



# Radikal Prostatektomi Sonrası Yükselen PSA: Yüksek Riskli Grupta Radyoterapi: Erken? Geç?

## Rising PSA After Radical Prostatectomy: Radiotherapy in High Risk Group: Early? Late?

Dr. Gül Alço, Dr. Şefik İğdem

Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Radikal prostatektomi erken evre prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan tedavi modalitesidir. Patolojik değerlendirmelerinde %60 olgu yüksek risk karakterleri taşımakta ve olguların 1/3'ünde biyokimyasal nüks gelişmektedir. Postoperatif tedavi adjuvant veya kurtarma radyoterapisi olarak uygulanabilir. Adjuvan radyoterapi ile daha iyi biyokimyasal kontrol sağlandığına dair üç randomize çalışmanın uzun dönem sonuçları açıklanmıştır. Buna rağmen, radyoterapinin ne zaman kullanılması gerektiği üzerine tartışmalar devam etmektedir. Adjuvant radyoterapinin daha üstün olduğu kanıtlanmadığı sürece erken kurtarma radyoterapisinin standart tedavi kabul edilmesi önerilmektedir. Kurtarma radyoterapisi ile birlikte androjen deprivasyonunun rolü halen araştırma konusudur.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, adjuvant radyoterapi, radikal prostatektomi, erken kurtarma radyoterapisi

### Summary

Radical prostatectomy is the most common initial treatment for prostate cancer. In the pathological examination 60% of the patients had high risk of pathologic features and 1/3 of the patients had biochemical recurrence. Postoperative treatment may be used as adjuvant or salvage. There are long-term results of 3 randomized studies stating that adjuvant treatment provides better biochemical control. However there continues to be an active debate regarding when radiation should be administered. As long as the superiority of immediate adjuvant radiotherapy is not proven early salvage radiotherapy should be considered. The role of androgen deprivation postprostatectomy is less well defined.

**Key Words:** Prostate cancer, adjuvant radiotherapy, radical prostatectomy, early salvage radiotherapy

### Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık tanı konan solid malignitedir ve Amerika'da erkeklerde kanser nedenli ölümlerin ikinci sıklıkta nedenidir (1). Yeni tanı konmuş ve küratif amaçlı Radikal Prostatektomi (RP) uygulanan kanserli olguların yaklaşık %60'ı yüksek risk özellikleri taşımaktadır. Kötü diferansiye hastalık, kapsül dışına taşma ve seminal vezikül tutulumu gibi organ dışı yayılım ile cerrahi sınır pozitifliği gibi yüksek risk faktörlerine sahip olguların yaklaşık 1/3'ünde RP sonrası nüks gelişmekte ve serumda prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinin artışı biyokimyasal nüks (BN) olarak adlandırılmaktadır. Bu yüksek riskli olgularda cerrahi sonrası uygulanacak radyoterapinin (RT) kür oranlarını arttırması beklenmektedir. Biyokimyasal nüks gelişimine neden olan hastalığın, prostatik yatak rezidüsüne mi yoksa pelvik lenf nodu yayılımı ya da uzak metastaza mı bağlı olduğunun bilinmesi potansiyel kür sağlayabilecek postoperatif RT uygulanması kararı için önemlidir. RP sonrası nüks hastalık gelişiminin daha çok lokal başarısızlığa ait olduğu bilinmektedir (2). Biyokimyasal nüks gelişen RP uygulanmış olgulara ait pelvik görüntüleme modalitelerini içeren çalışmalarda lokal nüks oranları %42-81 arasında bildirilmiştir (3,4,5,6). Postoperatif

adjuvant RT rasyoneli iki nedene dayandırılmaktadır: Lokal başarısızlık lenf nodu tutulumu olmayan olgularda en sık nüks nedenidir ve uzak metastaz için rezervuar oluşturabilecek persistan hastalığın tedavisi ile sistemik hastalık progresyonunu azaltmak mümkün olabilir. Radikal prostatektomi sonrası RT verilen hastalar 3 grupta incelenebilir. İlk grup adjuvant RT alacak yüksek riskli patolojik özellikler gösteren PSA'nın ölçülemez seviyede (<0,2 ng/mL) olduğu olgular, ikinci grup RP sonrası ölçülemez seviyede PSA elde edilmiş ancak takipte gecikmiş PSA yükselmesi izlenen kurtarma tedavisi adayı olgular, üçüncü grup ise RT sonrası persiste ölçülebilir PSA değeri olan kurtarma tedavisi uygulanacak olgulardır.

Prostatektomi sonrası PSA yükselmesi erken ve güvenilir bir tümör progresyon belirteçidir. Nüks gelişen olgularda kurtarma radyoterapisi ile PSA düzeylerinin radyoterapi sonrası ölçülemez düzeye gerilemesi şeklinde tanımlanan tam yanıt oranları %60 civarında elde edilebilmektedir (7,8,9,10).

Klinik pratikte radyoterapi zamanlamasına ait belirsizlik devam etmektedir. Radyoterapi RP sonrası adjuvant olarak mı, yoksa PSA yükselmesi ile erken kurtarma tedavisi olarak mı verilmelidir? Hem adjuvant hem de kurtarma RT katkısı

bilinmekle beraber bu iki tedaviyi karşılaştıran bir randomize çalışma olmadığı için hangisinin üstün olduğu halen tartışma konusudur. Geç BN izlenen olguların %50'sinde 7-8 yıl içinde ağırlı kemik metastazlarının geliştiği, bu nedenle adjuvant RT'nin özellikle 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan olgularda potansiyel başarısızlığı azaltarak yaşam kalitesini arttıracığı öne sürülmektedir (11,12).

Radikal prostatektomi sonrası, yarılanma ömrü 2,2 gün olan PSA belirteci serum düzeyinin 30-40 gün içinde, ölçülemez seviyelere düşmesi beklenir. Bu gerçekleşmezse RP sonrası geride tümör veya sağlam prostat dokusu kaldığı ya da uzak mikro-veya makrometastatik hastalık bulunduğu varsayılır. Günümüzde ultrasensitif PSA ölçümü ile serum değerleri 0,008 ng/ml gibi düşük değerlerde bile rekürrent prostat kanseri saptanabilmekte ve olgular erken kurtarma tedavileri için izlem sırasında değerlendirilebilmektedir. Uzak metastaz varlığı konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle gösterilemeyen olgularda kolin veya PSMA PET yöntemleri tanı koymada daha başarılı olabilmektedir (13,14).

Patolojik lokal ileri prostat kanserinde adjuvant RT'nin rolünü araştıran üç büyük randomize çalışma mevcuttur: Southwest Oncology Group (SWOG) 8794, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22911, ve The German Cancer Society (ARO 96-02) çalışmaları (15,16,17). Bu üç çalışmada adjuvant RT ile lokal kontrol ve biyokimyasal nüksüz sağkalımda anlamlı iyileşme bildirilmiş, SWOG 8794 çalışmasında ek olarak metastazsız ve genel sağkalımda iyileşme ve androjen deprivasyon tedavisi ihtiyacında azalma saptanmıştır (15). Bu çalışmaların hepsi ultrasensitif PSA ölçümleri öncesi dönemde yapılmış, günümüzde PSA yükselmesinin daha erken saptanması ile bu tedavilerden elde edilen yararın artması beklenmektedir.

Sonlanım noktaları ve hasta seçim kriterleri farklı olan bu çalışmaların dizaynlarına ait eleştiriler mevcuttur. SWOG 8794 randomize çalışmasına 1988-1997 yılları arasında pT2+N0M0 veya pT3N0M0 425 olgu dahil edilmiş, radyoterapi koluna adjuvant 60-64 Gy radyoterapi konvansiyonel teknikle verilmiş veya olgular gözlem koluna alınmıştır (15). Ölçülemez PSA değeri saptanması çalışmaya kabul kriteri olarak belirlenmediği için randomizasyon sırasında her iki kolda da 1/3 olgu PSA değeri >0,2 ng/ml düzeyde çalışmaya katılmıştır. Ayrıca çalışma protokolüne göre gözlem koluna kurtarma radyoterapisi zorunluluğu belirtilmediği için kurtarma radyoterapisi sırasındaki ortalama PSA değeri 1 ng/ml, günümüz standartları için geç kurtarma tedavisi olarak kabul görmektedir. Yaklaşık 13 yıllık ortalama takip süresinde adjuvant RT ile metastazsız (p=0,016) ve genel sağkalımda (p=0,023) anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Adjuvant RT ile tüm alt gruplarda (Gleason 2-6'ya karşı 7-10, pT3a veya pozitif cerrahi sınır veya seminal vezikül invazyonu) metastazsız sağkalım için fayda gösterilmiştir. Bu çalışmada rektal ve üriner toksisite ve üretral striktür oranları radyoterapi kolunda görece fazla olarak bildirilmekle beraber, genel yan etki oranları her iki kolda da oldukça düşüktür.

EORTC 22911 randomize çalışmasının ortalama 10,6 yıllık sonuçları 2012 yılında yayımlanmış, çalışma 1005 hasta sayısı ile bu konudaki en büyük çalışmadır (16). 1992-2001 yılları arasında çalışmaya alınan olgular RP sonrası 16. haftada prostat yatağına 60Gy postoperatif radyoterapi veya gözlem (PSA>0,2 mg/L en az iki hafta ara ölçümle konfirme edilecek şekilde tanımlanan

biyokimyasal progresyona kadar) kollarına ayrılmışlardır. Bu çalışmada 301 olguda (%30 olgu, 157 gözlem kolu, 144 RT kolunda) randomizasyon sırasında PSA değeri 0,2 ng/ml'nin üzerindedir. Kurtarma RT sırasındaki PSA değeri ortalama 1,7 ng/ml'dir. Gözlem kolunda kurtarma RT önerilmesine rağmen yalnızca 113 olgu (%51) tedavi başarısızlığında kurtarma RT almış, bunların %45'ine klinik kanıtlı lokal-bölgesel nükste geç kurtarma RT uygulanmıştır. Bu çalışmanın son güncel sonuçlarına göre adjuvant RT 10 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı (p<0,001) arttırmış ancak 10 yıllık klinik progresyonsuz sağkalım (p=0,054), sistemik progresyonsuz (p>0,1) ve genel sağkalım oranları (p>0,1) arasında fark saptanmamıştır.

ARO 96-02 randomize çalışmasına 338 organa sınırlı olmayan (pT3abc) prostat kanserli olgu dahil edilmiş, olgular RP 12 hafta sonrası adjuvant RT veya gözlem kollarına randomize edilmiştir (17). Persiste yüksek PSA'sı olan 78 olgu çalışma sonunda istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalım (biyokimyasal nüks, klinik nüks veya prostat kanserine bağlı ölüm) olup 10 yıllık sonuçlar 2014 yılında yayımlanmıştır. Progresyonsuz Sağkalım (PS) adjuvant RT kolunda üstün (%56'ya %35, p<0,0001) bulunmuştur. Gözlem kolunda PS, pT3b olgularda %28, R1 rezeksiyon yapılmış olgularda ise %27'ye düşmektedir. Adjuvant RT metastazsız ve genel sağkalıma katkı sağlamamakla birlikte, yalnızca 1 olguda grad 3 yan etki bildirilmiş ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır.

Biyokimyasal kontrol ile düşük PSA değerleri arasında neredeyse doğrusal bir ilişki vardır. Stephenson ve ark. RP sonrası RT başlanırken <0,5 ng/ml, 0,51-1,0 ng/ml, 1,01-1,5 ng/ml, ve >1,5 ng/ml PSA değerleri olan olguların 5 yıllık biyokimyasal kontrol oranlarını sırasıyla %48, %40, %28 ve %18 bulmuştur (18). Bu çalışmada ayrıca kurtarma RT'sinin Gleason skor, cerrahi sınır durumu ve PSA ikilenme zamanı gözönüne alınmadan verilmesi gerekliliği belirtilmektedir. Ost ve ark.'nın çalışmasında da benzer PSA ve biyokimyasal kontrol elde edilme ilişkisi saptanması üzerine çalışmacılar kurtarma RT'sine PSA 0,5 ng/ml altında değerlerde başlanması gerekliliğini bildirmişlerdir (19). Buna ek olarak Siegmann ve ark.'nın retrospektif erken kurtarma radyoterapisine alınan olgularda daha düşük PSA değerlerinde kurtarma tedavisine başlanan alt grubun 2 yıllık biyokimyasal kontrol oranı %83 olarak bildirilmiş ve daha iyi sonuç alındığı vurgulanmıştır (20).

Randomize çalışmaların sonuçları açıklanması üzerine tedavi standardizasyonu sağlamak amacıyla Amerika (AUA/ASTRO) tedavi kılavuzu yayımlanmış, görüntüleme ve RT tekniklerindeki gelişmeler ile yan etki oranlarının azaltılması hedeflenmiştir (21). Ancak halen tartışması süren konular RT zamanlaması, dozu, tedavi sahalarının genişliği (prostatik yatak ya da tüm pelvis) ile hangi olgulara hormonoterapi eklenmesi gerekliliğidir. Randomize çalışmalara ait RT dozları 60-66Gy arasında değişirken MRC-RT 01 çalışmasında dozun 74Gy'e yükseltilmesi metastazsız ve genel sağkalımda bir katkı getirmemiştir (22). Ortalama PSA değeri 0,5 ng/ml olan kurtarma tedavisi aday olgularda nanopartikül MR sonucu pelvik nodal metastaz saptanma oranı %23 bulunmuştur (23). Primer sonlanım noktası biyokimyasal nüksüz sağkalım olan ve hastaları yalnızca prostatik yatak RT, prostatik yatak RT+4-6ay HT veya pelvik LN+prostatik yatak+4-6 ay HT kollarına ayıran ve 1764 hastayı inceleyen RTOG-0534 çalışması sonuçları beklenmektedir.

RTOG 96-01 çalışmasının 2011 yılında açıklanan ortanca 7,1 yıllık takip sonuçlarında, kurtarma RT'sine bicalutamide 150 mg monoterapisinin 2 yıl süreyle eklenmesi ile PSA progresyonsuz sağkalımda iyileşme ve metastatik hastalık insidansında azalma bildirilmiştir (24).

Devam eden 4 büyük prospektif randomize çalışma-Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination After Local Surgery (RADICALS), Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES), GETUG-17, and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22043-30031 erken kurtarma radyoterapisi ± HT ile adjuvant RT karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları beklenirken; retrospektif olarak adjuvant ve erken kurtarma RT karşılaştıran çalışmaların havuzlanmış analizinde benzer biyokimyasal kontrol oranları bildirilmiştir (25). Günümüzde ortak kabul gören yaklaşım prostatik yatağa 66Gy 33 fraksiyonda erken kurtarma radyoterapisidir. Adjuvant radyoterapiden fayda görecektir net alt grup henüz tayin edilememiştir. EORTC 22911 çalışmasına göre cerrahi sınır pozitifliği de üç alt gruba ayrılabilir: Gerçek anlamda patolojik sınır pozitif olmadan patolojik incelemeye kaynaklanan yanlış pozitiflik, prostata sınırlı hastalıkta cerrahi tekniğe bağlı iatrojenik pozitiflik ve gerçek ekstraprostatik yayılım ile birlikte olan cerrahi pozitiflik. Bu çok merkezli çalışmanın santral patoloji revizyonu sonucunda cerrahi sınır pozitifliği bakımından ilk değerlendirme ile santral değerlendirme arasındaki uyum %70 bulunmuştur. Adjuvant RT uygulamasının ekstraprostatik yayımlı cerrahi sınır pozitifliği olan grupta daha rasyonel olabileceği, diğer iki grupta erken kurtarma radyoterapisi için beklenebileceği görüşü de kabul görmektedir. Ulusal tedavi önerilerini Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) bilgilerine göre inceleyen Mahal ve ark. (SWOG 87-94 çalışması 2009 yılındaki güncellenmiş sağkalım yararı bilinmesine rağmen) kötü patolojik faktörlere sahip olgulara bile adjuvant radyoterapi önerilmesi konusunda üroonkoloji hekimlerinin çok ikna olmadığını ve adjuvant RT en fazla yarar görecektir grubun belirlenmesi için daha olgun kanıtların beklendiğini saptamıştır (26). Erken kurtarma radyoterapisi ile birlikte hormon kullanımı da cesaretlendirilmektedir. Bu konuda yürüyen çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

## Sonuç

RP sonrası lokal risk açısından yüksek risk kriterleri taşıyan olgularda adjuvan radyoterapi önerilmelidir. Multidisipliner ekip tarafından takip kararı alınırsa kurtarma radyoterapisine PSA yükselmesinin saptandığı en erken dönemde başlanmalıdır. Postoperatif radyoterapi ile androjen supresyonunun beraber kullanılması hakkında çalışmalar devam etmektedir.

**Konsept:** Şefik İğdem, Gül Alço

**Dizayn:** Şefik İğdem, Gül Alço

**Veri Toplama veya İşleme:** Şefik İğdem, Gül Alço

**Analiz veya Yorumlama:** Şefik İğdem, Gül Alço

**Literatür Arama:** Şefik İğdem, Gül Alço

**Yazan:** Gül Alço

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarların finansal desteği yoktur.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E, Cancer Statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
2. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. SWOG 8794. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25:2225-2229.
3. Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK, et al. Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1990;144:921-926.
4. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001;219:432-9.
5. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;94:987-996.
6. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231:379-385.
7. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-1332.
8. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
9. Stephenson AJ, Slawin KM. The value of radiotherapy in treating recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Clin Pract Urol* 2004;1:90-96.
10. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:483-489.
11. Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-1597.
12. 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.
13. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1415-1419.
14. Mease RC, Foss CA, Pomper MC. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13:951-962.
15. 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.
16. 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;380:2018-2026.
17. 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.
18. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
19. Ost P, De Troyer B, Fonteyne V, et al. A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1316-1322.

20. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol* 2011;187:467-472.
21. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190:441-449.
22. Dearlaney DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose Conformal Radiotherapy for Localised Prostate Cancer: Long-term Overall Survival Results From the MRC RT01 Randomised Controlled Trial. *Eur J of Cancer* 2011;47:11-12.
23. Ross RW, Zietmann AL, Xie W, et al. Lymphotropic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging (LNMRI) identifies occult lymph node metastases in prostate cancer patients prior to salvage radiation therapy. *Clin Imaging* 2009;33:301-305.
24. Shipley WU, Hunt D, Lukka HR, et al. Initial Report of RTOG 9601: A phase III trial in prostate cancer: Anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) improves freedom from progression and reduces the incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3, N0 disease, and elevated PSA levels. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 7; abstr 1).
25. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1034-1043.
26. Mahal BA, Hoffman KE, Efstathiou JA, et al. National Trends in the Recommendation of Radiotherapy After Prostatectomy for Prostate Cancer Before and After the Reporting of a Survival Benefit in March 2009. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:e167-172.