

# Erken postoperatif radyoterapiden fayda sağlayan prostat kanserli hastaların belirlenmesi: EORTC 22911.

Dr. Kadir Türkölmez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

## Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911.

Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L; EORTC 22911.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital and University Health Network, Toronto, Canada

*J Clin Oncol.* 2007; 25(27): 4178-86.

### ABSTRACT

**Purpose:** The randomized controlled European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial 22911 studied the effect of radiotherapy after prostatectomy in patients with adverse risk factors. Review pathology data of specimens from participants in this trial were analyzed to identify which factors predict increased benefit from adjuvant radiotherapy.

**Patients and Methods:** After prostatectomy, 1,005 patients with stage pT3 and/or positive surgical margins were randomly assigned to a wait-and-see (n = 503) and an adjuvant radiotherapy (60 Gy conventional irradiation) arm (n = 502). Pathologic review data were available for 552 patients from 11 participating centers. The interaction between the review pathology characteristics and treatment benefit was assessed by log-rank test for heterogeneity (P < .05).

**Results:** Margin status assessed by review pathology was the strongest predictor of prolonged biochemical disease-free survival with immediate postoperative radiotherapy (heterogeneity, P < .01): by year 5, immediate postoperative irradiation could prevent 291 events/1,000 patients with positive margins versus 88 events/1,000 patients with negative margins. The hazard ratio for immediate irradiation was 0.38 (95% CI, 0.26 to 0.54) and 0.88 (95% CI, 0.53 to 1.46) in the groups with positive and negative margins, respectively. We could not identify a significant impact of the positive margin localization.

**Conclusion:** Provided careful pathology of the prostatectomy is performed, our results suggest that immediate postoperative radiotherapy might not be recommended for prostate cancer patients with negative surgical margins. These findings require validation on an independent data set.

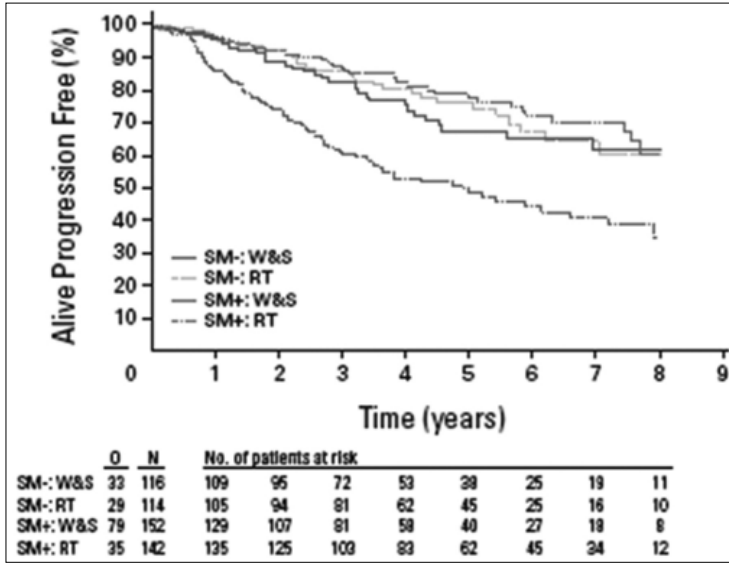
### ÖZET

**Amaç:** Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Kurumunun 22911 no.lu çalışması radikal prostatektomi yapılan ve risk faktörlü hastalarda radyoterapinin etkisini araştırdı. Çalışmaya katılanlardan elde edilen spesimenlerin patolojik verileri adjuvan radyoterapiden anlamlı fayda sağlaması öngören faktörleri belirleyebilmek için gözden geçirildi.

**Hastalar ve Yöntemler:** Radikal prostatektomi yapılan evresi pT3 ve/veya pozitif cerrahi sınırı olan 1005 hastanın 503'ü bekle ve gör koluna alınırken, 502 hasta ise adjuvan radyoterapi (60 Gy konvansiyonel radyoterapi) koluna randomize edildi. Çalışmaya katılan 11 merkezden 552 hastanın patolojik verileri gözden geçirilebildi. Gözden geçirilen patolojik özelliklerle tedavinin faydası arasındaki ilişki log-rank testi heterojenite için (P < .05) ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Patolojik değerlendirim ile belirlenen cerrahi sınır erken postoperatif radyoterapi ile uzun süreli biyokimyasal nüksüz sağkalımı ön görmede en güçlü belirleyici idi (heterojenite, P < .01). Beş yıllık süre için, erken postoperatif radyoterapi cerrahi sınır pozitifliği olan olgular için 291/1000 ve negatif cerrahi sınırı olanlar için ise 88/1000 oranında koruyucu olabildi. Erken radyoterapinin risk oranları pozitif cerrahi sınır için 0,38 (95% CI, 0,26 - 0,54) ve negatif cerrahi sınır için ise 0,88 (95% CI, 0,53 - 1,46) idi. Pozitif cerrahi sınırın lokalizasyonunun anlamlı bir etkisi belirlenemedi.

**Sonuçlar:** Prostatektomi materyalinin dikkatli patolojik incelemesiyle elde ettiğimiz sonuçlar negatif cerrahi sınırlı hastalarda erken postoperatif radyoterapinin önerilmeyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulguların bağımsız verilerle valide edilmesi gereklidir.



**Şekil.** Cerrahi sınır ve tedavi açısından biyokimyasal progresyonsuz sağkalım. **N:** hasta sayısı, **SM:** cerrahi sınır (-) / (+), **W&S:** bekle-gör grubu (kontrol), **RT:** Radyoterapi.

## YORUM

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Grubu (EORTC)'nin 1992 yılında başlattığı 22911 no.lu çok merkezli, randomize ve prospektif bu çalışmada radikal prostatektomi yapılan ve yüksek nüks riski taşıyan (pT3a/b veya pT2 ve (+) cerrahi sınır) 1005 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar iki ayrı kola randomize edilmiştir. Bir kolda 503 hastada izlem yapılırken, ikinci kolda 502 hastaya erken postoperatif 60 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Beş yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım oranları izlem grubunda %52.6 iken adjuvan radyoterapi verilen grupta % 74 olarak bulunmuştur. Bölgesel nüksüz sağkalım oranları ise izlem grubunda % 85.5 iken radyoterapi kolunda % 95.4 olarak bildirilmektedir ve her iki sağkalımın erken radyoterapi alan grupta daha iyi olduğu görülmektedir. Bu hastaların 552'sinin spesimenleri deneyimli bir üropatolog tarafından gözden geçirilmiştir. Buna göre cerrahi sınır, ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu ve Gleason skoru ile 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım arasında ilişki araştırılmıştır. Bu hastaların 322'sinde cerrahi sınır pozitif bulunmuştur ve radyoterapinin olumlu etkisinin öngörmede en önemli faktörün cerrahi sınır pozitifliği olduğu gösterilmiştir. Erken radyoterapi alan ve cerrahi sınır pozitifliği olan grupta radyoterapinin nüksü önleyici etkisi 291/1000 hasta olarak görülürken cerrahi sınır negatif olan grupta 88/1000 olarak görülmektedir. Bunun yorumu cerrahi sınır pozitif olan hastalarda erken radyoterapi verilmesinin 5 yıllık progresyonsuz sağkalımı artırdığı şeklindedir (Şekil). Cerrahi sınır pozitifliğinin olduğu bölge ile radyoterapi ara-

sında ilişki bulunamamıştır. Yazarlar, sonuç olarak radikal prostatektomi sonrası nüks açısından yüksek risk grubunda olsa da eğer negatif cerrahi sınır elde edilmiş ise erken radyoterapi uygulamasına gerek olmayabileceğini ileri sürmektedirler.

Çalışmayla ilgili sorunlardan bahsedecek olursak;

1. Bu çalışmada nüks açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda hormonal tedavinin verilip verilmediği ve verildiyse ne zaman başlandığı net değildir. Eğer bu grup hastada hormonal tedavi erken postoperatif başlanırsa tek başına radyoterapinin etkinliği hakkında net bir yorum yapılamaz. Benim görüşüm radikal prostatektomi yapılan hastalarda nüks açısından risk faktörleri olsa da erken hormon tedavisinin başlanmaması şeklindedir. Öncelikle yapılan cerrahinin etkinliği ve biyokimyasal nüks gelişip gelişmeyeceğinin görülmesi gerekir.
2. İzlem kolunda olan ve nüks düşünülen olgularda (geç) radyoterapinin ne zaman verildiği net değildir. Dolayısıyla elde edilen sonuçlar pozitif cerrahi sınır olan hastalarda erken radyoterapinin geç radyoterapi uygulamasına göre biyokimyasal nüks açısından daha faydalı olduğunu göstermiş oluyor. Ancak geç tedavinin zamanlaması tedavinin etkinliği açısından önemli olabilir. Literatürde postoperatif PSA düzeyi 0.5 ng/ml'nin altında iken verilen radyoterapinin erken başlanan radyoterapi kadar etkili olabileceği ileri sürülmektedir (1).
3. Çok merkezli olan bu çalışmada merkezlerden bildirilen patolojik değerlendiril-

melerle deneyimli üropatoloğun gözden geçirdiği sonuçlar arasında belirgin bir fark olduğu görülmektedir. Bu uyumsuzluk anlamlı olup elde edilen sonuçların sorgulanmasına neden olmaktadır. Cerrahi sınır pozitifliği açısından her iki değerlendirim arasındaki uyum % 69,4 olarak bildirilmektedir. Bu da genel pratikte radikal prostatektomi materyallerinin patolojik değerlendirmesi açısından problem olduğunu göstermektedir.

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal ve bölgesel nüks ile ilgili çok sayıda veri olmasına karşın bu nükslerin öngörülmesi ve engellenmesi netlik kazanmamıştır (2-4). Radikal prostatektomi sonrası nüks açısından bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda en çok tartışılan yaklaşım erken dönemde adjuvan radyoterapi uygulamasıdır. Bununla birlikte radyoterapinin hangi hastalara ve ne zaman verilmesi gerektiği halen aydınlanmamıştır. Bu çalışma mevcut problemi aydınlatmaya yönelik bazı verileri sunmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları erken radyoterapi uygulamasının her ne kadar genel sağkalıma etkinliği hakkında bir sonucu varmasa da nüksüz sağkalıma katkı sağladığını göstermektedir.

Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde en önemli verilerden biri nüks açısından risk taşıyan her hastaya adjuvan radyoterapinin verilmesinin gerekli olmadığıdır. Radikal prostatektomi sonrası nüks açısından bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (5). Bu çalışmada risk faktörleri açısından sadece pozitif cerrahi sınırı olan hastaların adjuvan radyoterapiden belirgin oranda fayda gördükleridir. Başka bir deyişle radikal prostatektomi sonrası nüks riski açısından patolojik bulgulardan seminal vezikül tutulumu, ekstraprostatik yayılım ve Gleason skoru yüksekliği olan hastalarda eğer negatif cerrahi sınır elde edilebilmişse adjuvan radyoterapinin verilmesine gerek olmadığı söylenebilir. Bu hastalarda biyokimyasal nüks ile ilgili bulgular ortaya çıkarsa radyoterapi ilave edilmesi uygundur. Patolojik evre, PSA düzeyi ve Gleason skoruyla sağkalım arasında ilişki olduğu bilinmekle birlikte bu veriler özellikle uzak metastaz gelişimi açısından önemli risk faktörleri olarak kabul edilebilir.

Önemli noktalardan biri de her cerrahi sınır pozitifliği olan hastada erken adjuvan radyoterapinin verilmesinin gerekli olup olmadığıdır. Bizim bilgilerimiz radikal prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği olan her hastada nüks gelişmediği, bunların ancak % 30-75'inde biyokimyasal nüks olduğu bilinmektedir. Ayrıca her biyokimyasal nüks klinik nüks anlamına da gelmemektedir (6,7). Bunun nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte cerrahi sınır pozitifliği

3 şekilde olabilir; 1. gerçek anlamda cerrahi sınır pozitifliği olmadan patolojik incelemeye kaynaklanan sorunlardan dolayı, 2. prostata sınırlı hastalıkta cerrahi tekniğe bağlı iyatrojenik pozitiflik ve 3. ekstraprostatik yayılım ile birlikte olan cerrahi pozitiflik. Bu pozitifliklerden en kötü seyirli olanın 3. grupta izlendiğini söyleyebiliriz. Bu grup hastada erken radyoterapi uygulamasının daha rasyonel olduğu görülmektedir. Organ sınırlı olan prostat kanserli hastalarda cer-

rahi sınır pozitifliği olsa da nüks ile bulgular ortaya çıkıncaya kadar beklemek daha akılcı görünmektedir. Çünkü bu hastaların önemli bir kısmında kür elde edildiği görülmekte ve hepsine ek radyoterapi verilmesinin en azından bu grup hastada gereksiz ek bir tedavi olduğunu söyleyebiliriz (6-8).

Özetle, Radikal prostatektomi yapılan ve nüks açısından riskli gruptaki hastalarda ek tedavi uygulaması tartışmalı bir konudur. Hangi hastalara, hangi dozda ve ne zaman ek

tedavi verilmesi net değildir. Bu konuda daha çok çalışmaya gereksinim vardır. Çok merkezli, prospektif ve randomize olarak planlanan bu çalışmanın sonuçları analiz edildiğinde; Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda erken radyoterapi uygulamasının biyokimyasal veya bölgesel nüksü oranlarını anlamlı oranda azalttığı bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitifliği olmayan yüksek nüks riski olan hastalarda erken radyoterapi uygulamasının gerekli olmayabileceği görülmektedir.

#### Kaynaklar

1. Schwarz R, Graefen M, Krüll A. Therapy of recurrent disease after radical prostatectomy in 2007. *World J Urol.* 2007;25: 161-7.
2. Morris SL, Parker C, Huddart R, ve ark. Current opinion on adjuvant and salvage treatment after radical prostatectomy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2004;16: 277-282
3. Simon MA, Kim S, Soloway MS: Prostate-specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol.* 2006;175: 140-144
4. van der Kwast TH, Collette L, Van Poppel H, ve ark. Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911). *Virchows Arch.* 2006;449: 428-434.
5. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, ve ark. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;216: 34-36.
6. Graefen M. The positive surgical margin after radical prostatectomy: why do we still not really know what it means? *Eur Urol.* 2006;50(2): 199-201
7. Vis AN, Schröder FH, van der Kwast TH. The actual value of the surgical margin status as a predictor of disease progression in men with early prostate cancer. *Eur Urol.* 2006;50(2): 258-65.
8. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, Schlömm T, Chun FK, Currlin E, Walz J, Steuber T, Graefen M, Huland H. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006;49(6): 1011-8.