

Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi tedavi ve/veya radyoterapi

Surgical treatment and/or radiotherapy in high risk prostate cancer

Dr. Fatih Bıçaklıoğlu¹, Dr. Cenk Acar², Dr. Sinan Sözen¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Derlemenin amacı: Her kanserde olduğu gibi prostat kanserinde (PKA) de yüksek risk tanımını iyi yapmak ve hangi hasta grubunun bu tanımlamaya dâhil olacağını tam olarak belirlemek gerekmektedir. Ancak yüksek riskli PKA'de hangi tedavi yönteminin bu hastalar için daha uygun olduğunu söylemek zordur. Bu derlemede, yüksek riskli PKA'nde cerrahi tedavi ve/veya radyoterapi literatür eşliğinde değerlendirilecektir.

Yeni bulgular: Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin ve cerrahi sonrası nihai patolojiyi tahmin etmek için kullanılan Partin tabloları/nomogramların artan rollerine rağmen klinik olarak T3 PKA'li hastaların %13-27'sinin nihai patolojilerinde prostata sınırlı hastalık saptanmaktadır. Yüksek riskli PKA'de mikrometastazlar nedeniyle lenf nodu ve sistemik yayılımın yüksek olabileceği bilinse de, mikrometastatik hastalıkta lokal pelvik kontrolün önemli olduğunu düşündüren yayınlar bulunmaktadır. Ancak, yüksek riskli PKA'li hastalara agresif multimodal tedavi protokolü ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmaktadır. Prostatektomi spesmeninde yüksek riskli bulguların (R1) saptanması adjuvan radyoterapi (ART) endikasyonları olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, kurtarma radyoterapisine göre ART'nin daha yüksek 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım ve daha iyi lokal kontrol sağladığı saptanmıştır.

Sonuç: Yüksek riskli PKA'nde tek tedavi olarak sadece cerrahi ya da radyoterapinin onkolojik sonuçları yeterli değildir ve bu hastalar multimodal yaklaşımlardan fayda görmektedirler. Gelecekte bu hasta grubunun küratif lokal tedavilere ek olarak efektif adjuvan sistemik tedavilerle kombine edilen yeni algoritmilerden daha çok fayda görmesi beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, radikal prostatektomi, adjuvan radyoterapi, kurtarma radyoterapisi

ABSTRACT

Aim: As all cancer types, the definition of high risk prostate cancer (PCa) and the patients groups who get involved in this definition should be thoroughly determined. However, it is very difficult to say which treatment is suitable for the patients. In this review, surgical treatment and/or radiotherapy in high risk PCa is evaluated according to current literature.

New Findings: Although increasing role of imaging modalities and Partin tables/nomograms for predicting the permanent pathology in recent years, 13-27% of permanent pathologies in clinically T3 PCa patients were determined as localized PCa. Even lymph node and systemic invasion is known to be high in high risk PCa, some publications are present to make us think that local control could be important. However, it is emphasized that better results could be obtained with aggressive multimodal treatments protocols in high risk PCa. The high-risk features (R1) in prostatectomy specimens define as indications of adjuvant radiotherapy (ART). In the studies, It is found that ART has higher 5 years biochemical recurrence-free survival and better local control regarding to salvage radiotherapy.

Conclusion: Oncologic results of single treatments as only surgery or radiotherapy are not sufficient in high risk PCa and these patients take an advantage of multimodal therapy. In the future, it is expected that these patients may benefit much more from new algorithms that constitute local curative treatments combined with effective adjuvant treatments.

Key words: Prostate cancer, radical prostatectomy, adjuvant radiotherapy, salvage radiotherapy

İletişim (✉): sinansozen@usa.net

Yüksek riskli kanser terimi genellikle bir hastalıkta klinik relaps, tedaviye bağlı komplikasyonlar, sekonder malignite gelişimi ve kanser spesifik mortalite gibi durumların daha yüksek oranda görülebileceğini ifade etmek için kullanılmaktadır.

Her kanserde olduğu gibi prostat kanserinde (PKA) de yüksek risk tanımını iyi yapmak ve hangi hasta grubunun bu tanımlamaya dâhil olacağını iyi belirlemek gerekmektedir. D'Amico risk sınıflamasına göre, yüksek riskli PKA, lokal ileri evre (T2c-3 N0-X M0), Gleason skoru 8-10

“RP uygun seçilmiş yüksek riskli hastalarda tercih edilebilecek tedavi seçeneklerinden biridir.”

“Yapılan çalışmalarda Gleason skoru 8-10’un RP sonrası PKA’ne bağlı ölümi belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.”

ve tedavi öncesi PSA’nın 20 ng/ml üzerinde olduğu hastalığı ifade etmektedir (1).

PSA testinin yaygınlaşması ile PKA’nin evre ve tümör derecesinde belirgin bir değişim görülmüş ve klinik lokalize kanser saptanma oranı %90’a ulaşmıştır (2). Buna rağmen, hastaların %25-30’u tanı anında yüksek riskli PKA tanısı almaktadır (3). PKA’nin tedavisinde, radikal prostatektomi (RP), radyoterapi, hormonal tedavi ve kemoterapi gibi farklı yöntemler uygulanmaktadır. Ancak yüksek riskli PKA’de hangi yöntemin hangi hasta için daha uygun olduğunu söylemek zordur. Bu derlemede, yüksek riskli PKA’nde cerrahi tedavi ve/veya radyoterapi literatür eşliğinde değerlendirilecektir.

Yüksek riskli prostat kanserinde radikal prostatektomi

Radikal prostatektomi ile görecelik izlem tedavilerinin uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı PIVOT (Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial) çalışmasının sonuçlarına göre RP’nin, PSA değerleri 10 ng/ml’nin üzerindeki hastalarda ($p=0.004$) ve orta-yüksek riskli PKA’lilerde genel mortaliteyi ($p=0.007$) azalttığı gösterilmiştir (4). Bununla birlikte, klinik T3 hastalıkta cerrahi tedavi sonrası pozitif cerrahi sınır oranının yüksek olması, mikroskopik lenf nodu metastazları ve erken dönem uzak organ relapsları nedeniyle RP’nin tek başına yeterli olmayacağı kanısı yaygındır. CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor) veritabanından elde edilen verilere göre yüksek riskli PKA’lı hastaların RP’den

daha çok radyoterapi ve hormonal tedavi kombinasyonu ile tedavi edildiği saptanmıştır (5). Ancak, RP uygun seçilmiş yüksek riskli hastalarda tercih edilebilecek tedavi seçeneklerinden biridir (6).

Boorjian ve arkadaşları tarafından yapılan D’Amico risk sınıflaması validasyon çalışmasında yer alan yüksek riskli PKA nedeniyle RP yapılan 1513 hastanın patolojilerine bakıldığında %60’ının organa sınırlı hastalığa (pT2) sahip olduğu saptanmıştır. Ortalama takip süresi 7.7 yıl olan bu hastaların %25’ine adjuvan hormonal tedavi ve %10’undan azında ise adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. 10 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım oranı %55, lokal rekürrensiz sağkalım oranı %90, sistemik progresyonsuz sağkalım oranı %89 ve genel sağkalım oranı %80 olarak saptanmıştır. Risk grupları sınıflamasının RP sonrası progresyon ve mortaliteyi öngörmede kullanılmasıyla birlikte 1987-1992 yıllarında yüksek riskli PKA nedeniyle RP yapılan hastaların oranı %34 iken, bu oran 1999-2003’te %14’lere gerilemiştir. Aynı zamanda düşük riskli PKA’li hastaların oranı %22’den %55’e çıkmıştır (7).

Her ne kadar PSA’nın yaygın olarak kullanıma girmesi hastaların erken tanı oranlarını arttırsa da yüksek riskli PKA’li hastalar görülmeye devam etmektedir. Yıllar içinde görüntüleme yöntemlerinin (endorektal coil magnetik rezonans görüntüleme (e-MRG), MRG spektroskopisi ve dinamik kontrastlı MRG gibi) ve cerrahi sonrası nihai patolojiyi tahmin etmek için kullanılan Partin tabloları ve nomogramların artan rollerine rağmen klinik olarak T3 PKA’li hastaların %13-27’sinin nihai patolojilerinde prostata sınırlı hastalık saptanabilmektedir (8).

Yüksek Gleason skoru tek başına yüksek riskli PKA için önemli bir parametredir (9,10). Yapılan çalışmalarda Gleason skoru 8-10’un RP sonrası PKA’ne bağlı ölümi belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (11). PSA düzeyleri ile Gleason skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında ise PSA>50 ng/ml olan hastaların yaklaşık %25’inde Gleason skoru 8-10 bulunmuştur (12). Buna ek olarak hastaların yaklaşık yarısında ekstraprostatik yayılım ve %37’sinde pelvik lenf nodu tutulumu saptanmıştır. PSA>50 ng/ml olup genellikle tek tedavi olarak RP uygulanan hastalar oldukça kötü onkolojik sonuçlara sahiptir. Bu hastalara agresif multimodal tedavi protokolü ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği vurgulanmaktadır (13). Mayo Klinik hasta serisine bakıldığında, PSA’sı 50-99 ng/ml olan hastalarda PSA rekürrensiz 10 yıllık sağkalım %40 saptanırken, PSA>100 ng/ml olanlarda bu oran %36 olarak saptanmıştır

(14). Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 120 palpable hastalığı olan (cT2a-cT3a) ve PSA>15 ng/ml olan hastalarda RP ile 5 yıllık PSA rekürrensiz sağkalım %56 iken, 10 yıllık sağkalım %40 saptanmıştır (15).

Yüksek riskli PKA’de mikrometastazlar nedeniyle lenf nodu ve sistemik yayılımın yüksek olabileceği bilinse de mikrometastatik hastalıkta lokal pelvik kontrolün önemli olduğunu düşündüren yayınlar bulunmaktadır. Mayo Klinik hasta serisinde yüksek riskli PKA’da RP’nin lokal kontrolü sağladığı ve lokal rekürrens oranlarının sadece %13 olduğu görülmektedir (12). Buna karşılık primer radyoterapinin (RT) RP ile karşılaştırıldığında daha kötü onkolojik sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (16,17). Zagars ve arkadaşları yaptığı çalışmada yüksek riskli PKA’li hastalarda RT sonuçlarına göre 10 yıllık metastazsız sağkalım %41 ve lokal rekürrensiz sağkalım %64 olarak saptanmıştır (18). Ayrıca klinik önemi iyi tanımlanmamakla birlikte RT sonrası biyopsi çalışmalarında hastaların %14’ü ile %91’i arasında persistan PKA saptanmaktadır (19). D’Amico ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 10 yıllık PKA’ne spesifik mortalitenin cerrahi ile tedavi edilen hastalarda %10, RT ile tedavi edilen hastalarda %25 olduğunu belirtilmektedir (20). Ancak bu çalışmalarda en büyük sınırlamanın serilerde uygulanan RT dozlarının bugünkü standartlara göre düşük olması ve hormon tedavisi ile desteklenmemiş olmasıdır. Bu nedenle etkinliğinin tam olarak belirlenmesi için daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

cT3 ve yüksek riskli PKA’nde yalnız RP veya RT’nin yeterli olmayacağı ve multimodal tedavinin gerekli olduğu belirtilmektedir (13). Ancak, bu hastalarda, RP’nin lokal kontrolü sağlayabileceği, gelecekteki metastazların potansiyel kaynağını ortadan kaldırdığı ve sistemik tedaviye yanıtı arttırabileceği savunulmaktadır (21). Mayo Klinik hasta serisinde, RP uygulanan 842 cT3 PKA’li hastanın 10 yıllık ve 15 yıllık kanser spesifik sağkalımları %90 ve %79 olarak saptanmıştır (22). Ancak, bu hastaların %78’si adjuvan hormonal tedavi veya kurtarma radyoterapisi (KRT) almışlardır. Bu çalışmadaki önemli bulgulardan bir tanesi hastaların %27’sinde radikal prostatektomi spesmeninde organa sınırlı hastalık (pT2 N0 M0) bulunmasıdır. RP sırasında eğer nörovasküler demetler güvenli bir şekilde korunamıyorsa ve/veya preoperatif görüntüleme invazyonu düşündürüyorsa, geniş lokal eksizezyon yapmak pozitif cerrahi sınır olasılığını azaltarak maksimum lokal kontrol sağlamaktadır. Ayrıca, cT3 hastalıkta RP’nin morbiditesinin organa sınırlı hastalıktan farklı olmadığı belirtilmektedir (22).

“Mayo Klinik hasta serisinde yüksek riskli PKA’da RP’nin lokal kontrolü sağladığı ve lokal rekürrens oranlarının sadece %13 olduğu görülmektedir.”

“Sağkalım analizlerine bakıldığında ART’nin daha yüksek 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım ve daha iyi lokal kontrol sağladığı saptanmıştır.”

RP sonrası biyokimyasal rekürrensiz olan hastalarda radyoterapi

Radikal prostatektomide tüm prostat dokusu çıkarıldığı için ameliyat sonrası PSA düzeyinin teorik olarak sıfır olması beklenir. PSA düzeyinin cerrahi sonrası kontrollerde yüksek seyretmesi ya geride benign/malign prostat dokusunun kaldığını ya da rejyonel/sistemik hastalığın varlığını göstermektedir. PSA’nın takiplerde yükselmesi ise biyokimyasal rekürrensiz olarak tanımlanmaktadır. RP sonrası PSA ölçülemez düzeyde iken herhangi bir zamanda üst üste ölçülen iki PSA düzeyinin 0.2 ng/ml ve üzerinde saptanması biyokimyasal rekürrensiz olarak tanımlanmaktadır (23). Ancak, bu tanımlama adjuvan tedaviye başlamak için bir tek başına yeterli değildir. PSA kinetiklerinin rekürrensiz riskini öngörebileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. PSA ikileme zamanı (PSADT) genel sağkalım ve kansere bağlı ölüm riskiyle yakından ilişkili bulunmuştur. Freedland ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PSADT’nin, nihai patolojik grade’in ve rekürrensiz kadar geçen sürenin kansere bağlı ölüm riskini etkileyen faktörler olduğunu saptamışlardır. Buna göre, PSADT’si 3 aydan kısa olan, biyokimyasal nüksü 3 yıldan önce meydana gelen ve Gleason skoru > 8 olan hastalarda ortalama sağkalımın 3 yıl olduğu saptanmıştır. Bunun aksine PSADT’si 15 aydan uzun olan ve rekürrensiz 3 yıldan daha uzun sürede meydana gelen hastalarda sağkalım %100 olarak tespit edilmiştir (11).

Rekkürrensiz klinik olarak değerlendirilmesi için en sık kullanılan tanınan radyolojik tetkikler abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisidir. Ancak yapılan çalışmalar bu iki tetkikin de yeterli olmadığını göstermektedir. Okotie ve arkadaşlarının çalışmasında tetkik öncesi PSA değeri 10 ng/ml’nin altında olan hastalarda kemik sintigrafisi ve BT’nin duyarlılıklarını sırasıyla %11 ve %0 olarak saptamışlardır (24). Dotan ve arkadaşları ise aynı PSA değerlerinde pozitif sintigrafi oranını %4 olarak bulmuşlardır (25). Yapılan çalışmalarda transrektal ultrason ve anastomotik biyopsinin kesin olarak

klinik faydası kanıtlanamamıştır. Özellikle düşük PSA düzeylerinde duyarlılığı oldukça düşüktür (26). Buna karşın MRG’nin PSA <10 ng/ml olan hastalarda lokal rekürrensiz gösterebildiği belirtilmektedir (27). MRG inceleme ile pelvik lenf nodlarının değerlendirilmesi ve kemik metastazlarının görülebilmesinin yanısıra MRG kılavuzluğunda radyasyon doz yükseltme protokollerinin uygulanması ile RT etkinliğinin artırılabilceği belirtilmektedir. Ancak, çalışmalar PSA rekürrensiz görülen her hastaya bu kadar pahalı görüntüleme yöntemlerinin yapılmasına gerek olmadığını vurgulamaktadır. Bunun için PSA kinetiklerinin faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Aylık PSA ivmesi 0.5 ng/ml’nin altında olan hastalarda kemik sintigrafisi ve BT’nin pozitif olma olasılığı düşükken (28), PSADT’si 6 aydan kısa olanlarda ise bu oran oldukça yüksektir (24).

Radikal prostatektomi sonrası RT üç klinik senaryoda verilebilmektedir: 1) PSA düzeyi <0.2 ng/ml olduğu durumlarda yüksek riskli patolojik özellikleri olan hastalara verilen adjuvan radyoterapi (ART) 2) Geç yükselen PSA’da verilen KRT 3) Cerrahi sonrası ısrarlı PSA yüksekliği olanlara uygulanan KRT

Adjuvan radyoterapi (ART)

Prostatektomi spesmeninde yüksek riskli bulguların (R1) saptanması ART endikasyonları olarak belirlenmiştir. Kötü prognozla ilişkili bu patolojik özellikler Gleason skorunun 8-10 olması, pozitif cerrahi sınır varlığı, ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül ve lenf nodu invazyonudur. Literatürde ART’nin etkinliğinin değerlendirildiği üç büyük randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar içerisindeki en büyük hasta grubuna sahip çalışma olan EORTC-22911 çalışmasında pT3 ve pT2R1 evreli 1005 hasta, ART ve ertelenmiş/kurtarma RT’ye randomize edilmişlerdir (29). ART uygulanan hastaların %11’inin randomizasyon öncesi PSA değerleri 0.2’nin altındadır. Ortalama 10.6 yıllık takiplerde ART grubundaki hastaların %39.4’ünde, ertelenmiş veya kurtarma radyoterapisi grubunun ise %61.8’inde biyokimyasal veya klinik progresyon gözlenmiştir ($p < 0.0001$). Geç yan etkiler kümülatif olarak ART grubunda daha fazla gözlenmiştir. Sağkalım analizlerine bakıldığında ART’nin daha yüksek 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım ve daha iyi lokal kontrol sağladığı saptanmıştır. Ancak, ART’nin etkinliği 70 yaşının altındaki ve cerrahi sınır pozitif olan hasta gruplarında belirgindir (29).

Thompson ve arkadaşlarının 431 pT3N0M0 hastayı ART ve izlem gruplarına randomize ettikleri çalışmalarında (SWOG-S8794) metastazsız sağkalımın ART grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olduğu saptanmıştır (ART grubunda %43.4 ve izlem grubunda %54, $p=0.016$) (30). İzlem grubundaki hastaların %33.3’ü KRT almıştır. Genel sağkalım oranları ART grubunda %41.1 ve izlem grubunda %52.1 ($p=0.023$) olarak saptanmıştır. Bu verilere dayanarak, 12.6 yıllık takiplerde 1 hastadaki metastatik hastalığı önleyebilmek için 12.2 hastaya ART uygulamak gerekmektedir. Bu oran, bir hastanın ölümünü önleyebilmek için 9.1 hasta olarak bulunmuştur. Sonuç olarak ART’nin pT3 hastalarda metastaz riskini azalttığı ve metastazsız sağkalımı uzattığı belirtilmektedir (30). Wiegel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, RP sonrası ölçülemez PSA değeri olan 268 pT3N0 hastanın (114 ART uygulanan ve 154 izlem hastası) 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalımları, ART grubunda %72 ve izlem grubunda %54 olarak saptanmıştır ($p=0.0015$). Gleason skoru 6-7, RP öncesi PSA >10 ng/ml, T3a/b tümör evresi ve cerrahi sınırı pozitif olan hastaların ART uygulandığında daha iyi biyokimyasal progresyonsuz sağkalıma sahip oldukları belirlenmiştir (31).

Yukarıda bahsedilen üç randomize çalışmanın hepsinde radyasyon dozu 66 Gy’in altındadır. Bununla birlikte PKA primer RT doz ayarlama çalışmalarında olduğu gibi ART ve KRT’de de doz artırılarak düşük lokal toksisite ile birlikte daha iyi biyokimyasal yanıt elde edilebilmektedir (32,33). Daha iyi görüntüleme yöntemleri kullanıldığında konvansiyonel yöntemlere göre daha yüksek doz kullanımı mümkün olabilmektedir. 60 Gy dozla verilen ART sonrası hastaların %9’unda lokal rekürrensiz görülmesi doz ve hedef doku hacminin artırılmasının gerektiğini düşündürmektedir (34).

Prostatik fossa’ya ART veya KRT verilirken kullanılan hedef doku hacmi tarifinin radyoterapistler arasında %65 oranında değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (35,36). Bununla birlikte, doz planlaması sırasında lokal toksisite göz önünde bulundurulmalıdır. EORTC-22911 çalışmasında hastaların %3.1’i en sık diyare olmak üzere lokal semptomlar nedeniyle ART’yi bırakmıştır. Prostatik fossa’ya ART veya KRT uygulandığında grade 3 ve 4 toksisite nadir olmasına rağmen EORTC-22911 çalışması ve SWOG-S8794 çalışmalarında adjuvan kolda özellikle üretral darlık (rölatif risk 9) ve inkontinans (rölatif risk 2.3) riskinin en az iki kat arttığı belirlenmiştir (29,30).

“Yüksek riskli PKA'nin tanımı doğru bir şekilde ortaya konulduğunda tek başına cerrahi ya da radyoterapinin uygun bir tedavi şekli olmadığı görülmektedir.”

Kurtarma radyoterapisi (KRT)

RP sonrası biyokimyasal rekürrensi olan hastalarda RT kullanımıyla ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, optimal tedavi sonuçlarını elde etmek için izlem, RT ve hormonal tedavi (HT) ihtiyacını belirlemeye yardımcı bir çok parametre öne sürülmüştür. Bunların içerisinde RT öncesi PSA değeri en önemli parametre olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, Cotter ve arkadaşlarının RP uygulanan 4036 hastanın verilerini analiz ettiği çalışmalarında ortalama 11.3 yıl takipte KRT'nin PSADT <6 ay veya >6 ay olan tüm hastalar gruplarında genel mortaliteyi belirgin derece azalttığı gösterilmiştir (37). Siegmann ve arkadaşlarının RP sonrası biyokimyasal rekürrensi olan hastalarda en iyi tedavinin zamanlamasının belirlenmesine yönelik çalışmalarında ortalama 30 aylık takipte HT verilmeden KRT uygulanan 301 hastanın biyokimyasal yanıtları değerlendirilmiştir (38). Çok değişkenli analizde KRT sonrası ölçülemeyen PSA değerleri elde etmeyi etkileyen faktörlerin KRT öncesi PSA değeri ve seminal vezikül tutulumu olduğu saptanmıştır. KRT öncesi PSA değeri 0.28 ng/ml'in altında olan hastaların daha yüksek PSA değerleri olanlara göre daha iyi rekürrensiz sağkalmaya sahip oldukları belirlenmiştir. Ohri ve ark.'nın erken KRT'nin etkisini değerlendirdikleri sistematik derlemelerinde, biyokimyasal rekürrensiz sağkalmının RT dozunun

her 1 Gy artışıyla %2.5 arttığını ve KRT öncesi PSA'nın her 1 ng/ml artışıyla %18.3 oranında azaldığını saptamışlardır ($p<0.001$) (39).

Amerikan Radyasyon Onkolojisi Birliği (ASTRO) konsensüs paneli RP sonrası PSA değeri <1.5 ng/ml olan hastalara en az 64 Gy radyasyon dozu verilmesini önermektedirler (40). Stephenson ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmalarında RP sonrası PSA progresyonu olan 1603 hastanın KRT sonuçlarını öngören prognostik modelleri değerlendirmişlerdir (41). RT sırasındaki PSA değeri ile tedavi sonuçları arasında önemli ilişki saptamışlardır. Bu çalışmanın verilerine göre, PSA<0.5 ng/ml olan hastalarda 6 yıllık biyokimyasal hastalısız sağkalım %48, PSA düzeyi 0.51-1.00 ng/ml olanlarda %40, PSA düzeyi 1.01-1.50 ng/ml olanlarda %28 ve PSA>1.50 ng/ml olanlarda %18 olarak saptanmıştır.

SWOG-S8794 ve EORTC-22911 çalışmalarının izlem gruplarında KRT için geçen süre sırasıyla ortalama 2.0 ve 2.2 yıldır. SWOG-S8974 çalışmasında KRT'ye yönlendirilenlerin %23'ünü PSA >1.5 ng/ml hastalar oluşturmaktadır (29,30). SWOG-S8974 çalışmasının bir alt analizinde Swanson ve arkadaşları RP sonrası tüm PSA düzeylerinde (<0.2, 0.2-1.0, >1.0 ng/mL) KRT uygulanan hastalardaki metastazsız sağkalımı daha iyi olarak bulmuşlardır. Bununla birlikte RP öncesi serum PSA değerleri azaldıkça tedavi etkinliği daha belirgin hale gelmektedir (34). Bu verilere göre ART'ye göre daha az etkili olmasına rağmen KRT metastazsız sağkalımı arttırabilmektedir. pT3-4N0 PKA'li hastalara uygulanan ART ve KRT'nin karşılaştırıldığı Trabulsi ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım ART grubunda %73 ve KRT grubunda %50 (risk oranı =2.3, log rank $p=0.0007$) olarak saptanmıştır (42). Biyokimyasal rekürrensiz sağkalmının azalmasını belirleyen

bağımsız risk faktörleri KRT ve Gleason skoru ≥ 8 olarak belirlenmiştir. Ancak, çok değişkenli Cox regresyon analizinde klinik ve patolojik faktörler düzeltildikten sonra sadece Gleason skoru ≥ 8 olması metastazsız sağkalımı öngören bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur. Trock ve arkadaşlarının RP sonrası PSADT'si 6 aydan kısa olan ve ilk 2 yıl içinde prostatik fossaya KRT alan hastaların ortalama 9 yıl takiplerinde kanser spesifik mortalitenin azaldığı saptanmıştır (43). Bu veriler, lokal hastalık kontrolünün sistemik hastalık progresyon riski olanlarda kanser spesifik sağkalımı uzatabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, yavaş ilerleyen hastalığı olan hastalar sistemik progresyon riski altında olsalar da PKA'nden ölüm riski az olduğundan KRT'den fayda görmeyebilirler. Ancak, bu soruya cevap vermek için daha uzun süreli takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Yüksek riskli PKA'nin tanımı doğru bir şekilde ortaya konulduğunda tek başına cerrahi ya da radyoterapinin onkolojik açıdan yeterli bir tedavi şekli olmadığı görülmektedir. Lokalize PKA olan hastalardan hastalığa bağlı mortalite açısından yüksek riskli olan alt grubun multimodal yaklaşımlardan tedavi şekli ne olursa olsun fayda gördükleri görülmüştür. Bu hasta grubunun, gelecekte, küratif lokal tedavilere ek olarak efektif adjuvan sistemik tedavilerle kombine edilen yeni algoritmilerden daha çok fayda görmesi beklenmektedir.

Teşekkürler

Bu derlemenin yazılması sırasında yazarlar eşit derecede katkı sağlamışlardır. Yazarların çıkar çatışması ve herhangi bir sponsorluk yada firma ile ilişkileri bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, 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.
2. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology. 2007;69(6):1095-101.
3. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, et al. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. J Natl Cancer Inst. 2009;101(18):1280-3.
4. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med. 2012;367(3):203-13.
5. Meng MV, Elkin EP, Latini DM, Duchane J, Carroll PR. 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.
6. Myers RP. Radical prostatectomy: making it a better operation in the new millennium. Int J Urol. 2001;8(7):S9-14.
7. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. J Urol. 2008;179(4):1354-60; discussion 60-1.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2011;59(4):572-83.
9. Kane CJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Freedland SJ, et al. Changing nature of high risk patients undergoing radical prostatectomy. J Urol. 2007;177(1):113-7.

10. Lau WK, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Radical prostatectomy for pathological Gleason 8 or greater prostate cancer: influence of concomitant pathological variables. *J Urol*. 2002;167(1):117-22.
11. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005;294(4):433-9.
12. Inman BA, Davies JD, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Kwon ED, Blute ML, et al. Long-term outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level > or =50 ng/mL. *Cancer*. 2008;113(7):1544-51.
13. Yossepowitch O, Eastham JA. Role of radical prostatectomy in the treatment of high-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2008;9(3):203-10.
14. Boorjian SA, Karnes RJ, Crispen PL, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Sebo TJ, et al. The impact of discordance between biopsy and pathological Gleason scores on survival after radical prostatectomy. *J Urol*. 2009;181(1):95-104; discussion
15. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28(3):555-65.
16. Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Ito H, Okada K, Hachiya T, et al. Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology*. 1999;54(2):313-8.
17. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet*. 1997;349(9056):906-10.
18. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer*. 1991;68(11):2370-7.
19. Crook JM, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology*. 1995;45(4):624-31; discussion 31-2.
20. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2163-72.
21. Canby-Hagino ED, Swanson GP, Crawford ED, Basler JW, Hernandez J, Thompson IM. Local and systemic therapy for patients with metastatic prostate cancer: should the primary tumor be treated? *Curr Urol Rep*. 2005;6(3):183-9.
22. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int*. 2005;95(6):751-6.
23. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol*. 2007;177(2):540-5.
24. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, Liao Y, Dorey F, De KJ, et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 1):2260-4.
25. Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Rabbani F, Eastham JA, Fearn P, Scher HI, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1962-8.
26. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC, Jr., Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology*. 1996;47(2):225-31.
27. Miralbell R, Veas H, Lozano J, Khan H, Molla M, Hidalgo A, et al. Endorectal MRI assessment of local relapse after surgery for prostate cancer: A model to define treatment field guidelines for adjuvant radiotherapy in patients at high risk for local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(2):356-61.
28. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003;61(3):607-11.
29. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, 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.
30. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-62.
31. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storckel S, 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.
32. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(1):23-7.
33. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):346-50.
34. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2225-9.
35. Mitchell DM, Perry L, Smith S, Elliott T, Wylie JP, Cowan RA, et al. Assessing the effect of a contouring protocol on postprostatectomy radiotherapy clinical target volumes and interphysician variation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(4):990-3.
36. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, Bosset M, Miralbell R, Maingon P, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*. 2007;84(2):121-7.
37. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, Lee WR, Koontz BF, Anscher MS, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer*. 2011;117(17):3925-32.
38. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Brachert M, Lohm G, Miller K, et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? *Radiother Oncol*. 2012;103(2):239-43.
39. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ, Showalter TN. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer*. 2012;48(6):837-44.
40. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1035-41.
41. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2035-41.
42. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6):1298-302.
43. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008;299(23):2760-9.