

# Radikal prostatektomi sonrasında PSA nüksü (yükselen PSA) nasıl yönetilmeli? Tedavi algoritmaları nasıl biçimlendirilmeli?

## How should PSA repalse (rising PSA) be managed after radical prostatectomy? How should treatment algorithms be shaped?

Dr. İlker Çelen<sup>1</sup> , Dr. Murat Lekili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Denizli Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Denizli

<sup>2</sup>Özel Medisu Hastanesi, Üroloji Kliniği, Antalya

### ÖZET

Amaç: Bu derlemede prostat kanserinin küratif tedavilerinden biri olan radikal prostatektomi sonrası yükselen PSA'ya güncel yaklaşım ele alınmıştır.

Bulgular: Radikal prostatektomi sonrası ard arda 2 ölçümde PSA'nın >0.2 ng/ml tespit edilmesi "biyokimyasal nüks" olarak tanımlanır ve ikincil tedavi uygulamaları gerektirir. PSA düzeyi, nüks kadar geçen süre, PSA kinetikleri, nomogramlar, görüntüleme teknikleri ve prostatik yatak biyopsisi gibi prognostik faktörlerin değerlendirilmesi hastaların lokal yada sistemik nüks olarak sınıflandırılmasına yardımcı olabilir. Prostatik loja radyoterapi, tam/ aralıklı androjen blokajı, antiandrojen ve %-alfa-redüktaz inhibitörü kombinasyonu, erken kemohormonal tedavi radikal prostatektomi sonrası BKN' de izlenebilecek tedavi seçenekleridir.

Sonuç: PSA'nın radikal prostatektomi sonrası izlemdeki rolü önemlidir. BKN tanısından sonraki tedavi seçeneklerinin sağkalamaya olumlu etkisi henüz net olarak gösterilememiştir. Lokal yada sistemik nüks tedavi modalitelerini seçimde önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Prostat kanseri, biyokimyasal nüks, radikal prostatektomi

### ABSTRACT

Aim: In this review, current approaches for rising PSA after radical prostatectomy which is one of curative treatments of prostate cancer are discussed.

Results: 2 consecutive detections of PSA >0.2 ng / mL in measurements after radical prostatectomy is defined as "biochemical recurrence" and requires secondary treatments. The assesment of prognostic factors including absolute PSA level, time to recurrence, PSA kinetics, multivariable nomograms, imaging and biopsy of the prostatic bed may help stratify the patients into localized or systemic recurrence. Radiotherapy to the prostatic bed, complete / intermittent androgen deprivation, combination of antiandrogens with 5-alfa-reductase inhibitors and the early chemohormonal treatment are the treatment options for biochemical recurrence after radical prostatectomy.

Conclusion: The role of PSA in follow up of patients after radical prostatectomy is important. None of the salvage modalities were shown to have significant positive effects on overall survival, yet. Local or systemic recurrence is important for choosing of the treatment modalities.

**Key words:** Prostate cancer, biochemical recurrence, radical prostatectomy

İletişim (✉): drilkercelem@yahoo.com • lekili@superonline.com

**P**rostat Kanseri melanoma dışı cilt kanseri dışında diğer kanserler arasında en yüksek insidansa sahiptir ve kansere bağlı mortalite nedenlerinde akciğer ve kolorektal kanser sonrası 3. sırada yer almaktadır (1). Lokalize Prostat Kanseri tedavisinde en çok kullanılan tedavi rejimleri radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) dir. Bu tedaviler lokalize hastalıkta yüksek kanser kontrol oranlarına sahip olmasına rağmen yaklaşık hastaların 3'te 1 inde biyokimyasal nüks (BKN) görülmektedir (2). Amerika Birleşik Devletlerinde prostat kanseri tanısı alan erkeklerin yaklaşık %40'ında radikal prostatektomi uygulanmakta olup yine bu hastaların %15 ila %46'sında ameliyat sonrası ilk 15 yıl içinde PSA yüksekliği görülmektedir (3). Prostat kanseri sıklığının ve radikal prostatektominin gün geçtikçe daha sık yapılması ve tedavi sonrası takibin altın standart yöntemi olan serum PSA ölçümlerinin daha yaygın olarak yapılması

neticesinde cerrahi sonrası yükselen PSA değerlendirilmesi ve yönetilmesi önem kazanmıştır. RP sonrasında genel olarak her 3 ayda bir defa serum PSA ölçümü değerlendirilmesi yapılır. Serum PSA yarı ömrü 2,5-3 gün olup RP sonrası 4 hafta içinde ölçülemeyecek değerlere düşmelidir (4). RP sonrasında PSA ölçümü rezidü prostat dokusu

*"Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında RP sonrası PSA eşik değerinin 2 ardışık ölçümde 0,2 ng/ml'nin üzerinde olmasını BKN olarak tanımlamıştır."*

*“Lokal nüks gösteren hastalar lokalize kurtarıcı tedavilerle tedavi edilmelidir. Buna karşın metastatik nüks gösteren hastalar ise sistemik kurtarma tedavileri gerektirir.”*

ve buna bağlı PSA üretimin bir göstergesi de olabilir (5). Bu nedenle seri PSA ölçümleri tespit edilmiş olan PSA'nın klinik anlamlılığını tespit etmekte faydalıdır. Örneğin RP sonrası serum PSA değeri 0,05 ng/ml gibi düşük değerlerde sebat edebilir ancak uzun bir süre klinik değişiklik yapmayabilir. Bu nedenle RP sonrası tek başına tespit edilebilir PSA saptanması kurtarma tedavisi gerektirmeyebilir. Buna karşın RP sonrasında tespit edilebilir PSA sonrasında seri artış gösteren 0,5 ng/ml yükselme gözlenen bir hastada da rezidüel kanser bulgusu olup kurtarma tedavisinden oldukça fayda da görebilir.

Bu nedenle RP sonrası her PSA tespit edilmesinin biyokimyasal nüks olarak değerlendirilmemesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış olup BKN'yi tanımlamak için sınır değerler belirlenmiştir (6). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında RP sonrası PSA eşik değerinin 2 ardışık ölçümde 0,2 ng/ml'nin üzerinde olmasını BKN olarak tanımlamıştır (7). PSA relapsı saptandığında PSA düzeyi 0.2, 0.3, 0.4 iken progresyon oranları sırasıyla %49, %62 ve %72 olarak tespit edilmiştir (8). Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda

- *RP'yi takiben PSA artışı 3 yıldan sonra olan, PSADT >11 ay, gleason skoru <7 ve evre <pT3a pN0, pTxR1 olan hastalarda %80 olasılıkla lokal nüks düşünülmelidir.*
- *RP'yi takiben PSA artışı 1 yıldan önce olan, PSADT 4-6 ay, gleason skoru 8-10 ve evre ≥pT3b, pTx pN1 olan hastalarda %80 olasılıkla sistemik nüks düşünülmelidir.*

PSA 0.2 iken hastaların yarısında progresyon gözlenmeyeceği düşünülebilir. PSA Çalışma Grubu ise BKN için PSA eşik değerini 0,4 ng/ml olarak tarif etmektedir (9). BKN kriterlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi sonucunda PSA eşik değeri 0,4 ng/ml ve üzerinde klinik progresyon riskinin en yüksek olduğu saptanmıştır (6).

### **BKN'li hastaların değerlendirilmesi**

Lokalize prostat kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların yaklaşık 1/3'ü BKN olur ve bu hastaların da yaklaşık 1/3'ü progrese olur ve metastaz yapar (10). BKN'li hastaların büyük çoğunluğu başka nedenlerle ölür, ancak bir kısmı kansere bağlı mortaliteye maruz kalır.

BKN lokal yada metastatik hastalık göstergesi olabilir. Lokal nüks gösteren hastalar lokalize kurtarıcı tedavilerle tedavi edilmelidir. Buna karşın metastatik nüks gösteren hastalar ise sistemik kurtarma tedavileri gerektirir. RP'li hastaların yaklaşık yarısında lokal nüks, geri kalanında ise tek başına uzak hastalık yada hem lokal hem de uzak hastalık birlikte görülmektedir (11).

Lokal yada sistemik nüks ayırımında göz önünde bulundurulması gereken parametreler EAU 2013 kılavuzlarında şu şekilde belirtilmiştir:

- Cerrahi sonrası PSA artış zamanı
- PSA velositesi (PSAV)
- PSA ikilenme zamanı (PSADT)
- Histopatolojik evre
- Prostatektomi materyalindeki gleason skoru.

Cerrahi sonrası ilk 2 yıl içindeki PSA artışları daha çok uzak nüks ile ilişkilidir (12). Ortalama PSADT 4.3 ay olan hastalar uzak nüks, PSADT 11.7 ay olan hastalarda ise daha çok lokal nüks gözlenmesi beklenir (13). Freedland ve ark. PSADT, patolojik gleason skoru ve BKN'ye kadar geçen süre gibi klinik parametrelerin hastaları prostat kanserine bağlı mortalite risklerine göre gruplandırma önemli olduğunu göstermiştir (14). PSA artışında <1.0 ng/ml düzeylerinde düşük duyarlılık pozitif prediktif değerinden dolayı lokal hastalığı öngörmede veziköüretal anastomoz biyopsilerinin halen endikasyonu bulunmamaktadır.

Lokal ve sistemik nüks tanımı ise şu şekilde belirtilmiştir:

- RP'yi takiben PSA artışı 3 yıldan sonra olan, PSADT >11 ay, gleason skoru <7 ve evre <pT3a pN0, pTxR1 olan hastalarda %80 olasılıkla lokal nüks düşünülmelidir.

*“BKN'lerin tedavisiyle PSA değeri tespit edilemez seviyelere düşürülebilse bile bu seçeneklerin hiçbirinin kansere özgü sağkalımı artırdığına dair yeterli delil yoktur.”*

- RP'yi takiben PSA artışı 1 yıldan önce olan, PSADT 4-6 ay, gleason skoru 8-10 ve evre ≥pT3b, pTx pN1 olan hastalarda %80 olasılıkla sistemik nüks düşünülmelidir.

### **Biyokimyasal nüks tanısında görüntüleme tekniklerinin rolü**

BKN için geleneksel görüntüleme teknikleri kemik sintigrafisi, tomografi yada MRI incelemesi ile kemik taramasını içermektedir (15). Ancak bu yöntemlerle yapılan taramalar PSA <20 ng/ml ve PSAV <20ng/ml/yıl ise suboptimal değerlendirme yapmaktadır. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) ile prostat kanser dokusundaki kolin miktarı artışı yada sitrat miktarı azalışı saptanabilmektedir. Bu yöntem MRI ile kıyaslandığında %77'ye %68 gibi bir oranla daha yüksek duyarlılıktadır. Florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT nin ürolojik tümörlerde kullanımı sınırlıdır. Scattoni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yükselen PSA hasta grubunda C-Kolin PET/BT ile lenf nodu saptanan 21 hastanın 19'unda (%90) lenf nodu diseksiyonuyla korelasyon saptanmıştır (16). Rinnab ve ark. ise PSA <2,5 ng/ml iken yapılan C-Kolin PET/BT'nin duyarlılığını %89 ve özgüllüğünü %40 olarak bildirmişlerdir (17). F-Kolin kullanılarak yapılan çalışmalarda ise kemik metastazlarının saptanmasında bu oranlar sırasıyla %79 ve %97 olarak tespit edilmiştir. Günümüzde halen daha lokal ve sistemik nüks ayırımını yapabilecek ideal bir kabul edilmiş görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır (18).

### **RP sonrası BKN'li hastalarda tedavi seçenekleri**

BKN'lerin tedavisiyle PSA değeri tespit edilemez seviyelere düşürülebilse bile bu seçeneklerin hiçbirinin kansere özgü sağkalımı artırdığına dair yeterli delil yoktur. Tedavi almayan hastalarda metastaz gelişiminin 8 yıl gibi uzun bir süre alıyor olması nedeniyle özellikle yaşlı, ek hastalığı olan, hastalığın yavaş ilerlemesi öngörülen (Gleason ≤7, BKN

süresi >2 yıl, ve PSA-İZ >10 ay) hastalarda protokolü henüz netleşmemiş olmakla birlikte "ümitle bekleyiş tedavisi" bir seçenektir (19).

Daha önce de bahsedildiği üzere BKN sonrası tedavi başlama seçeneği olarak ilk verilecek karar lokal yada sistemik nüks olup olmadığıdır. Sistemik nüks düşünülen hastalar lokalize nüksteği gibi kullanılabilir. Lokal kurtarıcı tedavilerden yoksundur. Sistemik nükslü hastaların androjen baskılama tedavisi gibi sistemik tedavi almaları gerekmektedir.

BKN nüks tedavisi başlamadan önce hasta beklentileri göz önüne alınarak risk-fayda değerlendirmesi yapılmalıdır. Çünkü her tedavi seçeneğinin komplikasyon riski mevcut olup tedavi sonrasında da sıkı ve yakın bir takip gerektirmektedir.

Terapötik Tedavi Seçenekleri ise şu şekilde sıralanabilir;

- Prostatik loja radyoterapi
- Tam androjen blokajı
- Aralıklı androjen blokajı
- Antiandrojen ve %alfa-redüktaz inhibitörü kombinasyonu
- Erken kemohormonal yaklaşımlar

### Kurtarıcı radyoterapi

Yapılan 3 büyük randomize kontrollü çalışmada adjuvan radyoterapi verilmesi sonucunda 5 ve 10 yıllık BKN'siz sağkalım oranlarında en az %15 fayda görüldüğü rapor edilmiştir(20-22). Bunlardan en büyüğü olan EORTC-22911 (20) ve en küçüğü olan ARO-96-02 çalışmalarında BKN'siz sağkalım faydası, üçüncü diğer çalışmada ise metastazsız sağkalım faydası amaçlanmaktaydı. Her üçünde de benzer hasta dahil edilme kriterleri vardı ancak EORTC de pT2 R1 hastalar, diğer ikisinde ise pozitif cerrahi sınır olsun yada olmasın pT3 hastalar vardı. Neredeyse her üç çalışmadaki hastalarda %63-68 gibi neredeyse yüksek bir pozitif cerrahi sınır durumu mevcuttu.

RP sonrası PSA artışı lokal rekürrens düşündürüyorsa prostat lojuna küratif amaçlı kurtarıcı radyoterapi uygulanabilir. PSA <1,5 ng/ml iken 64-65 Gy dozda başlanması önerilmektedir. Her üç çalışmada da <66 Gy doz kullanılmıştır. Bununla beraber doz artırımına ilişkin yapılan çalışmalar sonucunda kurtarıcı RT nin daha yüksek dozlarda yapılması ile lokal toksisitede kötüleşme olmadan daha iyi biyokimyasal cevap alınabileceği gösterilmiştir (23,24). 70 Gy lerdeki dozlarda daha iyi BKN'siz sağkalım değerleri gözlemlenmiş olup %50 BKN'siz sağkalım

için 66.8 Gy nin gerekli olduğu tespit edilmiştir. Daha güvenilir belirteçler gibi daha gelişmiş tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle belki de daha yüksek dozların kullanılabilirliği belirtilmiştir. Aynı şekilde 60 Gy verilmiş erkeklerin %9'unda lokal nüks gözlenmiştir ve burada da daha yüksek dozajın ve hedef volümün önemi belirtilmiştir (25).

Hedef volüm tarifi radyoterapistler arasında adjuvan yada kurtarıcı RT'sindeki prostatik alan açısından %65'e varan oranlarda değişiklik göstermektedir (26-28). Bu bağlamda da lokal toksisiteler göz ardı edilmemelidir. EORTC 22911 çalışmasında hastaların %3.1'i en çok diare olmak üzere lokal semptomlar nedeniyle adjuvan RT'yi bırakmak zorunda kalmıştır. Ancak hem adjuvan hem de kurtarıcı radyoterapi grade 3-4 toksisite çok nadir görülmüştür.

Kurtarıcı RT tedavi başarısını öngörmede PSA başlangıç değeri çok önemlidir. RT ile her ne kadar hastaların %60-90'ında PSA tespit edilemez seviyelere düşse de 5 yıllık rekürrensiz sağkalım %10-45'i geçmez (29). Gleason skoru 8-10 arası, pre-RT PSA >2,0 ng/ml, pozitif cerrahi sınır, seminal vezikül invazyonu, PSA-İZ ≤10 ay olan hastalarda RT sonrası başarısızlık görülme olasılığı daha yüksektir. Kurtarıcı RT Nomogramı ile 5 yıllık BKN'siz sağkalım olasılıkları öngörülebilir ve yüksek riskli hastalar değerlendirilirken mesane irritasyonu, radyasyon sistiti, radyasyon proktotiti, impotans ve uzun dönemde ikincil malinite riskleri gibi RT yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

### Androjen baskılama tedavisi

*RP sonrası adjuvan hormonal terapi*  
Postoperatif PSA nüksüyle ilgili randomize kontrollü çalışmaların yokluğunda metastatik hastalık mı yoksa lokal ileri non-metastatik hastalık mı ayırımında daha önceki retrospektif datalara ve diğer klinik verilere bakılmalıdır. Halen yükselen PSA ile ilgili net veriler mevcut değildir. İki randomize çalışmada erken hormonoterapi (HT) ve gecikmiş hormonoterapi verilmiş olan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen veriler değerlendirildiğinde erken HT'nin progresyonu geciktirdiği ancak hastalığa bağlı sağkalımı değiştirmeyeceği görülmüştür (30,31).

Diğer bir randomize çalışmada da pozitif lenf nodu bulunan hastalarda erken HT'nin bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (32,33).

Adjuvan bicalutamid (150 mg) verildiğinde ise lokal ileri hastalarda progresyonun azaldığı gözlemlenmiş ancak sağkalım avantajı

*"Gleason skoru <7, PSA nüks zamanı >2 yıl, PSADT>10 ay olan hastalarda metastatik hastalığa ilerlediğini gösteren kanıt olana kadar izlemek de bir seçenek olabilir."*

gösterilememiştir. Yine Mayo klinikten gelen birçok retrospektif veri değerlendirildiğinde pT3b ve N+ hastalarda RP sonrası HT'nin olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(34-36). Bununla birlikte Mayo klinikteki çalışmalar sonucunda yaklaşık 10.3 yıllık takip sonrasında N+ hastalarda adjuvan HT'nin BKN'yi azalttığı ancak sistemik progresyona ve sağkalıma anlamlı etki etmediği görülmüştür (37). Diğer bir çalışmada ortalama takip süresi 5.2 yıl olup bu çalışmada da erken ve gecikmiş HT verilen N+ hastalarda benzer sonuçlar görüldüğü bildirilmiştir (38).

### RP sonrası PSA nüksünde hormonoterapi

BKN' de eğer sistemik hastalık düşünülüyorsa androjen baskılama tedavisi (ABT) uygulanabilir. Bu tedaviye başlama zamanı konusunda henüz bir konsensus oluşmamıştır. Ancak kurtarıcı radyoterapiyle birlikte androjen baskılayıcı terapilerin kullanılması veya tek başına androjen baskılama tedavisi uygulama şekilleri vardır. Kurtarıcı radyoterapiyle birlikte androjen baskılama tedavisinin kullanılması ile ilgili yürütülen çalışmalarda %7,4 uzak metastaz görülmüştür. Plasebo kolunda ise bu oran %12,6 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada biyokimyasal relaps görülmemesi oranı %57 iken bu oran plasebo kolunda %40'dır (39).

ABT ile dramatik bir tümör gerilemesi, serum PSA düzeyinde uzun dönem kontrolü ve metastatik hastalık semptomlarında anlamlı rahatlama görülmektedir. RP yapılan hastaların %60'ında BKN ABT ile tedavi edilmektedir (40). Metastatik olmayan yalnızca BKN vakalarında ise ABT'nin kullanımı tartışmalıdır. Bu vakalarda iyi prognozlu yada sağkalım avantajı olup olmadığı net değildir. ABT'nin sağladığı faydalarla birlikte birçok yan etkisi de mevcuttur. Bunlar arasında sıcağın artması, kemik metabolizması ve osteoporoz, kas kütle kaybı, artmış fraktür riski, seksüel disfonksiyon, libido kaybı, hafıza kaybı, yağlanma artışı, lipid profil bozulduğu, kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde anlamlı artış en sık görülenlerdir(41).

**Tablo 1.** EAU 2013 RP sonrası PSA relapsı Tedavisi

Öneriler	Derece
Lokal nüksler PSA <0.5 ng/ml ise en iyi kurtarma RT (64-66 Gy) ile tedavi edilir	B
Lokal nüks kabul edilen ancak RT için sağlıklı ve isteksiz hastalarda bekleme tedavisi önerilebilir	B
Sistemik nüks kabul edilen hastalar için en iyi tedavi rejimi klinik metastaz sıklığını azaltan erken androjen baskılama tedavisidir	B
HT için LHRH analog/antagonistleri, orşiektomi yada bikalutamid (150 mg/gün)	A

Bu yan etkiler görüldüğünde diğer metastatik bulguların görülmesine dek ABT'nin ertelenmesi ya da belirlenmiş PSA düzeylerinin öngörüsüne bağlı olarak ABT'nin fayda ve yan etkileri değerlendirilmelidir. Metastatik hastalığın belirtileri ortaya çıkmadan verilen tedaviye "erken", semptomatik duruma geldikten sonra verilen tedaviye de "geç" androjen blokajı denir. 1352 BKN'li hastada yapılan çalışmada yüksek riskli hastalarda (Gleason  $\geq 8$  veya PSA-İZ  $\leq 10$  ay) erken ABT verilmesinin progresyonu geciktirdiği gösterilmiştir (42).

Hormonoterapi seçenekleri arasında olan Luteinize Hormon Releasing Hormon (LHRH) analogları ile tam androjen blokajı uygulanan hastalarda jinekoma ve meme- de hassasiyet en baskın yan etkiler olup, sıcak basması, libido kaybı, impotans anlamı olarak daha nadir görülmektedir. Bu gruplar arasında sağkalım oranları değişmemekle birlikte yine son zamanlarda günlük düşük doz (250 mg) flutamid kullanımı hakkında araştırmalar yapılmaktadır.

Alternatif olarak aralıklı ABT verilmesiyle hem PSA kontrolü sağlanıp hem de yan etkiler en aza indirilebilir. ABT ile androjen duyarsız ve hormonorefrakter periyoda geçiş süresi uzatılabilir. Aynı zamanda düşük yan etkiyle birlikte maliyet avantajı da sağlanmış olur. Aralıklı tedavi ve tam androjen blokajı yapılan hastaları karşılaştıran uzun dönem takipli randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Aralıklı tedavinin yan etkileri azalttığına dair sınırlı bir bilgi vardır (43). Yine aynı şekilde aralıklı tedavinin potansiyel faydalarının yanında uzun dönem etkinliğini karşılaştıran randomize kontrollü uzun dönem çalışmalar yoktur.

Minimal androjen blokajı da bazı çalışmalarda araştırılmış olup, finastarid ve flutamid kombine edilerek BKN' de kullanılabilir. Her iki ajan additif etkiyle intraprostatik testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü inhibe ederek etki eder. Yapılan son raporlanmış çalışmada 73 hastaya finastarid (10 mg/gün) ve düşük doz flutamid (250 mg/gün) kombine edilmiştir ve 6 ay içinde

PSA' da ortalama 1.35 ng/ml düşme gözlenmiştir. Bununla birlikte yalnız %62 hastada PSA <0.2 ng/ml seviyeye düşmüştür(44). 15 aylık takipte ise hiçbir hasta geleneksel HT'ye gerek duymamıştır. Ancak bu konuda daha uzun süreli takibi olan daha yüksek olgu sayılı kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABT alan hastalardaki potansiyel kemik komplikasyonlarını önlemek için ise zoledronik asit ve denosumab gibi ajanlar da kullanılabilir (45).

## İzlem

Gleason skoru <7, PSA nüks zamanı >2 yıl, PSADT>10 ay olan hastalarda metastatik hastalığa ilerlediğini gösteren kanıt olana kadar izlemek de bir seçenek olabilir. Bu hastalarda metastatik hastalığa geçiş süresi ortalama 8 yıl ve metastazdan ölüme kadarki süre de ortalama 5 yıldır (46).

## Sonuç

RP sonrası düzenli takiplerde ard arda iki PSA ölçümünün >0,2 ng/ml olması BKN olarak adlandırılır. Tedaviye başlamada en önemli konu lokal yada sistemik nüks ayırımı yapıp hasta için fayda zarar hesabı iyi yapılarak gerekli tedavinin başlanmasıdır. Burada göz önüne alınması gereken en önemli kriterler PSA devinim değerleri ve tümör özellikleridir. Avrupa Üroloji Derneğinin 2013 kılavuzunda belirtilen RP sonrası BKN' de tedavi şeması ise aşağıdaki tabloda verilmektedir.

## Kaynaklar

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581-92.
2. Djavan B, Moul JOW, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new millennium. *Eur Urol* 2003; 43:12-27.
3. 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* 2002; 20:2869-75.
4. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update *J Urol* 1994; 152:1358-68.
5. Djavan B, Milani S, Fong YK. Benign positive margins after radical prostatectomy means a poor prognosis – pro. *Urology* 2005; 65:218-20.
6. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJJr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24:3973-8.
7. Aus G, Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48:546-51.
8. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 165(4):1146-51.
9. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, Kattan MW, Roach M, Kantoff P, Pienta KJ, Carducci MA, Agus D, Slovin SF, Heller G, Kelly WK, Lange PH, Petrylak D, Berg W, Higano C, Wilding G, Moul JW, Partin AN, Logothetis C, Soule HR. 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* 2004; 22:537-56.
10. Ward JF, Blute ML, Slezak J, Bergstralh EJ, Zincke H. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer or more years after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 170:1872-6.
11. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-41.
12. 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* 2006; 65:965-74.
13. JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821-5.
14. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294(4):433-9.
15. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for post-radiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007; 110, 1417-28.

16. Scattoni V, Picchio M, Suardi N et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007; 52:423-9.
17. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J et al. [11C] choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. *Urol Int* 2008; 81:191-7.
18. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W, Pirich C, Fogelman I, Langsteger W. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol* 2010; 12, 98–107.
19. 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* 2011; 59:572-83.
20. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380(9858):2018-27
21. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
22. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27:2924-30.
23. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:23-7.
24. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:346-50.
25. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25(16):222-9.
26. Mitchell DM, Perry L, Smith S, 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;75:990-3.
27. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4):1090-9.
28. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in postoperative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007; 84:121-7.
29. 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* 1999; 17:1155
30. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initials results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.
31. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868-76.
32. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-8.
33. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
34. Zincke H, Lau W, Bergstrahl E, et al. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166:2208-15.
35. Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTx N+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* 1998;159:357-64.
36. Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91:66-73.
37. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007;178 (3 Part 1):864-70; discussion 870-1.
38. Spiess PE, Lee AK, Busby JE, et al. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int* 2007;99:321-5.
39. 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* 2010; 78:S27.
40. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR. Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE). Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer* 2008; 112:307–14.
41. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS. Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007; 110:1493–500.
42. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171:1141–7.
43. Conti PD, Atallah AN, Arruda H et al. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD00500
44. Harding P, Moul JW, McLeod DG. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998;159(Suppl):130 (abstr).
45. Saad F, Olsson C, Schulman CC. Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality of life considerations throughout the continuum of care. *Eur Urol* 2004; 46: 731–9; discussion 739–740.
46. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.