

Prostat kanserinde primer küratif tedavi olarak uygulanan radyoterapi sonrası nükslerin tedavisi

Management of recurrences after radiation therapy used for curative intent in prostate cancer

Dr. Yılören Tanıdır¹, Dr. Levent Türkeri²

¹Seka Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmit

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Prostat kanserine yönelik uygulanan primer küratif radyoterapi sonrası gözlenen nükslerin tedavisinde henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tanıda gözlenen en önemli problem metastaz ile lokal nüks ayırımının yapılmasıdır. Bugün için lokal nüksün kesin tanısını koymakta kullanılan ve kısıtlamaları olmasına karşın tek başarılı kabul edilen yöntem pozitif prostat biyopsisidir. Tanı için kullanılan klasik görüntüleme yöntemleri PSA seviyesi 10 ng/ml'yi geçene kadar belirgin bir katkı sağlamaz. Ancak gelişen teknolojinin katkıları ile ortaya çıkan pozitron emisyon tomografisi gibi bazı gelişmiş görüntüleme yöntemleri gelecekte bu PSA seviyelerinin altında da yardımcı olabilir. Nüksler lokal, uzak veya biyokimyasal nüks olarak değerlendirilir. Bu noktada ilginç olan ise lokal nükslerin tedavisinde kullanılacak çoğu yöntemin genellikle küratif amaçlı olmasıdır. Oysa biyokimyasal nükslerde uygulanan ve neredeyse standart kabul edilen androjen baskılayıcı tedavinin (ABT) küratif bir amacının olmaması dikkat çekicidir. Hastaların tedavi seçeneklerini biçimlendirirken hastanın ilk tanı, detayları, PSA ve türevlerinin seviyeleri, hastanın beklentileri ile güncel durumuna dikkat edilmesi gerekmektedir. Günümüzde prostat kanserinin radyoterapi sonrası gözlenen lokal nüksünde tercih edilen tedavi yaklaşımları genellikle radikal prostatektomi, kriyoterapi, brakiterapi ve HİFU olarak sayılabilir. Bunlar haricinde daha nadir tercih edilen tedavi yöntemleri ise ABT, fotodinamik terapi ve gözlem olarak sıralanabilir. Bütün yöntemlerin kendilerine özgü komplikasyonları ve başarı oranları mevcuttur. Elimizdeki yeterli olgunluğa ve takip süresine sahip olmayan veriler bugün için primer küratif radyoterapi sonrası gözlenen nükslerde tedavi için bir altın standardın henüz bulunmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Primer küratif radyoterapi, lokal nüks, kurtarıcı tedaviler

ABSTRACT

Today, we do not have a consensus yet, on the treatment of prostate cancer recurrences after definitive radiation therapy. Differentiation of local recurrences from metastasis is the most significant problem encountered in radiation treated prostate cancer cases. Although positive prostate biopsy has several limitations it is accepted to be the only method for confirming local recurrences. In general, classical imaging techniques do not have any contribution on diagnosis when PSA levels are below 10 ng/ml. However new imaging methods like positron emission tomography can be more effective in the future for the detection of recurrences at lower PSA levels. Relapses in prostate cancer can be classified as local, distant or biochemical relapses. It is of interest that although treatment of local relapses are usually in a curative manner whereas biochemical relapses are usually treated with androgen blockade in a non-curative manner which has gained wide acceptance as the standard of care in this setting. Initial presentation, PSA-related derivatives, patients' expectancies and current status are important features in consideration of treatment planning. In recent years, radical prostatectomy cryotherapy, brachytherapy and high-intensity focused ultrasound are the preferred treatment options for local relapses of prostate cancer after definitive radiotherapy. On the other hand androgen deprivation therapy, photodynamic therapy, and observation are the less preferred methods in this setting. All available methods have their own complication and success rates. Available data we have today is still immature and suffer from short follow-up periods. Thus we are far away to suggest a gold standard treatment for prostate cancer recurrences after definitive radiation therapy.

Key words: primary curative radiation therapy, local recurrence, salvage treatment

İletişim (✉): yiloren@yahoo.com / turkeri@marmara.edu.tr

Prostat kanseri erkekler arasında batı ülkelerinde en sık rastlanan kanserdir. Bu kanserin günümüzde çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu tedaviler arasında yapılacak seçimleri etkileyen hastayla, prostatla ve tümör ile ilgili olan çok çeşitli faktörler mevcuttur. Hasta ile ilgili olan faktörler yaş, komorbiditeler, genel sağlık durumu, kontinans durumu, hastanın erektil durumu ve hastanın seçimidir. Prostatla ilgili olan faktörler

hastada alt üriner sistem yakınmalarının varlığı ile prostat boyutunu içerir. Tümörle ilgili olan faktörler ise hastanın PSA değerini, gleason skorunu ve klinik evresini içermektedir. Klinik olarak lokalize prostat kanseri olgularında bu faktörler göz önüne alınarak hastaya cerrahi yaklaşım, radyoterapi ya da izlem tedavilerinden birisi sunulur. Bu tedaviler arasında olan radyoterapi son 15 yılda ortaya çıkan teknolojik gelişmelere bağlı olarak daha etkin hale gelirken, yan etkisi

Tablo 1. Monoterapi uygulanan eksternal tip radyoterapi sonrası gözlenen değişik biyokimyasal nüks tanımlarının duyarlılık, özgüllük ve biyokimyasal hastalısız sağ kalım (BHSK) oranları özetlenmiştir (1).

Tanım	Duyarlılık (%)*	Özgüllük (%)*	5-Yıl	10-Yıl
			BHSK (%)	BHSK (%)
ASTRO (1997)	61	80	59	49
Nadir + 2	74	82	68	44
PSA >0,2 ng/mL	91	9	15	3

*Tanımın klinik başarısızlığı tahmin etmekteki (lokal nüks, uzak nüks, hormonal tedavi uygulaması ve tedavi sonrası 25 ng/ml' den yüksek seviyede PSA gözlenmesi) yeteneğine göre performans özellikleri

profilinde iyileşmeler sağlamıştır. Buna paralel olarak da günümüzde prostat kanseri için radyoterapinin kullanımı gerek hastalar gerekse hekimler arasında daha fazla kabul görmeye başlamıştır. Doğal olarak bu tedavi sonrasında hastaların en azından bir bölümünde tedavi başarısızlığı ortaya çıkmakta ve küratif amaçla primer radyoterapi alan hasta sayısı arttıkça bu durumla daha sık karşılaşılmaktadır.

Radyoterapi sonrasında nüksün en erken bulgusu PSA düzeylerindeki artıştır (biyokimyasal nüks). Ancak hangi PSA düzeylerinin tedavi başarısızlığını tanımladığı bugün için tümüyle aydınlatılmamış olup, gözlenen biyokimyasal nüks için değişik özgüllük ve duyarlılığa sahip farklı tanımlamalar bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanları ASTRO (1997) tanımı, PSA >0,2 ng/ml tanımı ve Phoenix tanımıdır (Nadir +2 ng/ml) (Tablo 1) (1). Biyokimyasal nüksün lokal mi yoksa uzak nüksle mi ilgili olduğunu tespit etmek zor olmasına karşın son derece önemli olup, seçilecek ileri tedavinin şeklini belirlemektedir. Düşük PSA düzeyleri ve negatif radyolojik değerlendirme varlığında radyoterapi sonrası lokal nüksü tanımlamanın en objektif yolu prostat biyopsisidir. Ancak bu durumda bile mikro-metastazların olup olmadığını kesin biçimde saptamak olası değildir. Ayrıca radyoterapiye ikincil olarak özellikle tümör dokusunda hücresel detaylarda ortaya çıkan değişiklikler yalancı pozitif ya da tam tersine negatifliklere sebep olabilmektedir (2). Ancak günümüzde lokal nüks varlığını göstermenin halen tek yolu metastatik hastalık için radyolojik değerlendirme negatifken, prostat biyopsisinde kanser saptanmasıdır. Tedavi yaklaşımı açısından temel sorun PSA ile saptanan tedavi başarısızlığında mevcut hastalığın yalnızca lokal nüks olup olmadığının gösterilmesidir. Zira uygulanacak kurtarma tedavilerinden fayda görmesi beklenenler metastazların olmadığı bu gruptaki hastalardır. Şu an için biyokimyasal nüksler için kabul edilmiş standart bir tedavi

yaklaşımı bulunmamaktadır; bu gibi durumlarda aslında metastatik hastalık için standart hale gelmiş olan androjen baskılayıcı tedavi (ABT) kullanılmaktadır (3-5). Bu derlemede lokal nüksü göstermek için kullanılması gereken yöntemlerle tedavide önerilebilecek seçenekler güncel literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Radyoterapide “yetersiz tedavi” kavramı

Dozun lokal tümör kontrolünde dolayısıyla ile de tedavi başarısızlığında önemi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Perez ve arkadaşları özellikle lokal ileri evre hastalığı olan olgularda 6500 cGy' in üzerindeki dozlarda artmış lokal kontrol rapor etmişleridir (6, 7). Hanks ve arkadaşları geniş hasta serisinde evre C hastaların lokal nüks oranlarını 6000-6490 cGy arası, 6500-6990 cGy, 7000 cGy üzerinde tedavi grupları için 5 yıl sonunda sırasıyla %35, %29, %19 olarak bildirmişlerdir. Aynı hasta gruplarında 7 yıllık izlem sonrası 6000-6490 cGy arası tedavi alanlarda lokal nüks oranı %32 iken daha yüksek dozlarda tedavi alanlarda %24 olarak saptanmıştır (8). Bu sonuçlar artan radyoterapi dozlarıyla lokal nüks oranlarında da azalma sağlanabileceğini göstermiştir. Pollack ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü güncel bir çalışmada 3 boyutlu konformal radyoterapide toplam 70Gy ile 78 Gy radyoterapi dozları kıyaslandığında 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ kalım 70 Gy grubu için %59, 78Gy grubu için ise %78 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada klinik başarısızlık oranı sırasıyla iki grup için %15 ile %7 olarak rapor edilmiştir (9, 10). Geçmişte prostat loju ve periprostatik dokular ön-arka ve iki yandan 8-10 cm genişlik ve 10-12 cm yükseklikte dikdörtgen alanlar açılarak, kemik işaretlerden yararlanarak konvansiyonel yöntemle ışınlanmaktaydı. Günümüzde ise bilgisayarlı tomografi ile elde edilen görüntüler aracılığıyla 3-boyutlu

planlama sistemleri sayesinde konformal tedavi uygulanmaktadır. Söz konusu uygulama yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity modulated radiation therapy; IMRT) ya da görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (Image guided radiation therapy; IGRT) gibi daha gelişmiş radyoterapi yöntemlerine temel oluşturmuştur. Bu sayede hem normal dokular daha iyi korunabilmekte, hem de riskli prostat loju daha iyi belirlenebilmektedir. Böylece daha yüksek dozlara, daha düşük yan etki ile çıkmak mümkün olabilmektedir (11). Kısacası radyoterapi dozunu artırarak lokal hastalık kontrolünü sağlamak mümkündür. Çalışmalarda ve günlük radyoterapi uygulamalarında standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Çoğu klinik elindeki teknik olanaklarla düşük komplikasyon oranlarını sağlayabileceği maksimum dozu vermeye çalışmaktadır. Bu gün için genel olarak 72 Gy'in altındaki dozların yetersiz olduğu ve lokal ve/veya sitemik hastalık tekrarı açısından risk taşıdığı düşünülmektedir.

Lokal nüksü saptamada kullanılan tanı araçları

Lokal nüksü saptamaya yönelik girişimler sırasıyla fizik muayeneyi, görüntüleme yöntemlerini, PSA kinetiğini, klinik bulguları ve prostat biyopsisi patoloji sonuçlarını içerir. Radyoterapi sonrası lokal nüksün gösterilmesinde kullanılabilecek bu yöntemler çoğu zaman erken dönemde yetersiz kalmaktadır. Zira tanıyı koyabilmek açısından kullanılabilecek çoğu konvansiyonel yöntem asıl hastalığın klinik olarak kendisini belli edeceği dönem olan ortalama yedinci yıldan sonra fayda sağlamaktadır (12). Ancak hemen her zaman nüksün ilk belirtisi PSA değerinde ortaya çıkan yükselmedir (biyokimyasal nüks). Klinik değerlendirmede gleason skoru 8'den fazla, klinik evre T2c ve PSA değerleri 10 ng/ml' den büyük olan hastaların nükslerinin uzak olma ihtimali daha fazla iken, klinik evresi T1c-T2a, PSA 10 ng/ml'den küçük ve Gleason skoru 6 olanlarda lokal nüks ihtimali daha fazladır (13).

Biyokimyasal nüks

Primer küratif radyoterapi sonrası prostat kanserindeki nüksün değerlendirmesi ile ilgili olarak kullanılan PSA değerleri geçmişe göre daha standart hale gelmiştir. Bugün için en çok kullanılan kriterden bir tanesi klinik çalışmalarda bir konsensüs sağlanmaması açısından ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) tarafından konulmuştur (14). ASTRO kriterleri

(1997) için hastaların minimum 24 aylık izleminin olması, PSA değerlerinin ilk iki yılda 3-4 aylık ve sonrasında 6 aylık aralarla takip edilmesi sonucunda saptanan ve en az 6 aylık süreçte 3 ardışık PSA yükselmesi olarak değerlendirilmiştir. ASTRO kriterlerine göre primer küratif radyoterapi sonrası rekürens tarihi radyoterapiyi takiben ulaşılan PSA nadir tarihi ile ilk yükselen PSA tarihinin tam ortası olarak belirlenmiştir (back-dating) (14). ASTRO kriterlerinin problemleri olduğu noktalar vardır. Bunlardan birincisi üçüncü yükselmenin olmadığı hastalardır ki bunlar tanılamada belirtilmemiştir. İkincisi kısa süreli takiplerin tedavi başarısını göstermede yetersiz oluşudur. Üçüncüsü kararsız PSA hareketleri olarak tanımlanan "benign PSA sıçramaları" durumlarında da yetersiz kalmalarıdır. Ayrıca "back-dating" hesaplamasının yetersiz oluşu ve tedavi/tanı yaklaşımlarında yanlış yönlendirmelere neden olmasıdır. Bu nedenle nadir +2 tanımı Thames ve arkadaşları tarafından ortaya sürülmüştür. Nadir +2 tanımına göre primer küratif radyoterapi sonrası nüks nadir PSA değerinin üzerine PSA'da 2 ng/ml artış olması durumu olarak belirtilmiştir (15). Nadir +2 kriterinin ASTRO kriterlerine bir üstünlüğü "benign PSA sıçramaları" nı tedavi başarısızlığından ayırabilmedeki başarısıdır. Benign PSA sıçramaları nadiren 0,6 ng/ml değerini aşmakta olduğundan yanlış nüks tanısını ortadan kaldırarak gereksiz tanı ve tedavi girişimlerini engellemektedir. Tüm bu gelişmeler nedeniyle 2006 yılında RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) ve ASTRO bir konsensüs sağlayarak Phoenix kriterlerini tanımlamışlardır (16). Phoenix kriterlerine göre vücut dışı radyoterapi sonrası biyokimyasal rekürrens standard tanımı, PSA'nın nadir değerinden 2 ng/ml daha fazla ölçülmesi olarak belirlenmiştir. Bu durumda rekürens tarihi ölçümün yapıldığı gün olarak alınmaktadır. Ayrıca hastalarda kısa takip süresi ile ilgili problemler yaşamamak için minimum 24 aylık izlemin olması ve PSA değerlerinin ilk iki yılda 3-4 aylık aralarla ve sonraki yıllarda 6 aylık aralarla takip edilmesi kriterlerine bağlı kalınması önerilmiştir.

PSA ve PSA kinetiğinin önemi

Tedavi öncesi PSA hızının yılda 2.0 ng/ml' nin üzerinde olmasının hastalığa özgü mortalite açısından önem taşımaktadır. Çalışmalarda bu değer üstündeki hastaların prostat kanserinden ölüm olasılıklarının 20 kattan fazla olduğu gösterilmiştir (6). Radikal prostatektomi sonrasında olduğu gibi radyoterapi sonrası da kısa süre zarfında gözlenen biyokimyasal nüks uzak

metastaz açısından yüksek risk taşımaktadır (5). Zagar ve Pollack radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks tespit edilen hastalardan metastazı olanlarda PSA başarısızlığının ortaya çıkış zamanını ortalama 9 ay, metastazı olmayanlarda ise ortalama 18,4 ay olarak tespit etmişlerdir (12). Bir başka önemli gösterge de PSA'nın ikiye katlanma süresidir. Yazarlar çalışmalarında 7 yıl sonunda PSA ikilenme zamanı 8 aydan kısa olanlarda %54 metastaz saptarken daha uzun PSA ikilenme zamanı olanlarda bu oran %7 olarak saptamışlardır. Benzer şekilde Zelefsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PSA ikilenme zamanı 3 ayın altında olan hastalarda 3 yıllık izlem sonucunda hastaların %49'unda metastaz saptanırken, bu oranın PSA ikilenme zamanı 12 aydan uzun olanlarda %7 olduğu tespit edilmiştir (8). Zagar ve Pollack bu bulgular ışığında lokal rekürens için kurtarıcı tedavi verilecek hastaların PSA ikilenme zamanı en az 8 ay, hatta mümkünse ideal olarak 12 aydan daha uzun hastalar olduğunu belirtmişlerdir.(12). Kurtarma tedavilerinin uygulanacağı dönemdeki PSA değerleri de son derece önemlidir. Örneğin kurtarma kriyoterapisi uygulanacak hastaların PSA değerleri 10 ng/ml'nin üstüne çıktığında Izaava arkadaşları 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranının %34 düştüğünü, de la Taille ve arkadaşları ise 9 aylık PSA biyokimyasal nüksüz sağ kalımda %44' lük bir düşüş gördüklerini rapor etmişlerdir (7,17).

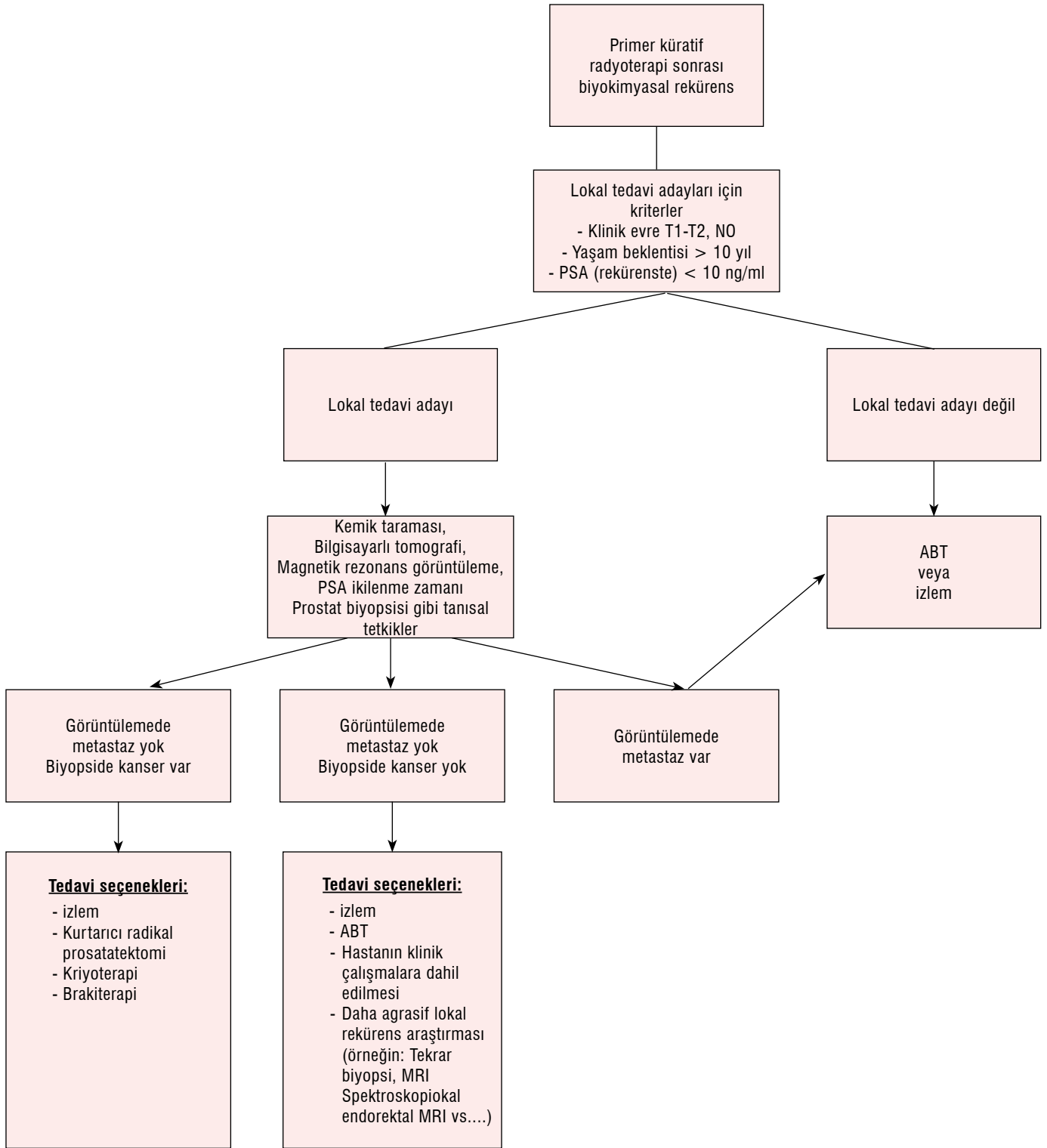
Prostat biyopsisi ve patoloji

Radyoterapinin erken döneminde yapılacak prostat biyopsileri tedavi etkinliğini göstermede yetersiz olduğu için önerilmemektedir (18). Cox ve Stoffel radyoterapi sonrası pozitif biyopsi oranlarının altıncı ayda %70' den 24. ayda %20' ye indiğini belirtmişlerdir (19). Bu veriler ışığında radyoterapi sonrası hücre ölümünün postmitotik bir olay olduğu belirtilebilir. Burada ilginç olan bir nokta ölümcül hücre hasarına sahip olan hücrelerin morfolojik olarak bunu sergilememesi nedeniyle patolojik incelemede canlı hücre olarak değerlendirilmeleridir. Bir çalışmada radyoterapi sonrası 12. ayda biyopsi sonucu pozitif olan hastaların oranının %38 olduğu, bunların 24. ayda yapılan biyopsilerinde hepsinin negatif patolojiye sahip oldukları gösterilmiştir (20). Hastaların prostat biyopsilerinde pozitif sonuç bulunması ayrıca tedavi öncesi klinik evre ile de ilişkili olabilir. Çeşitli çalışmalar klinik evrenin artışı ile pozitif biyopsi sonuçlarının %0-28' den %62-74' lere kadar çıkabileceğini göstermiştir (20, 21). Kuban ve arkadaşlarının çalışmaları rektal

muayenesi normal olan ve hormonal tedavi almadan radyoterapi uygulanmış olan hasta gruplarında en erken 18. ayda prostat biyopsi yapıldığında sırasıyla evre A2, B ve C' de %10, %18 ve %21 oranlarında biyopsi sonuçlarının pozitif olduğunu göstermiştir. Bu hastaların 10 yıllık izleminde izleminde pozitif biyopsi sonucu olanların %75' inde lokal nüks geliştiği gözlenmiştir. Yine aynı grupta negatif biyopsi sonucu olan hastaların hastaliksız sağ kalım oranı %62,9 iken, pozitif biyopsi sonucu olanların hastaliksız sağ kalım oranı %20 olarak bulunmuştur (22). Scardino ve Wheeler' ın çalışmalarında pozitif ve negatif biyopsi sonuçları olan hastaların lokal nüks oranları sırasıyla 5 yıllık izlem sonunda %52'ye karşılık %12, 10 yıllık izlem sonunda ise %50'ye karşılık %25 olarak rapor edilmiştir(23). Bu nedenle radyoterapi sonrası uygulanması planlanan prostat biyopsilerinin zamanlaması ve rutin olarak kullanımı konusunda bazı problemlerin olduğu gözlenmiştir. Ancak Lai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole prostatik nüksü olan hastaların 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları %50 ve %22 iken, uzak metastazı olanlarda bu oran %20 ve %0 olarak rapor edilmiştir (24). Tüm bu veriler sonucunda lokal nüksün sağ kalım açısından erken dönemde tespit edilmesinin önemli olduğu ancak tanı koymada prostat biyopsisinin zamanlamasında ve patolojik değerlendirmede zorlukların bulunduğunu göstermektedir. Radyoterapi görmüş prostat dokusu ortaya çıkan nekrozdan dolayı yüksek gradeli kanseri taklit eden bir görüntüye sahiptir. Bu nedenle post-radyoterapi biyopsilerde gleason skoru yanlış verilebilir ya da hiç canlı hücre olmasa bile yanlış pozitif sonuçlar rapor edilebilir. Yanlış pozitif sonuçların dışında yanlış negatif sonuçlarla da karşılaşmak mümkündür Tüm bu olumsuzluklardan kaçınmanın tek yolu bu tip patoloji örneklerinin bu konuda tecrübeli bir patolog tarafından değerlendirilmesidir.

Görüntüleme

Lokal nüksün değerlendirmesi için hastalara konvansiyonel yöntemler olan Teknesyum 99m tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) , transrektal ultrasonografi, pelvik/abdominal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pelvik/abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleri uygulanabilir. Kullanılan konvansiyonel görüntüleme tekniklerinden TVKS kemiklere olan, pelvik/abdominal BT ve MRI ise lenf nodlarına olan metastazları saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin çoğu biyokimyasal nüksü olan hastalarda PSA değeri 10 ng/ml' nin üstüne çıkmadan anlamlı bir bulgu vermemektedir.



Şekil 1. NCCN'ye göre primer küratif radyoterapi sonrası biyokimyasal nükse yaklaşım (31).

Bu PSA değerinin üzerindeki bulgular ise genellikle metastatik hastalıkları saptamada fayda sağlamaktadır(25). Primer prostat kanserinin klinik değerlendirmesinde oldukça değerli bilgiler sağlayabilen MRG özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde tümör dokusunu hipointens olarak gösterirken, radyoterapi görmüş normal prostat dokusunu da aynı şekilde düşük T2 sinyal seviyesiyle gösterir. Prostatın zonal anatomisinin radyoterapi

sonrası bozulması da bunun üzerine ekleneince MRG lokal rekürensi göstermede yetersiz kalır (26). Ancak Westphalen ve arkadaşlarının çalışmalarında endorektal coil ile yapılan MRG'nin 2 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinde primer küratif radyoterapi sonrası lokal nüksü göstermede faydalı olabileceği gösterilmiştir (27). Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) kolin ve sitrat gibi bazı metabolitlerin dokudaki düzeylerinin artış veya

düşüşlerini göstererek daha fazla bilgi sağlayabilir. Pucar ve arkadaşları patolojik değerlendirme temel alındığında duyarlılığın MRG için %68, MRS için %77 olduğunu göstermişlerdir (26). Ayrıca çalışmalar Dinamik Kontrastla Kuvvetlendirilmiş (Dynamic Contrast Enhanced; DCE) MRG, T2WI MRG ve T2WI+Dinamik ağırlıklı görüntülemenin kullanıldığı yöntemlerinin rekürensi tanımadada faydalı olabileceğini göstermektedir.

Tablo 2. PKR sonrası lokal nükste uygulanan tedavi yöntemlerinin özeti (32).

Uygulama	Çalışma Sayısı	Hasta Sayısı	Ortalama Takip Süresi(ay)	Hastalıklı Sağ kalım	İnkontinans	Üretral Darlık	Perineal Ağrı	Rektal Toksikite (Grade 3-4) veya Yaralanma	Rektouretral fistül
Cerrahi	14	531	43 (2-92)	55% (50%-60%)	40% (0%-67%)	24% (0%-30%)	BY	5% (0%-10%)	BY
Brakiterapi	10	255	42 (19-64)	62% (34%-89%)	7,9% (0%-31%)	BY	BY	6,3% (0%-24%)	3,4% (0%-12%)
Kriyoterapi	8	473	24 (12-82)	45% (18%-77%)	36% (6,5%-95%)	17% (0%-55%)	36% (5,6%-44%)	BY	2,6% (0%-11%)
HIFU	2	102 (71,31)	10 (7, 14,8)	38%, 71%	7%, 6,5%	17%, 36%	BY	BY	6%, 3%-6%

BY: Bilgi yok

Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden olan pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi (PET-BT) umut verici sonuçlara sahip olsa da henüz rutin kullanıma girmemiştir. Ancak gerek cerrahi gerekse radyoterapi sonrası değişikliklerle canlı kanser hücrelerini ayırtma konusunda teorik bir potansiyele sahiptir (28). Ayrıca lokal relaps ile nodal ve/veya uzak metastazı da birbirinden ayırmak konusunda faydalı olabilir. 11C ve 18F kolin ve asetat gibi yeni işaretleyicilerle teknik olarak gelişmiş PET-BT tarayıcılarının kullanımı, 18F-2-floro-D-deoksiglukoz-PET ve prostata özgü membran antijen antikoruna 111In-capromab pendetid ile monoklonal antikor görüntülemesine (ProstaScint) kıyasla rekürren prostat kanserinin daha iyi bir değerlendirilmesini sağlayabilir (29). Ancak PET'in yanlış pozitif değerleri enflamasyon varlığında yüksektir (28). Bu güne kadar yapılan çoğu çalışma PSA değerinin 4 ng/ml' nin altında olduğu durumlarda PET'in başarısının düşük olduğunu göstermektedir (28). Diğer tüm görüntüleme yöntemleri gibi henüz istenen düşük PSA değerlerinde etkinliği gösterilen bir radyofarmasötik ajan yoktur. En çok umut vadeden 11C-choline PET-BT'in PSA değeri 2,5 ng/ml' nin altında iken rekürrensi gösterebilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda %89 duyarlılık ve %72 pozitif prediktif değer rapor edilmiştir (30).

Primer küratif radyoterapi sonrası nükslerde kurtarma tedavileri

EAU kılavuzlarına göre radyoterapi sonrası nüks prostat kanseri tespit edilmiş olan hastalardan 10 yıllık yaşam beklentisi olan, organa sınırlı <T2 kanseri olan, radyoterapi öncesi PSA < 10 ng/ml olan hastalar kurtarma tedavileri için iyi birer adaydır (13),(31) (Şekil 1).

Radikal prostatektomi

Kurtarıcı radikal prostatektomi (KRP) cerrahi teknikteki yeniliklere ve kullanılan donanımdaki gelişmelere bağlı olarak son yıllarda düşük komplikasyon ve artan başarı oranları göstermektedir. Ayrıca tüm tedavi yöntemleri arasında en çok çalışma yapılan ve en geniş tarihi bilgiye sahip olduğumuz yöntem yine KRP' dir (Tablo 2)(32). Bu nedenle de çoğu kılavuz tarafından primer radyoterapi sonrası nüks prostat kanseri olgularında önerilen bir tedavi seçeneği olarak literatürde yerini almıştır. Kurtarıcı radikal prostatektomi (KRP) uygulanmış hastaların spesimlerinde rekürren kanserin organa sınırlı olduğu, cerrahi sınırların negatif olduğu, seminal vezikül ve lenf nodu tutulumlarının olmadığı durumlarda hastaların iyi prognoz gösterdikleri saptanmıştır. İyi prognostik özellikleri olan hastalarda KRP ile hastalıklı sağ kalım %70-80 olarak bildirilmektedir (13). Bununla beraber hastaların önemli bir bölümünde nüksün lokal ileri evre aşamada olması hastalıklı sağ kalım oranlarını %40-60'lara kadar düşürmektedir (13). KRP' ye ait iki büyük seri Memorial Sloan Kettering Cancer Center ve Mayo Clinic tarafından yayınlanmıştır. Bu iki kliniğin yayınlarında toplam hasta sayısı 100 ve 138 olarak bildirilmiştir. Olguların %35-39'unda patolojik pT2 hastalık saptanmıştır. Biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranları ise sırasıyla %55 ve %63 olarak bildirilmiştir (33, 34). Radyoterapi sonrası KRP teknik olarak zorluklar içermektedir. Hastalığın etkin biçimde kontrol edilebilmesi için bazı hastalara sistoprostatektomi yapılması gerekmektedir. Çalışmalar kurtarıcı sistoprostatektomi yapılan hastaların biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranlarının KRP yapılanlara oranla daha kötü olduğunu göstermektedir. Bu durum cerrahinin türünden ziyade sistoprostatektominin daha ileri evreli hastalara yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Bu nedenle sistoprostatektomi gerektirecek hasta grubunda cerrahi girişim tartışmalıdır. Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında KRP uygulanan 531 hastalık seride ortalama olarak perioperatif ölüm %0,2, inkontinans %41, mesane boynu darlığı %24 ve rektal yaralanma %4,7 olarak bildirilmiştir (5). Teknik ilerlemelerle morbiditesi ve mortalitesi daha da düşen KRP cerrahisinde güncel serilerde bile olguların %20'sinde radikal sistoprostatektomi gerekmemekte ve KRP sonrası kansere özgü sağ kalım oranları %65-73 arasında değişmektedir (33, 34).

Kriyoterapi

Geçmişte KRP' nin PKR sonrası nüks prostat kanseri vakalarında yüksek morbiditeye sahip olması nedeniyle kendine uygulama yeri bulmuş olan tedavilerden biride kurtarıcı kriyocerrahi (KKC) tedavisidir. İlk olarak 1960'larda denenmiş ve terk edilmiş olan bu yaklaşım Onik ve arkadaşlarının çalışmaları ile 1990' da tekrardan kullanıma girmiş, popülerlik kazanmıştır (35). Onik ve arkadaşları her ne kadar tekniği transrektral ultrasonografi altında popülerize etmiş olsalar da günümüzde brakiterapisinde etkisi ile benzer bir yaklaşım kullanımı, argon gazının yaygınlaşması, problemlerin daha küçük üretilebilmesi gibi teknik gelişmeler nedeniyle tercih edilmesi artmıştır. Han ve arkadaşları çalışmalarında 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ kalımı %40 olarak bildirmişlerdir (36). Yayınlarından birinde 510 hastanın değerlendirildiği bir grupta perioperatif mortalite %0,02, inkontinans oranı %70' e yakın, üretral döküntü %27, mesane boynu darlığı veya idrar retansiyonu %17, perineal ağrı %44 olarak belirtilmiştir. Vezikorektal fistül oluşumu çeşitli serilerle %2,6 ile %11,2 arasında verilmiştir. Kriyoterapide ısıtıcı üretral kateter kullanılmamasının çeşitli komplikasyon oranlarını

artırdığı gösterilmiştir (37) Kurtarıcı olarak kullanılan kriyoterapide başarısızlığın nasıl tanımlanacağı konusunda bir fikir birliği olmadığı için etkinliğin değerlendirilmesi sıkıntılıdır. Her çalışma kendine özgü değişik bir PSA tanımını etkinliği değerlendirirken baz almıştır (37). Cerrahi morbiditesini azaltma amaçlı bu yaklaşımda cerrahi için iyi prognostik kriterlere sahip hasta grubunda dahi PSA cevabı hastaların ancak %50'sinde görülmüş ve başarısı son derece sınırlı kalmıştır (38). Hangi hastaların KKT için en iyi aday olduğunu gösteren net bir kriter yoktur. Ancak Finley ve arkadaşları 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olan, PSA 4 ng/ml'nin altında olan, seminal vezikül invazyonu olmayan ve uzun bir PSA ikilenme zamanı olan hastaların KKT için uygun birer aday olduğunu belirtmişlerdir (39). Literatürde KRP ile KKT'nin kıyaslandığı güncel bir seri olan Pisters ve arkadaşlarının çalışmasında değişik iki biyokimyasal nüks tanımı için 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağ kalım oranları değerlendirilmiştir. Birinci tanım olan PSA'nın 0,4 ng/ml'ın üzerindeki değerler için oran KRP için %61, KKT için %21 olarak rapor edilmiş. İkinci tanım olan PSA +2 için ise oran %66, KKT için %42 olarak rapor edilmiş. Ancak 5 yıllık hastalığa bağlı sağ kalım oranları açısından KKT (%96) ile KRP (%98) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (40).

Brakiterapi

Kurtarıcı brakiterapi (KBT) ile ilgili birçok yayın olmasına rağmen yayınlardaki hasta sayılarının hiç biri yüksek değildir. Literatürde yüksek doz (HDR) geçici implant brakiterapi KRP'yle benzer olarak başarısı en yüksek rapor edilen tedavi modalitesidir (Tablo 2) (32). Grado ve arkadaşlarının 49 hastalık serileri bu güne kadar olan en geniş klinik çalışmadır. Ortalama hasta takibi 64 ay olan bu çalışmada 3 ve 5 yıllık biyokimyasal hastaliksız sağ kalım oranları sırasıyla %48 ve %34 olarak verilmiştir. Geç komplikasyonlar olarak hastalarda %4 hematüri, %6 dizüri ve %4 rektal ülser rapor edilmiştir. Hematokezya gözlenen hastalarda cerrahi girişim gerekliliği %2 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca hastaların %6'sında transüretral prostat rezeksiyonu gerekmiştir (41). Lee ve arkadaşları 6 fraksiyonda toplam 36 Gy olmak üzere yüksek doza sahip KBT uyguladıkları hasta grubunda 18,7 aylık ortalama takip süresi sonunda iki yıllık biyokimyasal hastaliksız sağ kalımı %89 olarak bildirmişlerdir. Bu yazarlar hastalarda %14 oranında grade 3 genitoüriner toksisite rapor etmişlerdir (42). Literatürdeki tüm çalışmalar baz alındığında kurtarıcı brakiterapinin 5 yıllık hastaliksız sağ kalım

oranları %20-67 olarak belirtilmektedir (43-45). Nguyen ve arkadaşları %9 inkontinans ile %3 fistül formasyonu, %17 grade 3-4 genitoüriner komplikasyon bildirmişlerdir (43). Günümüzde uygulanan yeni tekniklerde başarıyı artırmak için MRI yardımcı kateter kılavuzluğu da denenmiştir (43). KBT açısından önemli bir problem ise optimum tedavi dozunu belirlemektir. Tekrarlayan radyasyon uygulanmalarının toksisite ve komplikasyon riskini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle tedavi sırasındaki toksik dozlarla etkin tedavi dozlarını ayırmak oldukça önem arz etmektedir.

Diğer bir yüksek dozlu brakiterapi yöntemi olan stereotaktik radyoterapi (Cyberknife) ise primer lokalize prostat kanserinde umut verici sonuçlar gösterdiği için primer küratif radyoterapi sonrası nükslerde kurtarıcı tedavi olarak da kullanımının düşünülebileceği belirtilmektedir (46). Ancak bu konuyla ilgili literatürde henüz bir çalışma yayınlanmamıştır. KBT ile ilgili daha çok bilgiye çok merkezli bir çalışma olan RTOG-0526 ile ulaşılması beklenmektedir (47).

HIFU (high intensity focused ultrasound)

HIFU diğer yöntemleri göz önüne alındığında tek Avrupa menşeli tedavi protokolü olarak hala varlığını sürdürmektedir. Kurtarma HIFU (kHIFU) tedavisi yüksek yoğunluklu ultrason dalgalarının endorektal yoldan prostata ve tümöre uygulanması ile tümörde yıkım sağlanması ile gerçekleştirilir. Hedef fokal noktada ısı birkaç saniyede 90 dereceye kadar çıkmakta, bu şekilde dokuda ayrıcı kaviteasyon etkisi de yaratarak doğrudan doz-bağımlı etkisi ile koagülasyon nekrozu oluşturmaktadır (48). Bu yöntemin diğer tekniklere üstünlüğü kateterizasyona ihtiyaç duyulmamasıdır. kHIFU'ya ait en büyük seri Murat ve arkadaşlarının 167 hastadan oluşan 11 yıllık dönemi kapsayan serisidir. Bu seride 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım sırasıyla düşük, orta, yüksek riskli hastalarda %53, %42 ve %25 olarak bildirilmiştir. Ancak %11 hastaya inkontinans nedeniyle artifisial sfinkter takılması gerektiği de bildirilmiştir. Seride hiç rektal komplikasyon belirtilmemiştir (49). Ancak diğer serilerde %66'lara ulaşan rektal fistül oluşumu gözlenmiştir (50). Ayrıca kimi serilerde %10-20 oranında mesane boynu yada üretra darlığı rapor edilmiştir (13). Literatürde beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %17-57 arasında inkontinans oranları ise %10-50 arasında değişmektedir (12, 51, 52). PKR sonrası gözlenen lokal nüks tedavisinde minimal invaziv olması

nedeniyle cazip bir tedavi seçeneği olarak görülse de yeterli sayıda hasta içeren serilerin ve uzun dönemli takiplerin olmaması nedeniyle umut verici olan bu tedavi seçeneğine henüz standart olmayan tedavi gözüyle bakmak gerekmektedir. kHIFU açısından daha çok bilgiye çok merkezli bir çalışma olan FSI-003 ile ulaşmak mümkün olacaktır. (53).

Fotodinamik tedavi

İlk defa Nathan ve arkadaşlarının 2002 yılında faz I çalışması ile gündeme gelen ancak daha sonra arkası gelmeyen fotodinamik tedavi palladium- bacteriopheophorbide ile fotosensitize edilmiş vasküler hedefli bir tedavi olup, radyoterapi sonrası nüks prostat olgularında henüz deneme aşamasında olan bir tedavidir (54). 763 nm'lik ışıkla aktive edildiğinde bu dalga boyuna duyarlı molekül aktive olarak tümör mikroçevresinde fotosensitizasyon yaratmakta ve özellikle mikrovasküler yapıda hasarlanma ile kan akımını bozmakta ve ardından hızla dolaşımdan temizlenmektedir (9) Bu tedavi yöntemi transperineal olarak prostat içerisine optik fiber yerleştirilmesini gerektirmektedir. Erken histolojik bulgular ve MRI bulguları bu potansiyel tedavinin fayda sağlayabileceğine dair ipuçları vermişlerdir ancak hasta izlemleri ile ilgili yayınlar daha sonra gelmemiştir (54).

Küratif olmayan tedavi seçenekleri

Lokal nüksün veya metastazın gösterilemediği olgularda tedavi seçenekleri tartışmalıdır. Zira literatürde biyokimyasal rekürrenslerin tamamen ortadan kaldırdığı durumlarda dahi kansere özgü sağ kalımın arttığını gösteren yeterli bir delil yoktur. Ancak hastanın primer patolojisinde kötü prognoz bulgularının olması, PSA'nın nüksünün erken dönemde gözlenmesi gibi durumlar söz konusu olduğunda sistemik bir hastalık şüphesi artacağı için ABT başlanması düşünülebilir. Ancak ABT'ye başlama zamanı konusunda henüz bir fikir birliği sağlanmamıştır. Kılavuzlar tedavi edilmeyen hastalarda metastaz gelişiminin 8 yılı aşan bir sürede gelişmesi nedeniyle, invaziv tedaviler için uygun olmayan hastalara (yaşlı ve/veya ek hastalıkları olan) izlem tedavisini de bir başka tedavi yaklaşımı olarak önermektedir (13). Yapılan bir araştırma ürologlar ve radyasyon onkologları tarafından %54 gibi yüksek bir oranla nüks sonrası ilk tercih edilen tedavinin ABT olduğunu gösterilmiştir (55). İlginçtir ki küratif bir tedavi seçeneği olmamasına karşın

yine de daha sık tercih edilen ABT' nin lokal nüksler sonrası kullanımı hakkında çok az araştırma yapılmıştır. Schellhammer ve arkadaşları 72 hastalık serilerinde lokal nüks gözledikleri hastalara ABT başlandıktan sonra kansere özgü sağ kalımı küratif tedavi olarak radyoterapi almış hastalarda 70 ay, brakiterapi almış hastalarda ise 84 ay olarak rapor etmişlerdir (56). Biyokimyasal rekürrensente sistemik hastalıktan şüpheleniliyorsa androjen baskılanması tedavisi kullanılması kaçınılmazdır. Ancak erken dönemde başlanan ABT' nin beraberinde ek olarak getireceği kardiyovasküler toksisite ile maliyet de göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle tedavinin ne zaman başlayacağı farklı bir boyut kazanmaktadır. ABT' ye bağlı en sık rastlanan yakınma sıcak basmalarıdır. Hastaların %50'

sinde metabolik sendrom geliştiği gösterilmiştir (57). ABT alan hastaların yalnız koroner arter hastalığı ve kardiyak risk faktörleri açısından değil ayrıca bilişsel kabiliyette azalma, osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıkları açısından da risk altında olacakları belirtilmiştir (58, 59). Ancak aralıklı ABT' nin kullanılması ile bu problemlerin azaltılması mümkün olacaktır (60, 61). Tüm bu saydıklarımız göz önüne alındığında primer lokal prostat kanserinde monoterapi olarak başlanması Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre kontrendike olan ABT' nin günümüz standartlarına göre monoterapi olarak nüks hastalıkta da kullanılması sistemik hastalığın düşünüldüğü durumlarda ya da küratif amaçlı tedavilere uygun olmayan hastalarda önerilmelidir (13, 62).

Sonuç

PKR sonrası prostat kanserinde nüksün değerlendirilmesinde PSA ve kinetiği en çok fayda sağlayan araçtır. PSA' daki değişikliklerin gerçekleştiği zaman dilimi lokal veya sistemik hastalığı tanımada en önemli noktalardan biridir. Günümüzde pozitif prostat biyopsisi değerlendirme problemleri olsa bile- lokal nüksün tanısını koyabilmek için kullanılan tek yoldur. Uygulanacak tedaviler hastaya ve hasta ile hastalığının özelliklerine göre tartışılarak seçilmelidir. Günümüzde PKR sonrası lokal nüksün tedavisinde kullanılabilecek yöntemler radikal prostatektomi, kriyoterapi, brakiterapi, HIFU ve fotodinamik tedavidir. Hormonal tedavi hastalıkta küratif yaklaşımın hedeflenmediği durumlarda bir alternatif olabilir.

Kaynaklar

- Kuban, D., Thames, H., Levy, L. et al.: Failure definition-dependent differences in outcome following radiation for localized prostate cancer: can one size fit all? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61: 409, 2005
- Bostwick, D. G., Egbert, B. M., Fajardo, L. F.: Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol*, 6: 541, 1982
- Allen, G. W., Howard, A. R., Jarrard, D. F. et al.: Management of prostate cancer recurrences after radiation therapy-brachytherapy as a salvage option. *Cancer*, 110: 1405, 2007
- Boukaram, C., Hannoun-Levi, J. M.: Management of prostate cancer recurrence after definitive radiation therapy. *Cancer Treat Rev*, 36: 91, 2010
- Nguyen, P. L., D'Amico, A. V., Lee, A. K. et al.: Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postirradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*, 110: 1417, 2007
- Perez, A. A., Pilepich, M. V., Zivnuska, F.: Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 12: 523, 1986
- Perez, C. A., Lee, H. K., Georgiou, A. et al.: Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26: 581, 1993
- Hanks, G. E., Martz, K. L., Diamond, J. J.: The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15: 1299, 1988
- Kuban, D. A., Tucker, S. L., Dong, L. et al.: Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70: 67, 2008
- Pollack, A., Zagars, G. K., Starkschall, G. et al.: Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53: 1097, 2002
- Abacıoğlu, U., Türkeri, L. N.: Prostat kanserinde adjuvan radyoterapi. *Türk Üroloji Dergisi*, 32: 298, 2006
- Zagars, G. K., Pollack, A.: Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 44: 213, 1997
- 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, 2011
- Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37: 1035, 1997
- 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, 2003
- 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, 2006
- Peschel, R. E.: Comments on "Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 29: 920, 1994
- Moran, B. J., DeRose, P., Hsu, I. C. et al.: ACR Appropriateness Criteria(R) definitive external beam irradiation in stage T1 and T2 prostate cancer. *Am J Clin Oncol*, 34: 636, 2011
- Cox, J. D., Stoffel, T. J.: The significance of needle biopsy after irradiation for stage C adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, 40: 156, 1977
- Scardino, P. T.: The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol*, 1: 243, 1983
- Freiha, F. S., Bagshaw, M. A.: Carcinoma of the prostate: results of post-irradiation biopsy. *Prostate*, 5: 19, 1984
- Kuban, D. A., el-Mahdi, A. M., Schellhammer, P.: The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24: 409, 1992
- Scardino, P. T., Wheeler, T. M.: Local control of prostate cancer with radiotherapy: frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. *NCI Monogr*: 95, 1988
- Lai, P. P., Perez, C. A., Lockett, M. A.: Prognostic significance of pelvic recurrence and distant metastasis in prostate carcinoma following definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24: 423, 1992
- Gleave, M. E., Coupland, D., Drachenberg, D. et al.: Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology*, 47: 708, 1996
- Pucar, D., Shukla-Dave, A., Hricak, H. et al.: Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology*, 236: 545, 2005
- Westphalen, A. C., Coakley, F. V., Roach, M., 3rd et al.: Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. *Radiology*, 256: 485, 2010
- Greco, C., Cascini, G. L., Tamburrini, O.: Is there a role for positron emission tomography imaging in the early evaluation of prostate cancer relapse? *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 11: 121, 2008
- Pucar, D., Sella, T., Schoder, H.: The role of imaging in the detection of prostate cancer local recurrence after radiation therapy and surgery. *Curr Opin Urol*, 18: 87, 2008
- Rinnab, L., Simon, J., Hautmann, R. E. et al.: ((11)C)choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol*, 27: 619, 2009
- Mohler, J., Bahnsen, R. R., Boston, B. et al.: NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 8: 162, 2010

32. Ahmed, H. U., Cathcart, P., Chalasani, V. et al.: Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. *Cancer*, 2011
33. Ward, J. F., Sebo, T. J., Blute, M. L. et al.: Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol*, 173: 1156, 2005
34. Bianco, F. J., Jr., Scardino, P. T., Stephenson, A. J. et al.: Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62: 448, 2005
35. Onik, G. M., Cohen, J. K., Reyes, G. D. et al.: Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer*, 72: 1291, 1993
36. Han, K. R., Cohen, J. K., Miller, R. J. et al.: Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol*, 170: 1126, 2003
37. Touma, N. J., Izawa, J. I., Chin, J. L.: Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer. *J Urol*, 173: 373, 2005
38. Pisters, L. L., Rewcastle, J. C., Donnelly, B. J. et al.: Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol*, 180: 559, 2008
39. Finley, D. S., Pouliot, F., Miller, D. C. et al.: Primary and salvage cryotherapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 37: 67, 2010
40. Pisters, L. L., Leibovici, D., Blute, M. et al.: Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol*, 182: 517, 2009
41. Grado, G. L., Collins, J. M., Kriegshausler, J. S. et al.: Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology*, 53: 2, 1999
42. Lee, B., Shinohara, K., Weinberg, V. et al.: Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67: 1106, 2007
43. Nguyen, P. L., Chen, M. H., D'Amico, A. V. et al.: Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer*, 110: 1485, 2007
44. Tharp, M., Hardacre, M., Bennett, R. et al.: Prostate high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment of local failure after previous external or permanent seed irradiation for prostate cancer. *Brachytherapy*, 7: 231, 2008
45. Lee, H. K., Adams, M. T., Motta, J.: Salvage prostate brachytherapy for localized prostate cancer failure after external beam radiation therapy. *Brachytherapy*, 7: 17, 2008
46. King, C. R., Brooks, J. D., Gill, H. et al.: Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73: 1043, 2009
47. A prospective phase II trial of transperineal ultrasound-guided brachytherapy for locally recurrent prostate adenocarcinoma following external beam radiotherapy, p. <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0526>
48. Blana, A., Murat, F. J., Walter, B. et al.: First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol*, 53: 1194, 2008
49. Murat, F. J., Poissonnier, L., Rabilloud, M. et al.: Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol*, 55: 640, 2009
50. Ahmed, H. U., Ishaq, A., Zacharakis, E. et al.: Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int*, 103: 321, 2009
51. Chalasani, V., Martinez, C. H., Lim, D. et al.: Salvage HIFU for recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 12: 124, 2009
52. Gelet, A., Chapelon, J. Y., Poissonnier, L. et al.: Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology*, 63: 625, 2004
53. A multicenter clinical study of the Sonoblate 500 (SB 500) for the treatment of locally recurrent prostate cancer with HIFU, p. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00772317>
54. Nathan, T. R., Whitelaw, D. E., Chang, S. C. et al.: Photodynamic therapy for prostate cancer recurrence after radiotherapy: a phase I study. *J Urol*, 168: 1427, 2002
55. Sylvester, J., Grimm, P., Blasco, J. et al.: The role of androgen ablation in patients with biochemical or local failure after definitive radiation therapy: a survey of practice patterns of urologists and radiation oncologists in the United States. *Urology*, 58: 65, 2001
56. Schellhammer, P. F., Kuban, D. A., el-Mahdi, A. M.: Treatment of clinical local failure after radiation therapy for prostate carcinoma. *J Urol*, 150: 1851, 1993
57. Basaria, S.: Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl*, 29: 534, 2008
58. Saad, F., Adachi, J. D., Brown, J. P. et al.: Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol*, 26: 5465, 2008
59. Nelson, C. J., Lee, J. S., Gamboa, M. C. et al.: Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer*, 113: 1097, 2008
60. Prapotnich, D., Cathelineau, X., Rozet, F. et al.: A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer: oncological results. *World J Urol*, 27: 627, 2009
61. Calais da Silva, F. E., Bono, A. V., Whelan, P. et al.: Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol*, 55: 1269, 2009
62. Heidenreich, A., Bellmunt, J., Bolla, M. et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*, 59: 61, 2011