında da metastazları anlamlı azalttığı gösterilmiştir (13,14). Aslında her iki çalışmanın adjuvan RT kolunda erken salvaj RT, izlem kolunda geç salvaj RT uygulaması mevcuttur. Bu nedenle adjuvan RT çalışmaları adjuvan RT'nin salvaj RT'ye üstün olduğunun bir kanıtı olarak kullanılmamalıdır. Çünkü adjuvan RT çalışmalarında izlem kolunda salvaj RT kullanılması şart olmayıp genelde nüks hastalıkta geç dönemde uygulanmıştır.

Salvaj RT kararını verirken dikkat edilmesi gereken başka faktörler de bulunmaktadır. PSA nükslerinin bir kısmı RP'den yıllar sonra ortaya çıktığından yaşam beklentisi sınırlı ve PSA düzeyi çok yavaş artan olgular salvaj RT'den çok yarar görmeyecektir. Yani sıra hastanın nüks sırasındaki gastrointestinal, üriner ve seksüel fonksiyonları da salvaj RT kararını yönlendirir.

Adjuvan Radyoterapi mi? Salvaj Radyoterapi mi?

RP sonrası RT'nin nüks ortaya çıkmadan adjuvan olarak mı yoksa nükse kadar bekleyip salvaj tedavi olarak mı uygulanması gerektiği klinisyenleri en çok zorlayan konudur. Adjuvan RT ile hayatı boyunca hiç nüks gelişmeyecek bir grup hastanın gereksiz yere RT'nin riskleri, toksisitesi ve hayat kalitesine olumsuz etkilerine maruz kalma durumu vardır. Nüksü bekleyip salvaj RT uygulamanın da özellikle yüksek riskli hastalarda etkinliğinin az olması ve metastatik hastalığa yol açması riski bulunmaktadır. Salvaj RT çalışmalarındaki hastalar zaten nüks gelişen hastalar olduğu için doğrudan adjuvan RT çalışmalarının sonuçlarıyla karşılaştırma yapmak yanlıştır. Adjuvan ve salvaj RT çalışmaları arasında hasta özellikleri, RT dozları, başarısızlığın tanımı, izlem süreleri yönünden farklılıklar vardır. Ayrıca bu çalışmalarda uygulanan RT teknikleri eski olup yeni tekniklerin ne gibi farklılıklara yol açacağı bilinmemektedir.

Elimizdeki verilerle adjuvan RT'nin salvaj RT'den üstün olduğunu söylemek mümkün değildir. Briganti ve ark.'nın çok merkezli eşleştirilmiş kontrollü olgu analizinde adjuvan RT uygulanan veya izlenip PSA düzeyi $\leq 0,5$ ng/ml olduğunda salvaj RT uygulanan pT3N0 olgularda 60 aylık biyokimyasal nüks oranları arasında fark ortaya konamamıştır (adjuvan RT %78,4-salvaj RT %81,8; p=0,9) (27). Bu önemli soruyu cevaplamaya yönelik planlanan Radiotherapy and Combined Androgen Deprivation after Local Surgery (RADICALS), Radiotherapy Adjuvant vs Early Salvage following Radical Prostatectomy (RAVES) ve Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Genitales (GETUG-17) çalışmalarının sonuçları

merakla beklenmektedir (28,29). RADICALS çalışmasında doğrudan adjuvan ve salvaj RT ve \pm androjen supresyon tedavisi (6 ay ve 24 ay) karşılaştırılmaktadır. RAVES çalışmasında pT3 veya cerrahi sınır pozitifliği olup RP sonrası PSA $\leq 0,1$ ng/ml olan olgularda 64 Gy adjuvan RT veya erken (PSA $\geq 0,2$ ng/ml) salvaj RT karşılaştırılmaktadır. GETUG-17 çalışmasında 66 Gy adjuvan RT ve salvaj RT ve \pm 6 ay androjen supresyon tedavisi karşılaştırılmaktadır. İzlem süreleri tamamlandığında üç çalışmayı içeren bir meta-analiz planlanmakta olup konuya açıklık getireceği ümit edilmektedir.

Salvaj RT'ye hormonoterapi eklenmesinin biyokimyasal nüksüz sağkalımı olumlu etkilediğini gösteren retrospektif çalışmalar bulunmaktadır (30,31). RADICALS ve GETUG-17 çalışmalarıyla birlikte GETUG-16, Radiation Therapy and Oncology Group (RTOG) 9601, RTOG 0534 randomize çalışmalarının bu konudaki sorulara yanıt getirmesi beklenmektedir.

Radyoterapi Tekniği, Dozları

Adjuvan ve salvaj RT konusundaki eksikliklerden bir diğeri RT teknikleri ve dozlarıyla ilişkilidir. Randomize adjuvan RT çalışmalarından sadece ARO 96-02'de 3 boyutlu konformal RT (3BKRT) tekniği kullanılmıştır. Randomize olmayan çalışmaların 1/3'ünde eski RT teknikleri kullanılmış, 1/4'ünde 3BKRT, %5'inden azında yoğunluk ayarlı RT (IMRT), geri kalan çalışmalarda birbirinden farklı birkaç teknik uygulanmış ancak sonuçlar kullanılan teknik için ayrı ayrı belirtilmemiştir. Yeni RT teknikleriyle yapılan çalışma sayısının az olması optimal RT tekniği sorusuna cevap verememektedir. Yeni RT tekniklerinin en önemli avantajı tedavi toksisitesini azaltarak doz yükseltilmesine olanak tanınmasıdır. Buna göre modern tekniklerin daha az toksisiteyle daha iyi biyokimyasal ve lokal kontrol sağlayacağı beklenmelidir.

Çalışmalarda uygulanan adjuvan ve salvaj RT dozları 50 Gy ile 78 Gy gibi farklı aralıklarda olup bu konuda da görüş birliği yoktur. Salvaj RT dozları adjuvan dozlardan bir miktar daha yüksektir (ortanca adjuvan ve salvaj RT dozları sırasıyla 61 Gy ve 65 Gy). King'in sistematik derlemesinde her 1 Gy'lik doz artışının relapsız sağkalımda %2'lik iyileşme sağladığı, relapsız sağkalım oranlarının 60 Gy ve 70 Gy uygulananlarda sırasıyla %34 ve %54 olduğu belirtilmiştir (22). Üç adjuvan RT çalışmasında hastaların çoğuna diğer gözlemsel çalışmalardakinden daha düşük olarak 60 Gy uygulanmıştır. Klinik veriler 65 Gy'nin üzerindeki dozların güvenle uygulanabileceği, daha iyi tümör kontrolüyle biyokimyasal kontrolü arttıracığı yönündedir. Hasta alımına 2011 yılında başlayan SAKK 09/10 (Swiss Group for Cancer Research) faz 3 randomize çalışmasında PSA nüksü olan hastalarda modern RT teknikleriyle (3 boyutlu konformal RT, IMRT) 64 Gy ve 70 Gy salvaj RT uygulaması karşılaştırılmaktadır. AUA/ASTRO panelinin görüşü RP sonrası minimum RT dozunun 64-65 Gy olması yönündedir, ancak en iyi kararı hastanın durumunu ayrıntılı olarak bilen klinisyen vermelidir.

Radyoterapinin Yan Etkileri

Adjuvan veya salvaj RT kararı verilen bir hasta RT'nin potansiyel yararlarının yanısıra kısa ve uzun dönem yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli, hasta bu bilgiler ışığında tedaviye karar vermeli, RT süreci ve sonuçları konusunda uygun beklentileri olmalıdır. RP sonrası RT uygulanan 959 hastanın (%19 adjuvan, %81

salvaj RT) retrospektif toksisite değerlendirmesinde geç derece 2 ve 3 üriner toksisite %10 ve %3, geç derece 2 ve 3 rektal toksisite %4 ve %0,3 oranlarında bildirilmiştir (32). RT'nin toksisitesi ve hayat kalitesi üzerine olan etkileri konusundaki kanıtlar eski RT tekniklerinin kullanıldığı çalışmalardan gelmekte olup yeni tekniklerin yan etki oranları daha düşüktür (33,34). Genitoüriner toksisite oranları gastrointestinal toksisiteden daha yüksektir, ancak IMRT gibi modern RT tekniklerinin kullanılmasıyla toksisite oranları azalmıştır (34). RT'nin adjuvan veya salvaj olarak uygulanmasının toksisitede fark yaratmadığı da geniş hasta serisi içeren güncel çalışmalarda gösterilmiştir (35,36).

AUA ve ASTRO'nun ortak yayınladıkları bu kılavuz American Society of Clinical Oncology'nin (ASCO) oluşturduğu bir panel tarafından da tartışılarak bazı önerilerle onaylanıp kabul edilmiştir (37). ASCO adjuvan RT'ye aday hastaların hepsinin nüks riskinin aynı olmadığını, relatif risk azalmasında RT'nin eşit olarak etkili olmakla birlikte her hastanın aynı derecede yarar görmeyeceğini, GS (özellikle 8-10), patolojik bulgular (özellikle SVI ve yaygın cerrahi sınır pozitifliği) ve postoperatif ölçülebilir PSA düzeyi gibi unsurların özellikle yüksek nüks veya klinik progresyon riski taşıdığını ve bu olguların adjuvan RT'den en fazla yarar görecektiklerini vurgulamaktadır. Benzer şekilde PSA nüksü gelişen hastaların hepsinin hastalık progresyonu açısından aynı riski taşımadığını ve salvaj RT'nin yarar-zarar oranının her hasta için farklı olacağı da vurgulanmaktadır. Ayrıca kılavuzda yer alan "önerilmeli" ifadesinin "hastayla yarar-zararları ayrıntılı tartışılmalıdır" şeklinde algılanması gerektiği belirtilmiştir.

Sonuç

RP sonrası RT'nin rolüyle ilgili en büyük eksiklik az sayıda randomize çalışma olmasıdır. Randomize olmayan çalışmalar ise hasta özellikleri, gruplar arasındaki patolojik risk faktörleri, uygulanan RT teknikleri, sahaları ve dozları, nüks tanımlamaları, izlem süreleri birbirinden farklı heterojen çalışmalar olup genel anlamda adjuvan ve salvaj RT konusundaki sorulara kesin cevaplar vermekten uzaktır. Bu nedenle kılavuzda yer alan maddeler çoğunlukla "klinik prensip", "öneri", "seçenek" şeklinde sunulmuş olup kesin öneri değildir. Adjuvan RT veya salvaj RT'nin rolü, biyokimyasal nüks kabul edilen PSA $\geq 0,2$ ng/ml değerinin klinik olarak geçerli olup olmadığı, adjuvan veya salvaj RT'den yarar görecektik hasta grubu, optimal RT dozları, RT teknikleri, yüksek riskli hastalarda RT'nin androjen baskılama tedavisi veya KT'yle kombine edilip edilmemesi konusu bu kılavuzda da açığa kavuşmamıştır. Kesin kanıtlarla konuşabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ve yürüyen ilgili çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir.

Tüm olumsuzluklarına rağmen AUA ve ASTRO gibi iki önemli kuruluşun ilk kez bir araya gelerek bir kılavuz oluşturmaları ve bu kılavuzun geçerliliğinin ASCO tarafından da kabul edilmesi böylesine tartışmalı bir konuda önemli bir adımdır. RP sonrası RT kararını hasta ve multidisipliner tedavi ekibi birlikte tartışarak vermeli, kararı verirken her hasta için yarar-zarar oranının farklı olacağı gözönünde bulundurulmalıdır.

Konsept, Dizayn, Veri Toplama veya İşleme, Analiz veya Yorumlama, Literatür Arama, Yazan: Deniz Yalman

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarn finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, et al. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101-105.
2. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, et al. Anatomic radical retroperitoneal prostatectomy- long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol* 2005;24:273-280.
3. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting for the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Nat Cancer Inst* 2006;98:715-717.
4. Swindler P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008;179(5 Suppl):S47-51.
5. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathological findings with progression after radical retroperitoneal prostatectomy. *Cancer* 1993;71:3582-3593.
6. Budäus L, Isbarn H, Eichelberg C, Lughezzani G, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: multiplicative interaction between surgical margin status and pathological stage. *J Urol* 2010;184:1341-1346.
7. Ball MW, Partin AW, Epstein JI. Extent of extraprostatic extension independently influences biochemical recurrence-free survival: evidence for further pT3 subclassification. *Urology* 2015;85:161-164.
8. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO guideline. *J Urol* 2013;190:441-449.
9. Valicenti RK, Thompson IM, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/ American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:822-828.
10. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. European Organization for Research Treatment of Cancer: Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.
11. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-2335.
12. 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;27:2924-2930.
13. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-962.
14. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.
15. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-250.
16. Ramsden AR, Chodak G. An analysis of risk factors for biochemical progression in patients with seminal vesicle invasion: validation of Kattan's nomogram in a pathological subgroup. *BJU Int* 2004;93:961-964.

17. Briganti A, Bianchi M, Joniau S, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting biochemical recurrence after early salvage radiotherapy in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2013;189:c395.
18. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
19. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, et al. Validation of increasing prostate specific antigen as a predictor of prostate cancer death after treatment of localized prostate cancer with surgery or radiation. *J Urol* 2004;171:2221-2225.
20. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25:2225-2229.
21. Shinghal R, Yemoto C, McNeal JE, et al. Biochemical recurrence without PSA progression characterizes a subset of patients after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003;61:380-385.
22. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:104-111.
23. Ohri N, Dicker A, Trabulsi E, et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modeling. *Eur J Cancer* 2012;48:837-844.
24. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: Impact on metastasis and survival. *J Urol* 2009;182:2708-2715.
25. 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.
26. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299:2760-2769.
27. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *European Urol* 2012;62:472-487.
28. Parker C, Sydes MR, Catton C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1376-1379.
29. Pearce M, Fraser-Browne C, David ID, et al. A phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the Radiotherapy-Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) trial. *BJU Int* 2014;113(Suppl 52):7-12.
30. King CR, Prestij JC Jr, Gill H, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:341-347.
31. Ost P, Cozzarini C, De Meerleer G, et al. High-dose adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy with or without androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:960-5.
32. Feng M, Hanlan AL, Pisansky TM, et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1417-1423.
33. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009;93:20712.
34. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity modulated radiation therapy. *Eur Urol* 2011;60:1142-1148.
35. Hegarty SE, Hyslop T, Dicker AP, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: Evaluation of complications and influence of radiation timing on outcomes in a large, population-based cohort. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118430.
36. Showalter TN, Hegarty SE, Rabinowitz C, et al. Assessing Adverse Events of Postprostatectomy Radiation Therapy for Prostate Cancer: Evaluation of Outcomes in the Regione Emilia-Romagna, Italy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:752-759.
37. Freedland SJ, Rumble BR, Finelli A, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society for Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2014;32:3892-3898.