

Lokalize prostat kanseri küratif tedavi seçenekleri sonrası yükselen PSA'ya algoritmik yaklaşım

Algorithmic approach to rising PSA after curative prostate cancer treatment

Dr. Levent Mert Günay¹, Dr. Şevket Tolga Tombul², Dr. Bülent Akdoğan³

¹Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kıbrıs

²Hakkari Devlet Hastanesi, Üroloji Ünitesi, Hakkari

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu derlemede prostat kanserinin küratif tedavisi sonrası yükselen PSA'ya güncel yaklaşım konusu ele alınmıştır. Bilim adamlarının PSA öncesi dönemin verileriyle PSA sonrası döneme ışık tutmak zorunda kaldıkları 90'lı yılların ardından, son 20 yılda oluşan bilgi birikimi sayesinde tedavi kriterleri de yerine oturmaya başlamıştır.

Bulgular: Tedavi sonrası belli kriterlerin üzerindeki PSA yükselmeleri "biyokimyasal rekürrens" (BR) olarak tanımlanır ve genellikle ikincil tedavi uygulamalarına neden olur. Radikal prostatektomi sonrası 0,2 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinin 2 tetkikte ölçülmesi BR tanısını koydurur. Radyoterapi sonrası nadir değerin 2 ng/ml üzerindeki değerler BR olarak tanımlanır. Lokal ve sistemik rekürrenslerin ayırımında PSA ikileme zamanı (PSADT), Gleason skoru ve evre en sık kullanılan prognostik faktörlerdir. Görüntüleme tekniklerinin duyarlılığı düşük PSA değerlerinde yetersiz kalabilir. Lokal kurtarma veya sistemik tedavi kararı vermede nükse kadar geçen zaman önemli bir faktördür.

Sonuç: PSA'nın, prostat kanseri küratif tedavisi sonrası izlemdeki rolü, prostat kanseri tanısındaki rolünden çok daha önemlidir. BR tanısından sonraki tedavilerin hastaların genel sağkalımına etkisi henüz gösterilememiştir. Rekürrensin gerçekleşme ve tanınma zamanlarının lokal veya sistemik hastalığa işaret etmesi tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde en önemli noktalardır.

Anahtar kelimeler: prostat spesifik antijen, prostat kanseri, rekürrens.

İletişim (✉): blntakdogan@yahoo.com

Radikal prostatektomi ve radyoterapi, gelişen cerrahi teknik ve modern radyoterapi uygulamaları sayesinde, lokalize prostat kanserinin küratif tedavisinde ön plandaki tedavi seçenekleri olmuşlardır. Ancak halen önemli bir oranda hastada küratif tedaviler sonrası lokal ve sistemik rekürrenslere görülmektedir. Bu rekürrenslerin tanısında PSA ölçümleri önemli rol oynamaktadır. Bu makalede küratif prostat kanseri tedavileri sonrası biyokimyasal rekürrenslere (BR) tanı ve tedavisine yönelik güncel yaklaşımlar derlenmiştir.

ABSTRACT

Aim: To review the current approach in prostate cancer patients with increasing PSA after the application of curative treatments.

Results: PSA elevations above certain criteria indicate "biochemical relapse" (BR) and leads salvage treatments. Recurrence is defined as two consecutive elevations over 0,2 ng/ml following radical prostatectomy and elevations of 2 ng/ml over PSA nadir following external beam radiotherapy (EBRT). PSA doubling time (PSADT), Gleason score and disease stage are the frequently used prognostic parameters for differential diagnosis of systemic or local recurrences. Imaging modalities lack sensitivity in lower PSA values. The time to recurrence is an important factor for decision of local salvage and systemic therapies.

Conclusion: Role of PSA in follow up of patients treated with curative intend is more important than it is in prostate cancer screening. None of the salvage modalities were shown to have significant positive effects on overall survival, yet. The time to recurrence is a critical point for differentiation of local or systemic recurrences.

Key words: prostate specific antigen, prostate cancer, recurrence.

Radikal prostatektomi sonrası PSA yükselmesi

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre prostat kanseri tanısı konulan erkeklerin yaklaşık %40'ına radikal prostatektomi uygulanmaktadır (1). Bu hastaların %15 ila %46'sında ise ameliyat sonrası ilk 15 yıl içinde PSA yüksekliği görülmektedir. Kabaca radikal prostatektomi yapılan hastaların %35'i biyokimyasal rekürrens yaşayacaktır. Prostat kanserinin sıklığı ve radikal prostatektominin gün geçtikçe daha fazla merkezde uygulanır olması nedeniyle, ülkemizde de

“Serum PSA ölçümü prostat kanseri tedavisi sonrası rekürrenslerin belirlenmesinde altın standard tetkiktir.”

cerrahi sonrası yükselen PSA önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Biyokimyasal rekürrensin değerlendirilmesinde total PSA ölçümü halen altın standard yöntemdir. PSA yarı ömrü 3,15 gündür. Bu durumda başarılı cerrahi tedavi sonrası 3-4 hafta içinde PSA'nın tespit edilemeyen seviyelere inmesi gerekir. “Bu “tespit edilemeyen seviye” nedir?” sorusu ise birçok üroloğun aklını karıştıran bir konudur. Zira ultrasensitif olarak PSA'nın 0.001 – 0.01 aralığındaki değerleri de ölçülebilmektedir. Ancak bu aralıktaki değerlerin ölçümünün rutin takipte kullanılmasının klinik önemi ile ilgili veri halen yoktur. Bu ölçümler prostat dışındaki malign olmayan kaynaklardan salgılanan benzer protein konsantrasyonlarını da ölçerek yanlış-pozitif sonuçlara neden olabilirler. Yıllarca biyokimyasal rekürrensi gösteren uygun PSA değerleri üzerinde tartışılmıştır. 2004 yılındaki bir konsensüs kararına göre klinik çalışmalarda cerrahi sonrası yükselen PSA için kullanılacak seviye 0.4 ng/ml olarak belirlenmiştir (2). Tek bir PSA değeri de her zaman güvenilir olmayabilir. Ameliyat sonrası 3 yıl içinde PSA'nın 0,4 ng/ml üzerine çıkması lokal veya sistemik rekürrensi gösteriyor olabilir. Stephenson ve arkadaşları ameliyat ettikleri 3125 hastanın verileri üzerinde BR tanımında kullanılan çeşitli önermeleri test ettiklerinde, “0,4 ng/ml ve takipte ikinci bir yükselme olan bir PSA değerini” metastatik progresyon riskini en iyi tanımlayan BR olarak ifade etmişlerdir (3). Avrupa Üroloji Birliği (EAU) 2011 kılavuzlarında bu tanım “0,2 ng/ml ve takip eden iki PSA yükselmesi”, “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) 2011 kılavuzlarında ise “ölçülebilir PSA seviyesi ve 2 veya daha fazla ölçümde yükselme” olarak yapılmaktadır (4).

“Radikal prostatektomi sonrası PSA rekürrensi tanımı, radyoterapi sonrası rekürrens tanımından farklıdır.”

Ameliyat sonrası PSA takip aralıklarıyla ilgili de standard bir uygulama yoktur. Genellikle klinik veya laboratuvar rekürrens şüphesi yoksa ilk yıl 3 ayda bir, 2. ve 5. yıllar arası 6 ayda bir, sonrasında da 12 ayda bir PSA takibi yapılmaktadır. Bazı yazarlar 7 yıldan sonra rekürrens oranlarının çok düştüğünü belirtirler de 10 yıl sonrasında da bildirilmiş rekürrens olguları mevcuttur (5).

Ameliyat sonrası biyokimyasal rekürrens riski taşıyan hastaların belirlenebilmesi için çeşitli enstrümanlar geliştirilmeye çalışılmıştır. 1995-2005 yılları arasında yayınlanan 16 modelin 11'inin validasyonu yapılmıştır (6). Bu modellerde relaps öngörüsünde öne çıkan ortak değişkenler preoperatif PSA, Gleason skoru, cerrahi sınırların durumu, seminal vezikül ve lenf nodu tutulumlarıdır. Risk altında olduğu düşünülen hastalarda valide nomogramların kullanılması birçok merkez tarafından önerilmektedir.

Cerrahi sonrası rekürrenste metastaz ve kansere bağımlı ölüme kadar geçen süreler değişkenlik göstermekle birlikte genelde uzundur. Pound ve arkadaşları 15 yıl takip ettikleri 304 hastanın ortanca 8 yılda %34'ünde metastaz geliştiğini, metastaz sonrası kansere bağlı ölüme kadar geçen sürenin ortanca 5 yıl olduğunu bildirmişlerdir (7). Klinik uygulamada önemli olan biyokimyasal rekürrens sonrası hızla ilerleyecek kanserleri önceden tespit edebilmektir. Bu durumda PSA devinim ölçüm ve hesaplamaları yardımcı olabilmektedir. Biyokimyasal rekürrense kadar geçen süre, PSA velositesi (PSAV), PSA ikileme zamanı (PSADT) bu amaçla kullanılan yol göstericilerdir. Ameliyatı takiben 1-3 yıl içinde rekürrens görülen hastaların daha erken öldükleri bilinmektedir. Cerrahi sonrası ilk yıl PSA \geq 0,75 ng/ml/yıl olarak hesaplanan hastalarda erken metastatik hastalık ihtimali artmaktadır (6). PSADT hesaplamaları diğer iki parametreye göre biraz daha avantajlı ve doğru öngörüler yapmaktadır. Metastaz ve ölüm için düşük, orta ve yüksek risk grupları PSADT kestirim değerleri sırasıyla 12, 6 ve 3 ay olarak belirlenmiştir.

Rekürrenslerin değerlendirilmesinde ve tedavi planlanmasında parmakla rektal değerlendirme tek başına kullanılamaz. Ameliyat sonrası prostat lojunun yapısı değerlendirmeyi zorlaştıran değişikliklere uğramış olabilir. Tansrektal ultrasonografi ile lojun değerlendirilmesi ve vezikoureteral anastomoz hattından biyopsi alınması konusunda da haklı çekinceler mevcuttur. Ultrasonografi lokal rekürrensin değerlendirilmesinde iyi bir araç değildir. Lokal hastalığa uzak metastazlar da eşlik ediyor olabilir. Ayrıca biyopsi

sonrası kurtarıcı radyoterapi uygulanan hastalarda ulaşılan sonuçlar, biyopsinin pozitif veya negatif olmasına göre değişiklik göstermemektedir. PSA değeri <10 ng/ml olan asemptomatik hastalarda bilgisayarlı tomografinin değeri, sadece PSADT'si 6 aydan kısa olan hastalarda gösterilmiştir. Kemik taraması PSA değeri >10 ng/ml ve/veya PSADT <6 ay olan hastalarda önerilebilir (6). Kemik sintigrafisinde şüpheli metastaz varsa ayırıcı tanıda MR görüntüleme yararlanabilir. Prostata özgü hücre zarı antijenlerinin (PSMA) ekspresyonu farklılaşması kötü, metastatik ve hormon dirençli kanserlerde artmıştır. Monoklonal radio-işaretli antikor olan kapromab pendetid (ProstaScint®) ile metastatik prostat kanseri %62-75 duyarlılık ile saptanabilmektedir (6). Ameliyat sonrası PSA <0,5 ng/ml olan hastalarda lokal ve sistemik rekürrenslerin saptanmasındaki gücüne yönelik delillerin ileriye yönelik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Pozitron emisyon tomografisi de henüz biyokimyasal rekürrenslerde çok sınırlı rolü olan bir tetkiktir. Yeni radyoaktif işaretleyiciler üzerinde çalışılmaktadır.

RP sonrası lokal nüksü %80 öngören faktörler; RP'den 3 yıl veya daha sonra PSA artışı, PSA DT >11 ay, Gleason skoru <7 ve pT3aN0, pTxN1 ve daha düşük evre hastalıktır.

Küratif amaçlı radyoterapi sonrası PSA yükselmesi

Lokalize prostat kanserinin küratif tedavisinde, gelişmiş radyoterapi seçenekleri (ultrason eşliğinde brakiterapi, 3 boyutlu konformal teknikler ve yoğunluğu ayarlanmış radyoterapi) ile daha az yan etkiyle daha yüksek radyasyon dozları uygulanabildiği halde, 5 yıl içinde hastaların 1/3'ünde rekürrensler görülür (8). Geçmişte lokalize prostat kanserinde radyoterapi sonrası rekürrensi belirlemede hemen her çalışma kendi kriterlerini kendisi belirliyor ve karşılaştırılması ve yorumlanması güç durumlar ortaya çıkıyordu. ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) tarafından bu karışmanın sonlandırılması amaçlanarak yayınlarda kullanılacak şu ölçütler getirilmiştir:

- Minimum takip süresi 24 ay olmalıdır.
- PSA değerleri ilk iki yıl 3 ila 4 aylık, sonrasında 6 aylık aralıklarla takip edilmelidir.
- Biyokimyasal rekürrens radyoterapi sonrası 6 ay aralıkla 3 ardışık PSA yükselmesidir. Rekürrensin başlama tarihi de RT sonrası ulaşılan PSA nadir tarihi ile ilk yükselen PSA tarihinin tam ortası olarak hesaplanır (*back-dating*).

“Lokal ve sistemik rekürrensin ayırımı, uygulanacak tedaviyi belirler.”

- Bir veya iki PSA yükselmesi olup da üç yükselmesi olmayan hastalar çalışmada ayrıca belirtilmelidir.

ASTRO ölçütleri takip edildiğinde takip süresinin önemi ortaya çıkmıştır. Kısa dönem takipler tedavi başarısızlığını göstermede yeterli olmamaktadır. Altı yıldan kısa takiplerde bunun daha belirgin olduğu görülmüştür (9). Ayrıca “back-dating” radyoterapi başarısızlığının gelecekteki kanser ilişkili olaylara etkisini azaltmakta, yanlış yorumlamalara yol açmaktadır. Thames ve arkadaşları bu zorluğu aşmanın yolu olarak nadir PSA değerinden 2 ng/ml fazla yükselme olması halinin radyoterapi başarısızlığı olarak kabul edilmesini önermişlerdir (10). ASTRO ölçütleri kararsız PSA hareketleri olarak görülen “benign PSA sıçramaları” konusunda da doğru yolu göstermekte zayıf kalmaktadır. Bu sıçramalar nadiren 0,6 ng/ml üzerinde olduğundan Thames’in önerisi bu hususta da işe yaramaktadır.

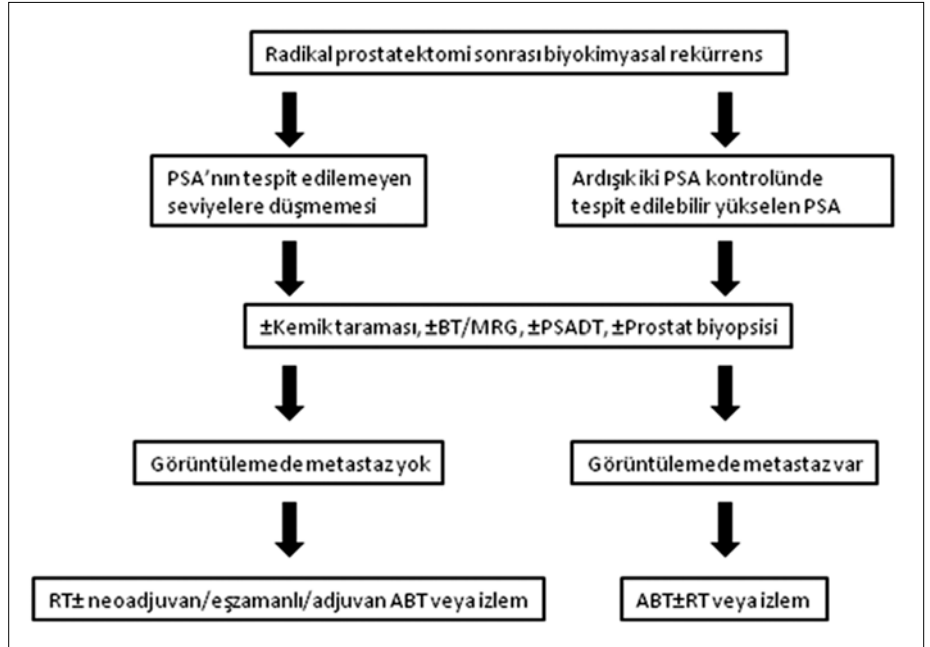
Tüm bu veriler ve öneriler ışığında 2006 yılında Phoenix’te RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) ve ASTRO’nun ortak yayınladıkları konsensüs kararına göre ölçütler şu şekilde belirlenmiştir (11):

- EBRT sonrası (hormon tedavisi olsun veya olmasın) biyokimyasal rekürrensin standard tanımı, PSA’nın nadir değerinden ≥ 2 ng/ml daha yüksek ölçülmesidir.
- Rekürrens tarihi ölçümün yapıldığı gün olarak belirlenmelidir.
- Kısa takip süresi ile ilgili sorun yaşamamak için daha önce belirtilen yeterli takip süresi kurallarına uyulmalıdır.

Küratif amaçlı HIFU ve kriyoterapi sonrası PSA yükselmesi

HIFU ve kriyoterapi gibi alternatif tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar ve oluşturulan veri bankası henüz biyokimyasal rekürrens için kestirim değeri tespit etmeye yetecek

“Rekürrenslerde sağkalım avantajı sağlayan tedavi yöntemi henüz yoktur.”



Şekil 1. Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrense yaklaşım (BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PSADT: PSA ikileme zamanı, RT: Radyoterapi, ABT: Androjen baskılayıcı tedavi).

düzye değildir. Genellikle kullanılan değerler 1 ng/ml civarındadır. Tanı biyopsi ile konulur. Progresyon ve sağkalım analizlerinde kullanılabilecek sonuçlara da henüz ulaşamamıştır (4).

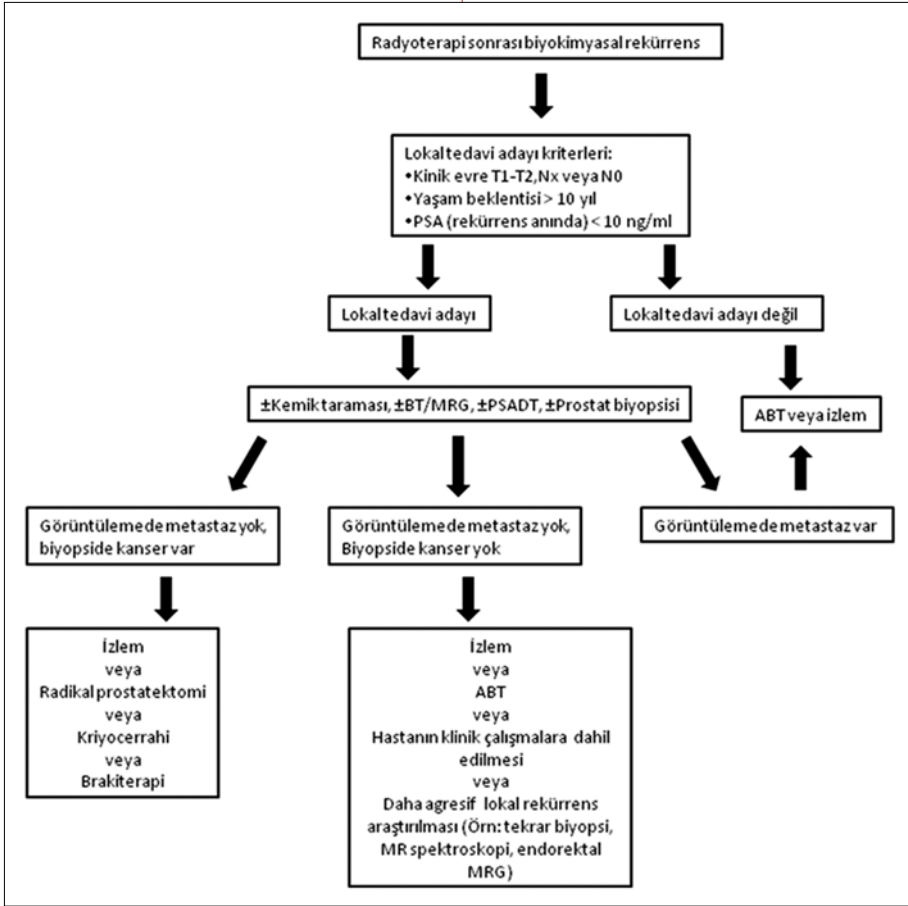
Biyokimyasal rekürrenste tedavi

Biyokimyasal rekürrenslerin tedavisiyle PSA değeri tespit edilemez seviyelere düşürülebilse de, tedavi seçeneklerinin hiçbirisi kansere özgü sağkalımın arttığına dair yeterli delil yoktur. Tedavi edilmeyen hastalarda metastaz gelişiminin 8 yıl gibi bir süre alıyor olması nedeniyle; özellikle yaşlı, ek hastalıkları olan, hastalığın yavaş ilerlemesi öngörülen (Gleason skoru ≤ 7 , PSA rekürrensi cerrahiden 2 yıl sonra gerçekleşen, 10 aydan uzun PSADT) hastalarda “ümitle bekleme tedavisi” bir seçenektir (4). Bu tedavide takip protokolü netleşmiş değildir. PSADT’nin 3 veya 12 ayın altında olması veya klinik semptomların başlaması daha aktif tedavilere geçmek için kullanılabilecek kıstaslardır.

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal rekürrenste prostat lojuna radyoterapi, tam androjen baskılayıcı tedavi, aralıklı androjen baskılaması, antiandrojenlerle birlikte 5-alfa-redüktaz inhibitörü tedavisi ve erken kemo-hormonal yaklaşım gibi tedavi seçenekleri mevcuttur (4). Küratif radyoterapi sonrası biyokimyasal rekürrenslerde de bu sayılanlara ek olarak kurtarıcı prostatektomi, kriyoterapi ve brakiterapi iyi seçilmiş hastalarda önerilebilir (4).

Cerrahi sonrası PSA artışı lokal rekürrens düşündürüyorsa prostat lojuna küratif amaçlı kurtarma radyoterapisi (kRT) uygulanabilir. Tedavinin başlangıcındaki PSA değeri radyoterapi başarısını öngören en önemli değişkendir. Tedaviye PSA < 1,5 ng/ml’ye 64-65 Gy dozda başlanması önerilir. Radyoterapiyle her ne kadar hastaların %60-90’ında PSA tespit edilemez seviyelere düşse de 5 yıllık PSA rekürrenssiz sağkalım %10-45’i geçmez (12). SWOG’un 2009 yılında yayınlanan çalışmasında T3N0M0 hastalarda radikal prostatektomi sonrasında verilen adjuvan radyoterapi (aRT) ile biyokimyasal relapsız ve metastassız sağkalımın uzadığı görüldüğü gibi 1,7 yıllık sağkalım avantajı da gösterilmiştir (13). Ancak hastaların aRT ve izlem kollarına rastgellendiği bu çalışmadaki veriler aRT’nin kRT’ye üstünlüğünü göstermekte yeterli bulunmamıştır (14). Zira izlem grubunda biyokimyasal relaps nedeniyle kRT alanlarda %11,4, aRT kolunda ise %8 oranında metastaz görülmüş ve belirgin fark izlenmemiştir. Bu konuda daha doğru ikna edici kanıtlar için MRC (Medical Research Council)’nin önümüzdeki yıllarda tamamlanacak RADICALS (*Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery*) çalışmasının sonuçlarının beklenmesi daha uygun olacaktır.

Kurtarıcı radyoterapi ile birlikte adjuvan hormon tedavisinin bu grup hastalardaki faydasını araştıran önemli bir çalışma halen devam etmektedir. RTOG 96-01 kodlu çok merkezli faz 3 çalışmasında 1998-2003 yılları arasında 771 pT2-3N0M0 hasta kRT+ bikalutamid monoterapisi (150 mg/gün 2 yıl süreyle)



Şekil 2: Radyoterapi sonrası biyokimyasal rekürrense yaklaşım (BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PSADT: PSA ikileme zamanı, ABT: Androjen baskılayıcı tedavi).

ve kRT+plasebo kollarına randomize edilmiştir. Çalışmanın 7 yıllık izlemde ilk sonuçları Aralık 2010 Ürolojik Onkoloji Cemiyeti'nin (SUO) yıllık toplantısında sunulmuştur. Bu erken verilerde bicalutamid tedavisi alan hastaların %7,4'ünde uzak metastaz görülürken, plasebo kolunda bu oran %12,6 bulunmuştur (15). Biyokimyasal relaps görülmeme oranları adjuvan antiandrojen kolundakilerde %57, plasebo kolundakilerde %40'dır. Tedavinin sağkalım üzerine etkileri ise ileriki yıllarda yayınlanacaktır.

Radyoterapi sonrası rekürrenslere kurtarıcı radikal prostatektomi (kRP) özellikle son

yıllarda düşen komplikasyon oranlarıyla dikkat çekmektedir. Rekürren kanserin organa sınırlı olması, cerrahi sınırların salim olması, seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu olmaması iyi prognostik faktörlerdir. Bu grup hastalarda kRP sonrası hastalısız sağkalım %70-80'ken, lokal ileri evre hastalarda %40-60'a düşmektedir (4). EAU kılavuzlarına göre 10 yıllık yaşam beklentisi olan, organa sınırlı <T2 kanseri olan, cerrahi öncesi PSA < 10 ng/ml olan hastalar kRP için uygundur (4).

Küratif radyoterapi sonrası kurtarıcı kriyocerrahi tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Cerrahi morbiditesini azaltma amaçlı bu

yaklaşımında cerrahi için iyi prognostik kriterlere sahip hasta grubunda dahi PSA cevabı hastaların ancak %50'sinde görülmüş ve kRP'nin başarısının altında kalmıştır (16).

Biyokimyasal rekürrenste sistemik hastalıktan şüpheleniliyorsa androjen baskılanması tedavisi uygulanabilir. Bu tedaviye başlama zamanı konusunda konsensüs sağlanmamıştır. Metastatik kanserin belirtileri ortaya çıkmadan verilen tedaviye "erken", semptomatik duruma geldikten sonra verilen tedaviye de "geç" androjen blokajı denir. Androjen baskılayıcı tedavi ile PSA düşecektir. Retrospektif çalışmalarda saldırgan hastalıklılarda erken tedavinin biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım ve metastaz başlangıcına kadar geçen süreyi uzattığı görülmüşse de kansere özgü sağkalımda bir fark gösterilememiştir.

2011 NCCN kılavuzlarına göre definitif tedavi sonrası yükselen PSA'ya algoritmik yaklaşım

Prostat kanseri tedavisi için hazırlanan en güncel algoritmalarından biri olan "NCCN guidelines Version 3.2011" de radikal prostatektomi ve radyoterapi sonrası biyokimyasal rekürrense yaklaşım Şekil 1 ve 2'deki gibi özetlenerek çevirilmiştir.

Sonuç

Biyokimyasal rekürrens tanısı PSA ile konur. Radikal prostatektomi sonrası düzenli takiplerde ard arda iki PSA ölçümünün >0,2 ng/ml olması ve radyoterapi sonrası ölçümlerde nadir PSA değerinin 2 ng/ml üzerinde değerler görülmesi rekürrensi gösterir. Lokal ve sistemik rekürrens ayırımında PSA devinimi parametreleri ve tümör özellikleri karar vermeye yardımcı olur. Lokal rekürrenslerde kurtarıcı tedavilerin rolü artmakla birlikte henüz önemli sağkalım avantajı gösterilememiştir.

Kaynaklar

- Burkhardt JH, Litwin MS, Rose CM, et al: Comparing the costs of radiation therapy and radical prostatectomy for the initial treatment of early-stage prostate cancer. J Clin Oncol 20:2869-75, 2002
- Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, et al: Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. J Clin Oncol 22:537-56, 2004
- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al: Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 24:3973-8, 2006
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 59:572-83, 2011
- Ward JF, Blute ML, Slezak J, et al: The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. J Urol 170:1872-6, 2003
- Parsons JK, Partin AW: Clinical management of rising prostate-specific antigen after radical retropubic prostatectomy, in Kirby RS, Partin AW, Feneley MR, et al (eds): Prostate Cancer: Principles and Practice, London: Taylor & Francis, 2006, pp 747-754
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 281:1591-7, 1999
- Shiple WU, Thames HD, Sandler HM, et al: Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. JAMA 281:1598-604, 1999

9. Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA: The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:553-61, 1999
10. Thames H, Kuban D, Levy L, et al: Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:929-43, 2003
11. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., et al: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:965-74, 2006
12. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al: Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 17:1155, 1999
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 followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956-62, 2009
14. Solsona E: Re: Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastasis and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Eur Urol* 56:398-9, 2009
15. Shipley WU, Hunt D, Lukka H, 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 78:S27, 2010
16. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, et al: Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 180:559-63; discussion 563-4, 2008