

# Prostat kanserinde postoperatif radyoterapi

Dr. Şefik İğdem

Metropolitan Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul

## Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794

Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al.

*J Clin Oncol* 2007;25:2225-2229.

### ABSTRACT

SWOG trial 8794 and EORTC trial 22911 demonstrated that adjuvant radiation reduces the risk of biochemical failure over radical prostatectomy alone. In a new analysis Swanson et al stratified patients enrolled in the SWOG trial as to their preradiation PSA levels and correlated with outcomes such as PSA treatment failure, local recurrence, and distant failure. 374 patients with a median follow up of 10.2 years were eligible for his study. For patients with a postsurgical PSA of  $\leq 0.2$  ng/ml radiation was associated with reductions in the 10 year risk of biochemical failure (72% to 42%), local failures (20% to 7%), and distant failures (12% to 4%). For patients with a postsurgical PSA between higher than 0.2 and  $\leq 1$  ng/ml, reductions in the 10 year risk of biochemical failure (80% to 73%), local failures (25% to 9%), and distant failures (16% to 12%) were realized. In patients with postsurgical PSA higher than 1 ng/ml the respective findings were 94% versus 100%, 28% versus 9%, and 44% versus 18%. The authors conclude that the pattern of treatment failure in high risk patients is predominantly local with a surprisingly low incidence of metastatic failure. Adjuvant radiation to the prostate bed reduces the risk of metastatic disease and biochemical failure at all postsurgical PSA levels.

**R**adikal prostatektomi sonrası adjuvan radyoterapinin önemi araştıran iki büyük randomize çalışma yakın dönemde yayınlanmıştır. Bu iki çalışmada yüksek risk faktörlerine sahip olgular prostatektomi sonrası radyoterapi ve izlem kollarına randomize edilmiştir. Her iki çalışma adjuvan radyoterapinin biyokimyasal nüks oranını anlamlı bir şekilde azalttığını göstermiş, Southwest Onkoloji Grubu'nun (SWOG) (1) çalışmasında biyokimyasal nüks olasılığı 5 yılda %48 azalırken, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun (EORTC) (2) çalışmasında bu oran %40 bulunmuştur. Sadece SWOG çalışmasının 10 yıllık sonuçları mevcut-

tur ve bu çalışmada biyokimyasal sağkalımın prostatektomi sonrası hemen yapılan radyoterapi ile %35 arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar sayesinde prostatektomi sonrası tedavi başarısızlıkları hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Her iki çalışma da tedavi başarısızlığının daha çok lokal olduğunu, uzak metastaz riskinin ise düşük olduğunu göstermiştir.

Journal of Clinical Oncology'nin Haziran 2007 sayısında SWOG 8794 çalışmasını tekrar derleyen Swanson ve arkadaşları olguları radyoterapi öncesi PSA seviyelerine göre gruplandırmış ve daha sonraki çalışmalara ışık tutması amacıyla bu grupların PSA tedavi başarısızlığı, lokal nüks ve uzak başarısızlıkla olan ilişkisini araştırmışlardır.

SWOG çalışmasında yüksek risk faktörlerine sahip prostatektomi olgularının prostatik fossaya yapılan adjuvan radyoterapiden yarar görüp görmeyecekleri prospektif olarak değerlendirilmiştir. Ekstrakapsüler tümör yayılımı, pozitif cerrahi sınırlar, veya seminal vezikül tutulumu yüksek risk olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil olabilmek için olgularda lenf nodu tutulumunun olmadığına histolojik verifikasyonu ve kemik sintigrafisinde uzak metastaz varlığının gösterilememesi şart koşulmuştur. Olgular operasyon sonrası 16 hafta içinde çalışmaya kabul edilmişler ve radyoterapi veya izlem kollarına randomize edilmişlerdir. Radyoterapi sadece prostatik fossaya uygulanmıştır. Ön/arka ve iki lateral alandan oluşan "kutu" veya ark tekniklerinin kullanılmasına izin verilmiştir. Lateral alanlarda rektumun en azından bir bölümünün bloklanarak korunmasına özen gösterilmiştir. Bu alanlardan prostat yatağına 60-64Gy uygulanmıştır.

Swanson ve arkadaşlarının bu çalışmasına SWOG çalışmasına alınan 425 olgudan prostatektomi sonrası PSA düzeyi hakkında bilgi olan 374'ü dahil edilmiştir. 10.2 yıllık medyan takip sonrasında radyoterapi kolundaki olgularda metastazsız sağkalımda %25 azalma gözlenmiştir (hazard ratio 0.75, %95 CI 0.55-1.02; p=0.063). İzlem kolundaki 211 olgunun 35'inde (%17) metastaz gelişirken,

bu oran radyoterapi kolunda %8 bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Prostatektomi sonrası PSA düzeyi belirlenemeyen seviyelere inen ( $PSA \leq 0.2 \text{ ng/ml}$ ) grupta genel PSA nüks riski radyoterapi ile %57 azalmıştır ( $p < 0.001$ ). Radyoterapi klinik nüks (lokal veya metastatik) veya ölüm riskini de %38 azaltmıştır ( $p < 0.001$ ). İzlem kolundaki 211 olgudan 111'inde (%52.6) hastalığın nüksü veya ölüm gözlenirken, adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda bu oran sadece %39.3 bulunmuştur.

Bunlara ek olarak adjuvan radyoterapi PSA nüksünü 5 yılda %64'den %41'e, 10 yılda da %77'den %55'e indirmiştir. PSA başarısızlığına kadar geçen süre radyoterapi kolunda medyan 9.2 yıl, izlem kolunda ise 2.2 yıl olarak bulunmuştur.

İzlem kolundaki 184 olgudan 122'sinde (%66) prostatektomi sonrası PSA değeri  $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$  (belirlenemeyen düzeyde), 44 olguda (%24) 0.2-1 ng/ml, 18 olguda (%10) 1 ng/ml'den daha yüksek bulunmuştur. Bu oranlar radyoterapi kolu için sırasıyla 122 (%64), 57 (%30) ve 11 (%6) dir. İzlem grubunda postoperatif PSA düzeyi  $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$  olan olgularda 10 yılda biyokimyasal nüks olasılığı yüksek bulunmuş (%72) ve PSA düzeyi 0.2-1 ng/ml olan olgularla karşılaştırıldığında bir fark gösterilememiştir (%80). Radyoterapi alan grupta ise PSA değeri  $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$  olan olgularda sonuçların daha iyi olduğu gözlenmiştir (10 yıllık PSA nüksü %42). PSA düzeyi 0.2-1 ng/ml arasında olanlarda 10 yıllık PSA nüksü %73 bulunmuştur. Her iki kolda da postoperatif PSA değeri 1 ng/ml'nin üzerinde olan olgularda yüksek kontrol değerleri gösterilememiştir.

Radyoterapi tüm olgularda metastaz riskini %16'dan %7'ye, klinik nüks riskini %22'den %8'e indirmiştir. Biyokimyasal sağkalımda olduğu gibi metastatik hastalık olasılığında da azalma tüm postoperatif PSA alt gruplarında gözlenmiştir.

İzlem grubundaki 70 olguya PSA nüksü nedeniyle kurtarma radyoterapisi uygulanmıştır. Bu olguların 56'sında postoperatif PSA, kurtarma radyoterapisine başlama tarihi, ve kurtarma radyoterapisi sonrası izlemede PSA ölçümleri kaydedilmiştir. Postoperatif PSA değeri  $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$  olan 34 olguda kurtarma radyoterapisi sonrası 5 yıllık biyokimyasal sağkalım %38, PSA nüksüne kadar geçen süre medyan 2.8 yıl bulunmuştur. Postoperatif PSA değeri 0.2-1 ng/ml olan 17 olguda ise bu değerler sırasıyla %18 ve 1 yıl idi. Karşılaştırılacak olursa adjuvan radyoterapi alan kolda postoperatif PSA değeri  $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$  olan olgularda 5 yıllık biyokimyasal sağkalım

%77, PSA değeri 0.2-1 ng/ml olanlarda ise %34 bulunmuştur.

SWOG ve EORTC çalışmalarının ortak özelliği prostatektomi sonrası patolojik yüksek risk faktörlerine sahip olgularda uygulanan adjuvan radyoterapinin biyokimyasal nüks riskini anlamlı derecede azaltmasıdır. SWOG 8794 çalışması planlanırken çalışmanın olumlu sonuçlanacağından şüphe duyuluyordu. Bunun sebebi bu olgulardan çoğunun uzak bölgelerde nüks edeceği düşüncesi idi. Fakat her iki randomize çalışma da bunun aksini kanıtlamıştır. EORTC çalışmasında izlem kolunda klinik lokal nüks sistemik nüks göre 4 kat fazla bulunmuştur. SWOG çalışmasında ise lokal nüksler sistemik nükslerden %30 fazladır. Her iki çalışmada lokal radyoterapiyle elde edilen pozitif sonuçlar, prostat yatağındaki persistan mikroskopik kalıntı olasılığına bugüne kadar yeterince önem verilmediğini kanıtlamaktadır. SWOG çalışmasında radyoterapi lokal kontrolü artırarak uzak metastaz gelişme olasılığını %16'dan %7'ye düşürmüştür.

Her iki çalışmada da 60-64 Gy gibi günümüz için düşük kabul edilebilecek dozlarla anlamlı lokal cevap elde edilmesi bu konuda yapılması düşünülen çalışmalar için önem taşımaktadır. Özellikle Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi gibi tekniklerle 66-70 Gy'i prostatik fossaya güvenli bir şekilde vermek mümkün olmaktadır (3). Lokal kontrolde düşük dozlarla alınan bu olumlu cevabın daha yüksek dozların kullanımı veya diğer adjuvan modalitelerin eklenmesi ile artırılması cevap oranlarında gelişmelere neden olabilecektir.

Bu çalışmada vurgulanan diğer bir konu da radyoterapi öncesi (prostatektomi sonrası) PSA değerlerinin sağkalım için prediktif önemi. EORTC çalışmasına dahil edilen PSA'sı belirlenemeyen düzeylerde olan ( $\leq 0.4 \text{ ng/ml}$ ) olgularda 5 yıllık biyokimyasal sağkalım %74, SWOG çalışmasında ise ( $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$ ) %77'dir. Preradyoterapi PSA değerleri 0.2-1 ng/ml olan olgularda ise bu oran %34'e düşmektedir. Her iki grup arasında uzak metastaz gelişimi açısından anlamlı bir fark olmaması, PSA kontrolündeki bu düşüşün lokal kalıntının yok edilememesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. PSA düzeyi tümör yükü hakkında güvenilir bir gösterge olduğundan, yüksek PSA'lı olgularda radyoterapinin kalıntı hastalığı yok etmede başarısız olduğu gözlenmektedir. Bu da radyoterapinin hemen mi yoksa PSA nüksü gözlemlendiğinde mi verilmesi gerektiği sorusunu bir kez daha gündeme taşımaktadır. İzlem kolunda 10 yılda olguların %23'ünde PSA nüksü gözlenmemiş-

tir. Eğer radyoterapi hemen prostatektomi sonrası değil de PSA nüksünde verilirse, PSA nüksü yaşamayan bu %23'lük alt grup gereksiz radyoterapiden korunabilir. Bu çalışmada radyoterapinin PSA nüksüne kadar ertelenmesinin etkileri de araştırılmıştır. İzlem kolunda PSA değeri  $\leq 0.2 \text{ ng/ml}$  olan iyi risk grubunda radyoterapi PSA nüksünde verildiğinde radyoterapi sonrası 5 yıllık biyokimyasal kontrol %38 bulunmuştur. Bu oran hemen radyoterapi alan gruptaki %77'lik biyokimyasal kontrolden daha kötü, fakat 0.2-1 ng/ml'lik orta risk grubundakilerle (%34) benzerdir. İyi risk grubunda PSA nüksünde radyoterapi uygulananlarla, orta risk grubunda hemen radyoterapi alan olgularda benzer PSA kontrolünün sağlanması kontrolün uygulama zamanından çok mikroskopik kalıntı hastalık yüküyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Yüksek dozlarla baki hastalıkta kontrol olasılığının artması, günümüzde kullanılan doz seviyelerinde radyoterapiyi uygulamak için PSA nüksünü beklemenin anlamsız olduğunu düşündürmektedir.

Yazarlar sonuç olarak prostatektomi sonrası yüksek risk faktörlerine sahip olgularda yüksek biyokimyasal ve klinik başarısızlıkların gözlemlendiğini, bu başarısızlıkların yüksek oranda prostat yatağında olduğunu bildirmektedir. Bu olgulara prostatektomi sonrası hemen uygulanacak adjuvan radyoterapi hem biyokimyasal hem de klinik kontrolü arttırmaktadır. Dolayısıyla yüksek risk prostat kanserli olgulara prostatektomi sonrası adjuvan radyoterapinin standart tedavi olarak sunulması önerilmektedir.

SWOG 8794 çalışmasının bir alt grup analizini oluşturan bu çalışmada yüksek risk kriterlerine sahip prostat kanserli olgular prostatektomi sonrası PSA değerlerine göre alt gruplara ayrılmış ve PSA düzeyinin prediktif değeri her alt grupta gösterilmiştir.

Daha önce bir çok retrospektif çalışmada (4) adjuvan tedavinin kurtarma tedavisine göre biyokimyasal kontrol açısından daha etkili bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda sonuçları açıklanan EORTC ve SWOG çalışmaları adjuvan radyoterapi uygulanan ve izlenen gruplar arasında sağkalım açısından bir fark gösterilememiştir. Fakat, gerek biyokimyasal ve lokal kontrol, gerekse hormonoterapiye kadar geçen süredeki anlamlı farklar yüksek riskli prostat kanserli olgularda adjuvan radyoterapine daha sık kullanılmasına neden olmuştur. Her iki çalışmada da lokal nükslerin beklenen aksine uzak metastazlardan daha sık gözlenmesi olası lokal mikroskopik kalıntı varlığının önemini gündeme getirmiştir. PSA düzeyleri prosta-

tektomi sonrası olası kalıntı tümör yüküne işaret etmektedir. Kullanılan dozlarla radyoterapiden alınan biyokimyasal başarının, artan PSA düzeyleri ile ters orantıda olması mikroskopik lokal tümör yükünün önemini kanıtlamaktadır. Dolayısıyla 70Gy'e varan yüksek dozlarla kalıntı hastalığın kontrolünün mümkün olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde de yüksek risk kriterlerine sahip prostat kanserinde adjuvan radyoterapi uygulanması giderek artmaktadır. Üç boyutlu konformal radyoterapi ve Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile hedef volüme yüksek doz

verirken komşu organları korumak mümkün olabilmektedir. Bir çok klinikte bilgisayarlı tomografi yardımıyla yapılan planlamalarda prostat yatağı, operasyon sırasında yerleştirilen kliplerle rahatlıkla belirlenebilmekte ve bu sınırlı bölgeye 66-70Gy güvenle verilebilmektedir.

Yüksek riskli gruptaki bu olgularda radyoterapi ile beraber hormonoterapi veya kemoterapinin kullanılması kontrol oranlarını arttırabilir. RTOG ve EORTC gibi büyük gruplar bu konuda yeni çalışmalar planlamaktadır.

## Kaynaklar

1. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. JAMA 2006; 296:2329-2335.
2. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2005; 366:572-578.
3. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA 2004; 291:1325-1332.
4. Pollack A, Hanlon AL, Pisansky TM, et al. A multi institutional analysis of adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60 (Suppl 1):186-187.