

RADİKAL PROSTATEKTOMİ SONRASI YÜKSELEN PSA'NIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF RISING PSA AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

TUNÇ M., ERDEMİR F., TEFEKLİ A.H., AKINCI M., KANDIRALI E., ŞANLI Ö.
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Radikal prostatektomi sonrası takipte artık tümör varlığının belirlenmesi veya tümör nüksünün tanımlanabilmesi için PSA önemli bir parametredir. Bu PSA yükselmesi biyokimyasal nüks olarak da adlandırılmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde yapılan radikal prostatektomi olgularından nüks olduğu kabul edilenlerin PSA değerlerinin nasıl bir artış izlediğini inceledik.

Eylül 1992-Nisan 2000 tarihleri arasında kliniğimizde lokalize prostat kanseri ön tanısıyla 195 olguya radikal retropubik prostatektomi uygulandı. Hastaların yaşları 58-74 arasında değişmekte olup ortalama yaş 64.07 idi. Ortalama takip süresi 41.18 (12-96) ay idi.

Postoeratif takiplerde PSA yüksekliği 23 hastada tespit edildi. Bu olgular PSA yükselmesi oluştuktan sonra genel olarak sintigrafi, TRUS ve BT ile değerlendirilmiş olup metastatik odak saptanmamıştır. Bu grupta en erken PSA yükselmesi 3 ay olarak bulunurken en geç PSA yükselmesi ise 60 ay idi. Biyokimyasal nüks (PSA yükselmesi) için en az iki kere PSA düzeylerine bakıldı. 0.4 ng/ml ile üzerindeki değerler PSA yükselmesi olarak değerlendirildi. Olguları bulgularına göre iki gruba ayırdık. İlk üç ay içinde PSA yükselmesi olan grup rest tümör, diğer grup ise biyokimyasal nüks olarak kabul edildi. Nüks gösteren 23 olgunun 14 (%60.86)'ünde geç, 9 (%39.13)'unda erken nüks tespit edildi. Nüks süresi geç nüks eden grupta ortalama 38 (15-73) ay iken erken nüks eden grupta ortalama 6.22 (3-12) ay olarak bulunmuştur.

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksün (PSA yükselmesi) öngörülmesinde preoperatif PSA düzeyi, vezikula seminalis tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği gibi faktörler önemli etkenlerdir. Özellikle risk grubundaki olgular bu açıdan daha yakın takip edilmelidir. Ancak PSA yükselen olgularda herkes tarafından kabul gören tanı ve tedavi yaklaşımı henüz oluşmadığından hastaların özelliklerine göre gerekli işlemler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat, karsinom, prostatektomi, PSA, biyokimyasal nüks

ABSTRACT

For the follow-up of post radical prostatectomy, PSA is an important parameter for assessing the rest tumor and recurrence of tumor. Recurrence of this PSA called as biochemical recurrence. In this study we evaluated the sort of elevation in PSA levels of patients who had radical prostatectomy in our clinic and referred as recurrence.

In our clinic we performed radical retropubic prostatectomy to 195 patients for localized prostate cancer between September 1992 and April 2000. The mean age of the patients was 64.07 (58-74). Mean follow up was 41.18 (12-96) months.

In postoperative period increase in PSA was assessed in 23 patients. After recurrence of PSA these patients were evaluated with scanning, TRUS and CT and found no metastasis. In this group the earliest and latest PSA recurrence third and sixth months respectively. For biochemical recurrence, levels of PSA were assessed at least two times. PSA over 0.4 ng/ml was considered as recurrence. According to our findings we separated patients into two groups. Patients having PSA recurrence in the first three months and after three months is considered as early and late recurrence respectively. Of 23 patients having recurrence, 14 (60.86%) had late and 9 (39.13%) had early recurrence group. Recurrence in late and early group were between 38 (15-73) months and 6.22 (3-12) months respectively.

Factors like preoperative PSA value, invasion of the vesicula seminalis, positive surgical margins are important for presumption of biochemical recurrence (elevation of PSA) after radical prostatectomy. Especially cases with risks should be closed followed up. In cases that have elevation PSA should be evaluated and treated individually because there is no widely acceptable consensus for the diagnosis and treatment of these subjects.

Key Words: Prostate, carcinoma, prostatectomy, PSA, biochemical recurrence.

GİRİŞ

PSA (Prostat spesifik antijen)'nin 1988 yılından itibaren klinik kullanıma girmesiyle birlikte lokalize prostat kanseri insidansı artarken, tanı sırasında ileri evre prostat kanser insidansı azaldı¹. Bu değişim lokalize prostat kanserinde kesin tedavi yöntemi olarak radikal prostatektominin gelişmesine ve öne çıkmasına neden oldu².

Günümüzde PSA ölçümleri gerek tarama testi gerekse prostat kanserinin tedavisinin izlenmesinde güvenilir bir araç olarak kullanılmaktadır. Radikal prostatektomi sonrası PSA takipleri hastalığın seyrini belirleme ve takip açısından zorunludur. Radikal retropubik prostatektomi sonrası ameliyat etkinliği bu parametre ile değerlendirilir ve bu değerin 0.4 ng/ml üzerine çıkması tümör nüksünü akla getirmektedir^{3,4}. Tanımlanan yüksek PSA'nın lokal nüks, uzak metastaz veya selim rest dokuya ait olduğunu tam olarak ortaya konulamamaktadır. Ancak gleason skor > 7, seminal vezikül invazyonu, lenf nodu pozitifliği olanlar, radikal prostatektomi sonrası 1 yıl içinde PSA yüksekliği, yıllık PSA yüksekliği 0.75 ng/ml'den fazla olması ve 6 aydan uzun sürede iki katına çıkan PSA değerleri uzak metastazı düşündürmektedir. Bu sorulara tam cevap bulunamadığı için radikal prostatektomi sonrası postoperatif takiplerde yükselen PSA'nın ne zaman (erken veya geç), nasıl (lokal eksizyon, radyoterapi, hormonal terapi) tedavi edileceği konusuna açıklık getirilememiştir⁵.

Bu çalışmada kliniğimizde radikal retropubik prostatektomi yapılan ve takiplerde PSA'nın yükseldiği olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde Eylül 1992-Nisan 2000 tarihleri arasında yaş ortalaması 64.07 (56-74) yıl olan 195 olguya lokalize prostat kanseri nedeniyle literatürde önceden tanımlandığı gibi standart radikal retropubik prostatektomi ameliyatı yapıldı⁶. Preoperatif değerlendirme ayrıntılı anamnez, parmakla rektal muayene (PRM), serum PSA düzeyi, TRUS (Transrektal Ultrasonografi), gerektiğinde abdominal ve pelvik BT (Bilgisayarlı Tomografi), kemik sintigrafisi ve transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsilerle yapıldı. Sekstant biyopsi için 18 no biyopsi iğnesi kulla-

nıldı. Klinik evreleme parmakla rektal muayene yöntemi ile 1992 yılında öngörülen AJCC sisteminde göre yapıldı⁷. Serum PSA ölçümleri bütün bu radyolojik ve biyopsi çalışmaları ile parmakla rektal muayeneden önce yapıldı. Buna göre fizik muayenede palpe edilemeyen tümör, tranüretal rezeksiyon sonucu ya da PSA yüksekliği nedeni ile yapılan prostat biyopsisinde ortaya çıkan tümörler klinik evre T1 olarak kabul edildi. Palpape edilen ancak klinik olarak lokalize tümörler evre T2 olarak değerlendirildi. Hastaların hiçbirisi neoadjuvan hormonoterapi almadı.

Patolojik evreleme İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Radikal prostatektomi sonrası alınan materyaldeki prostat dokusu tüm yüzeyi boyanarak 24 saat %10 formalinle fikse edilip 3 (üç)'er mm'lik dikine kesitlerle işaretlenerek ve tamamı takibe alınarak incelendi. Mikroskopik inceleme ile kapsül, perikapsül doku, perinöral invazyonları, cerrahi sınırlar ve vezikula seminalis invazyonları değerlendirildi.

Postoperatif değerlendirme 1. yıl ayda bir, 2. yıl üç ayda bir, daha sonra 6 ayda bir olmak üzere serum PSA düzeyleri ve yıllık parmakla rektal muayene yapılarak değerlendirildi. Radikal prostatektomi sonrası PSA yüksekliği haftanın hastalar nüks süreleri ve PSA artışları yönünden değerlendirildi. Serum PSA değerine ilk olarak postoperatif 1. ayda bakıldı. Radikal retropubik prostatektomi sonrası takiplerde PSA düzeyi 0.4 ng/ml değerinin üzerinde olan olgular nüks olarak kabul edildi. Postoperatif ilk 12 ay içinde nüks eden grup erken ve 12 aydan sonra nüks eden grup ise geç nüks olarak değerlendirildi. Her iki grubun klinik ve patolojik özellikleri karşılaştırıldı.

BULGULAR

Radikal prostatektomi sonrası olgulardan 1'i prostat kanserine bağlı metastazlar nedeni ile kaybedilirken 1'i perineal sarkom, 1'i primer akciğer kanseri ve 1 olgu da miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedilmiştir. 1 olgumuzun ise hiç takibi yapılamamıştır.

Hastaların ortalama takip süreleri 41.18 (12-96) ay olup ortalama yaş 64.07 (56-74) yıl olarak tespit edildi. Bu takip süresi sonunda sağ kalım %94.73 olarak tespit edildi. Radikal prostatekto-

mi sonrası postoperatif takiplerde anlamlı PSA yüksekliği (>0.4 ng/ml) 23 olguda tespit edildi. En erken PSA nüksü 3 ay, en geç nüks süresi ise 60 ay olarak tespit edildi. 23 olgunun 14 (%60.86)'ü geç, 9 (%39.13)'u erken nüks olarak değerlendirildi. Nüks süreleri göz önüne alındığında erken grupta bu süre 6.22 (3-12) ay, geç nüks eden grupta ise 38 (15-73) ay olarak bulundu. Erken ve geç nüks görülen gruplardaki preoperatif PSA değerleri sırasıyla ortalama 20.04 ng/ml ve 17.23 ng/ml olarak bulundu ($p>0.05$) (Tablo 1).

Kapsül pozitifliği, vezikula seminalis pozitifliği ve margin pozitifliği erken nüks eden grupta sırasıyla %100 (n:9/9), %77.7 (n:7/9), %77.7 (n:7/9) olarak bulunurken geç nüks eden grupta bu oranlar sırasıyla %85.7 (n:12/14), %57 (n:8/14) ve %28 (n:4/14) olarak tespit edildi. Her iki gruptaki transrektal ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsi sonuçlarındaki Gleason skorları arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Erken nüks eden grupta bu skor ortalama 6.4 iken geç nüks eden grupta bu oran 6.2 olarak bulunmuştur. Patolojik materyal değerlendirildiğinde erken nüks görülen gruptaki olguların %100 (n:9/9)'ü PT3b iken PT2 ve PT3a evresinde olgu yoktu. Geç nüks görülen grupta olguların %14 (n:2/14)'ü PT2, %42.86 (n:6/14)'i PT3a, ve %42.86 (n:6/14)'sı PT3b evresinde idi.

Postoperatif takiplerde PSA hızı erken nüks grubunda 1.224 ng/ml/ay iken geç nüks olan grupta bu oran 0.557 ng/ml/ay olarak tespit edildi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Prostat kanserinin biyolojik davranışı oldukça farklı olup 50 yaş üzerindeki erkeklerin %30 ve 80 yaş üzerindeki erkeklerin %60-70'inde saptanabilmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanserler içinde 4. sırada yer almaktadır ve pek çoğu yavaş ilerleyen kanserlerdir. Hastalığın doğal seyri evre, yaş ve preoperatif PSA seviyeleri ile yakından ilişkilidir⁸. Tarama testlerinin yaygınlaşması, erken evrede tespiti ve etkili tedavinin yapılabilmesi prostat kanserinin önemini son yıllarda daha da artırmıştır. Tanı sırasında hastaların %60'ında lokalize, %19'unda lokal ileri evre ve %8'inde ise uzak yayılım görülmektedir. Düşük evreli (T1, T2) hastaların geçerli tedavisi radikal prostatektomi, radyoterapi ve brakiterapi olabilmektedir. Radikal prostatektomi sonrası beş yıllık ortalama progresyon görülme oranları %69-83 iken 10 yıllık oranlar %47-77 olarak bildirilmiştir. Yine beş yıllık hastalıksız sağ kalım %69 civarında iken 10 yıllık oran bu durumda %47 olarak bildirilmektedir^{9,10}.

Postoperatif dönemde hastalığın takibi ve ameliyatın etkinliği PSA düzeyi ile değerlendirilir ve PSA oldukça sensitif bir göstergedir. Serum PSA değerini radikal prostatektomi sonrası rekürens takibinde kullanılması 1988 yılında uygulamaya girmiş olup giderek yaygınlaşmıştır. Radikal prostatektomi sonrası 4 hafta içinde serum PSA düzeyinin tespit edilemeyen seviyeye inmesi beklenir. PSA'da olan yükseklik veya yükselme başlaması prostat kanserinin nüks ettiğini akla getirir. Literatürde tespit edilebilir PSA

	Erken Nüks Eden Grup <12 ay	Geç Nüks Eden Grup >12 ay	P
Yaş	65.88 (59-74)	62.78 (56-71)	
N	9 (%39.13)	14 (%60.86)	
Nüks Süresi (ay)	6.22 (3-12)	38 (15-73)	<0.05
Preoperatif PSA Düzeyi (ng/ml)	20.04 (2-66)	17.23 (2-63)	>0.05
Preoperatif Gleason Skor	6.4 (5-8)	6.2 (5-9)	>0.05
Patolojik Evre	T3b %100 (9/9)	T2 %14 (2/14) T3a %42 (6/14) T3b %42 (6/14)	
Postoperatif Gleason Skor	7.3 (6-8)	6.4 (5-8)	>0.05
Klinik Evre	T1 %33.33 (3/9) T2 %66.66 (6/14)	T1 %57.14 (8/14) T2 %42.85 (6/14)	
PSA Hızı (ng/ml)	1.224	0.557	<0.05
Kapsül Pozitifliği	%100	%85.7	
Vezikula Seminalis Pozitifliği	%77.7	%7	<0.05
Margin Pozitifliği	%77.7	%28	<0.05

Tablo 1. Radikal retropubik prostatektomi yapılan olguların klinik ve patolojik değerlendirilmeleri

seviyelerini nüks olarak kabul edip kullananlar olduğu gibi 0.5 ng/ml değeri ile iki kez arka arkaya yapılan değerlendirmelerde 0.2 ng/ml üzerindeki PSA değerlerini nüks olarak kabul eden çalışmalarda bildirilmiştir¹¹. Postoperatif dönemde hiçbir zaman tespit edilemeyen seviyelere düşmeyen PSA değeri sistemik hastalığı düşündürür. Buna benzer şekilde postoperatif erken dönemlerde yükselmesi metastatik hastalık göstergesidir¹². Yükselen PSA'nın ayırıcı tanısında pek çok yöntem vardır. Bunların başında histopatolojik materyalin tekrar incelenmesi ve selim rest doku ile tümör ayırımında kullanılan idrar serbest/total PSA oranı gelmektedir. Yine nüks ayırımı için TRUS eşliğinde anastomoz biyopsileri, kemik sintigrafisi, MR ve reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu gibi metotlar kullanılmaktadır¹³.

PSA yüksekliğinden aylar ve yıllar sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. Biyokimyasal rekürens muhtemelen hastalık başlangıcı ile ölüm arasındaki süreyi değiştirmemektedir. Serum PSA yükselmesi 5 yıl içinde %22 olarak görülürken Mayo kliniğinde yapılan 10-15 yıllık çalışmalarda bu oranlar %48 ve %60 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ortalama 41.18 (12-96) aylık takip sonunda bu oran %14 (n:23/195) olarak tespit edildi. literatürde 5 ve 10 yıllık geniş serili çalışmalarda biyokimyasal nüks oranları %20 ile %53 arasında değiştiği bildirilmektedir¹⁴. Stamey TA¹⁵ ve Kattan MW¹⁶ yaptıkları çalışmalarda lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi operasyonu yapılan hastalardan postoperatif takiplerinde PSA yükselmesi ve dolayısıyla nüks görülen olguların değerlendirmelerinde preoperatif PSA yüksekliğinin, cerrahi margin pozitifliğinin ve vezikula seminalis tutulumunun prediktif değerleri olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın pek çok çalışmada da bu faktörlerin prediktif değerinin olmadığı belirtilmektedir¹⁷. Benzer şekilde çalışmamızda da preoperatif PSA düzeyi, Gleason skorları ile postoperatif PSA yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bir başka önemli faktörün ise patoloji (T) evresi olduğu ortaya konuldu. Çalışmamızda erken nüks görülen gruptaki patolojik T evresi ve vezikula seminalis tutulumu oranı geç nüks görülen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü olan hastalarda ürologların çoğu gözlem şeklinde ki yaklaşımı klinik bulguların ortaya çıkışına göre önermektedirler. Bundan başka radyoterapi, hormonal manipülasyon gibi farklı yaklaşımlarda vardır. Biyokimyasal rekürens genellikle ameliyattan sonraki 12-36 ay arasında görülür. Klinik bulgular ise 3-7 yıl arasında ortaya çıkar¹⁸. Bizim çalışmamızda bu biyokimyasal nüks süresi ortalama 38 (15-73) ay olarak saptandı. Hormonal veya radyoterapinin sürviye etkinliği tam olarak ortaya konulamamaktadır. Bu yaklaşımlar genellikle semptomsuz dönemi uzatmaktadır. Her iki tedavinin morbiditesi %2-20 arasında değişmektedir. Radyoterapi sonrası PSA seviyesi vakaların %51 ile %94'ünde düşmektedir. David M.Nudell ve arkadaşlarının 105 vakalık serilerinde radyoterapi sonrası bu oran %55 olarak bulunmuştur¹⁹. Klinik gözlemin önemi klinisyenin PSA artış profilini görmesine olanak tanınmasıdır. Çünkü yavaş seyirli ve çok düşük PSA artışları selim prostat kaynaklı olabilir. Takiplerde PSA artış hızı 0.09 ng/ml veya altında ise bu sonuç selim prostat (BPH) lehine değerlendirilebilir. Bu durumda TRUS eşliğinde anastomoz biyopsisi önerilir. Ancak bu konu tartışmalıdır. Lightner ve arkadaşları radikal prostatektomi sonrası PSA yüksekliği saptanan 57 hastanın anastomoz hattı biyopsilerinde %42 oranında pozitiflik saptamışlardır²⁰. Yine Fowler ve arkadaşları PSA rekürensi saptanan ve kemik sintigrafisi negatif olan 41 hastanın tekrarlanan prostatik fossa biyopsilerinde %59 oranında lokal rekürens saptamışlardır²¹. Kiniğimizde radikal prostatektomi sonrası PSA nüksü görülen ilk 6 hastaya TRUS biyopsi yapıldı ve sonuçların tamamının negatif gelmesi üzerine rektal muayenede şüpheli olgulara bu işlem düşünüldü. MR, BT, kemik sintigrafisi tümör nüksü olan dokuda %5 oranında tümör lokalizasyonu yapabilmektedir.

PSA profili postoperatif dönemde rekürens lokalizasyonu ile ilgili bilgide vermektedir. Postoperatif dönemde PSA rekürensi sistemik hastalığı olanlarda lokal yayılımına göre daha kısadır. Partin ve arkadaşları lokal rekürensi olan hastaların %94'ünde PSA artışının 0.75 ng/ml'den daha az olduğunu gösterirken bu oran sistemik hastalığı olanlarda %50 kadardır. PSA rekürensi tüm sonuçlar değerlendirildiğinde rezidüel kanser dokusunu gösterirken PSA artış hızı daha

çok rezidüel dokunun agresivitesini gösterir⁵. Çalışmamızda erken nüks görülen grupta PSA artış hızı ortalama 1.224 ng/ml olarak tespit edilirken, geç nüks görülen grupta PSA artış hızı ortalama 0.557 ng/ml olarak saptandı. Eğer cerrahi sonrası patolojide margin pozitif ve vezikula seminalis tutulumu varsa PSA ikiye katlanma zamanı oldukça kısa olup ortalama 9.4 ayda rekürens görülür. Yine çalışmamızda erken nüks görülen gruptaki margin pozitifliği ve vezikula seminalis pozitifliğinin geç nüks görülen gruba göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p<0.05$). Postoperatif PSA nüksünü öngörmeye klinik muayene, radyolojik tetkikler ve biyopsi bulguları, tümör volümü, DNA plöidisi, prostatik asit fosfataz, lenf nodu tutulumu, hasta yaşı gibi çeşitli yaklaşım öngörülleri vardır²². Alexandre ve arkadaşları 319 vakalılık serilerinde PSA rekürensi saptanan hastaların preoperatif biyopsilerindeki perinöral invazyon ile rekürens arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir²³. Markus Graefen ve arkadaşları 318 vakalılık serilerinde PSA-free oranını 42 aylık takiplerinde %66 olarak tespit etmişlerdir. Yine bu çalışmada hastalar preoperatif PSA seviyeleri, grade ve tümör yüküne göre düşük ve yüksek olmak üzere iki gruba ayırmış olup düşük risk grubunda %75.1, yüksek risk grubunda %20 PSA nüksü olmayan oranlar bulmuşlardır⁴. Biyokimyasal rekürens 5 ve 10 yıllık çalışmalarda çeşitli geniş serilerde %20, %31, %27 ve %53 olarak bulunmuştur. Hızlı PSA rekürensi ve kısa PSA ikiye katlanma zamanı genellikle sistemik metastazla ilgili iken yavaş PSA rekürensi ve uzun PSA ikiye katlanma zamanı prostatik fossadaki lokal rekürens gösterir²⁴. Pruthi ve arkadaşları 80 vakalılık serilerinde PSA ikiye katlanma zamanının radikal prostatektomi sonrası patolojik evre ile korelasyon gösterdiğini belirtmektedirler. Bu çalışmada preoperatif PSA'nın kapsül tutulumu, lenf nodu tutulumu ve Gleason derecesinin de postoperatif PSA nüksünü öngörmeye önemli olduğu tespit edilmiş olup postoperatif dönemde PSA nüksü olan olgularda yüksek risk grubundakilerde erken tedaviye başlanması gerektiği vurgulanmaktadır²⁵. Yine Markus Graefen ve arkadaşları 318 vakalılık serilerinde yüksek grade sahip prostat kanserlerinin yüksek biyokimyasal rekürens ile kendilerini gösterdiklerini saptamışlardır⁴. Kliniğimizdeki bu çalışmada da benzer sonuçlar tespit edildi. Aynı çalışmada cer-

rahi sınır pozitifliği patolojik evre ve total kanser volümünün rekürens için bağımsız faktörler olduğu belirtilmiştir.

SONUÇ

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksün (PSA yükselmesi) öngörülmesinde preoperatif PSA düzeyi, vezikula seminalis tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği gibi faktörler önemli etkenlerdir. Özellikle risk grubundaki olgular bu açıdan daha yakın takip edilmelidir. Ancak PSA yükselen olgularda herkes tarafından kabul gören tanı ve tedavi yaklaşımı henüz oluşmadığından hastaların özelliklerine göre gerekli işlemler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Judd W:** Moul. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer: J Urol, 163:1632-1642, 2000.
- 2- **Laufer M, Pound CR, Carducci MA and Mario A:** Eisenberger. Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: Urology, 55: 309-315, 2000.
- 3- **Jhaveri FM, Zippe CD, Eric A:** Clein et al. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10- years results. Urology, 54: 884-890, 1999.
- 4- **Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U, et al:** Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics: European Urology, 36: 21-30, 1999.
- 5- **Partin AW, Pearson JD, Landis PK et al:** Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology, 43: 649-659, 1994.
- 6- **McCarthy JF, Catalona WJ:** Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy İn: Marshall FF, editor. Textbook of operative urology. Philadelphia: JB Saunders, pp: 537-544, 1996.
- 7- **International Union Against Cancer:** Urological tumors: prostate, in Sobin LH, and Wittekind C (Eds): TNM Classification of Malignant Tumors. New York, John Wiley&Sons, 170-173, 1997.
- 8- **Beynon LL:** Incidence carcinoma of the prostate: Selection for deferred treatment. Br J Urol, 55: 733, 1983.
- 9- **Pound CR, Partin AW, Epstein JI et al:** Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and

- cancer control. *Urol Clin North Am.* 24: 395-406, 1997.
- 10- **Zincke H, Oesterling JE, Blute ML et al:** Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2 or lower) prostate cancer. *J urol*, 152: 1850-1857, 1994.
- 11- **Yu H, Diamandis EP, Prestigiacomo AF et al:** Ultrasensitive assay of prostate-specific antigen used for early detection of prostate cancer relapse and estimation of tumor-doubling time after radical prostatectomy. *Clin Chem*, 41: 430,1995.
- 12- **Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB et al:** The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 152:1821-1825, 1994.
- 13- **Tiguert R, Forman JD, Hussain M et al:** Radiation therapy for a rising PSA level after radical prostatectomy. *Seminars in urologic oncology*, 17(3): 141-147, 1999.
- 14- **Walsh PC, Partin AW, Epstein JI:** Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. *J Urol*, 152:1831-1843, 1994.
- 15- **Stamey TA, Villers AA, McNeal JE et al.** Positive surgical margins at radical prostatectomy: Importance of the apical dissection. *J Urol*, 143: 1166, 1990.
- 16- **Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM et al:** A Preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 90: 766, 1998.
- 17- **Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM et al.** Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: Data from the capsure database. *J Urol*, 163: 1171-1177, 2000.
- 18- **Ruffion A, Valignat C, Champetier D et al:** Observation/delayed treatment for rising PSA after radical prostatectomy: Pros and cons. *Seminars in urologic oncology*. 17(3), pp: 135-140, 1999.
- 19- **Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK et al:** Radiotherapy after radical prostatectomy: Treatment outcomes and failure patterns. *Urology*, 54 (6): 1049-1057, 1999.
- 20- **Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK et al:** Prostate-specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 144:921-926, 1990.
- 21- **Fowler JE, Brooks Jr, Pandey J et al:** Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 153: 1011, 1995.
- 22- **Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J et al.** Prediction of progression following radical prostatectomy: A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 20: 286-292, 1998.
- 23- **De la Taille A, Rubin MA, Buttyan R et al:** Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur Urol*, 38:79-84, 2000.
- 24- **Lieskovsky G, Bochner BH, Skinner EC et al:** Evaluation of 20-year experience with radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 161: A329, 1999.
- 25- **Pruthi RS, Johnstone L, Tu L et al:** Prostate-specific antigen doubling times in patients who have failed radical prostatectomy: Correlation with histologic characteristics of the primary cancer. *Urology*, 49: 737-742, 1997.