

## PROSTAT KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ ADJUVANT RADIOTHERAPY IN PROSTATE CANCER

Ufuk ABACIOĞLU\*, Levent TÜRKERİ\*\*

\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İSTANBUL

\*\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ABSTRACT

**Introduction:** Radical prostatectomy is a successful treatment for organ-confined prostate cancer. Long-term progression-free survival can be achieved without additional treatment in cases with pathological T2 disease in the absence of positive surgical margins. However patients with adverse surgical pathologic findings (eg. extracapsular extension, seminal vesicle invasion, positive surgical margins) are at high risk for tumor progression. Postoperative radiation treatment is an invaluable approach for either preventing recurrence or as a salvage treatment. Recent prospective randomized trials have given superior results with the use of adjuvant radiotherapy for high risk patients after prostatectomy. Improved techniques in radiotherapy cause only to mild to moderate morbidity, which does not add significant toxicity to surgery. The role of hormonal therapy with postoperative radiation therapy is another subject which needs further research.

**Key words:** Prostate neoplasms, Radiotherapy, Adjuvant, Salvage

### ÖZET

Radikal prostatektomi, organa sınırlı prostat kanseri için oldukça başarılı bir tedavi yöntemidir. Patolojik evre T2 hastalıkta, cerrahi sınır pozitifliği olmadığı takdirde, ilave bir tedaviye gerek olmadan uzun süreli progresyonsuz sağkalım elde edilebilir. Ancak patolojik olarak kötü hastalık seyri özelliklere sahip (örn. kapsül dışı yayılım, seminal vezikül invazyonu, pozitif cerrahi sınır) hastalar tümör progresyonu açısından yüksek risk altındadır. Ameliyat sonrası radyoterapi nükslerin önlenmesi bakımından veya kurtarma tedavisi olarak çok etkin bir yaklaşım olabilir. Son zamanlarda yapılan prospektif randomize çalışmalar prostatektomi sonrası yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoterapi ile daha başarılı sonuçlar alındığını göstermiştir. Gelişen radyoterapi teknikleri yan etkilerin hafif-orta derecede kalmasını sağlamaktadır. Ameliyat sonrası radyoterapiye ek olarak hormonal tedavinin rolü halen araştırma konusudur.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat neoplazmları, Radyoterapi, Adjuvan, Kurtarma

### GİRİŞ

Prostata sınırlı prostat kanserinde radikal prostatektomi oldukça başarılı bir onkolojik tedavidir ve ülkemizde de artan sıklıkta uygulanmaktadır. Patolojik evresi T2 olan, cerrahi sınırları temiz olgularda ek bir tedaviye gerek duyulmaksızın uzun süreli progresyonsuz sağkalım sonuçları sağlanabilmektedir. Bununla beraber, hastalık kapsül dışına taşığında (pT3) veya cerrahi sınırlarda tümör varlığında hastalıksız sağkalım oranları belirgin olarak düşmektedir<sup>1</sup>. Bu durumda geride kalan subklinik hastalığın ortadan kaldırılmasına yönelik ek tedavilerin tıpkı diğer organ kanserlerinde olduğu gibi fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu derleme yazısında radikal prostatektomi sonrası yüksek risk taşıyan hastalarda adjuvan radyoterapinin (RT) rolünün irdelenmesi ve kurtarma RT'si ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Klinik olarak organa sınırlı prostat kanserinde (cT1-2) kapsül dışına taşma olasılığı %32-61 arasında bildirilmektedir<sup>2</sup>. Seminal vezikül invaz-

yonu %10, lenf nodu pozitifliği oranı %5 civarındadır. Seminal vezikül ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda cerrahi sınır pozitifliği %15-43 arası sıklıkta bildirilmektedir ve radikal prostatektomi sonrası lokal nüks yönünden en önemli belirteçtir.

### Kurtarma Radyoterapisi

Ameliyat sonrası izlemde PSA değerinin ölçülebilir düzeylerde (>0.1 veya >0.2 olarak kabul edilmekte) kalması persistan PSA yüksekliği, önce ölçülebilir eşğin altına düşüp sonradan yükselmesi ise PSA nüksü olarak kabul edilmektedir<sup>2</sup>. PSA nüksü ile klinik nüks arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Klinik nüks gelişiminden 3-5 yıl önce PSA nüksünün görüldüğü tespit edilmiştir<sup>3,4</sup>. Prostatektomi sonrası cT1-2 hastalıkta PSA hastaların %95'inde ölçülebilir değerlerin altına inmektedir. Biyokimyasal nüks geliştiğinde vezikoüretal anastomoz ve prostatik fossa biyopsileri yapılan çalışmalarda pozitif sonuç değişen oranlarda bildir-

rilmiştir<sup>5,6</sup>. Pound ve ark.'nın çalışmasında lokal veya uzak nüks gelişen hastaların tamamında önceden PSA yükselmesi görülmüş, biyokimyasal nüks ile uzak metastaz gelişimi arası süre medyan 8 yıl olarak hesaplanmıştır<sup>7</sup>. Uzak metastaz gelişimi için en önemli belirteçler ameliyat sonrası PSA'nın ikiye katlanma süresi (PSA doubling time) ve cerrahi ile PSA yükselmesi arası süre olmuştur. Sonuç olarak prostatektomi sonrası PSA yükselmesi erken ve güvenilir bir tümör progresyon belirteçidir.

Kurtarma RT'si gerek persistan PSA yüksekliği, gerekse de PSA nüksü için uygulanabilen etkili bir tedavi yöntemidir. Birçok hekim prostatektomi sonrası izlem politikası uygulayarak, PSA nüksü gibi hastalık progresyonu bulguları geliştiğinde kurtarma tedavileri uygulayarak nüksetmeyecek hastaların ek bir tedavi külfetinden kurtarılabilceğini düşünmektedir. Genel olarak kurtarma RT'si ile 3-5 yıllık biyokimyasal kontrol oranları %30-70 arasındadır<sup>8-10</sup>. 1997 yılında American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) tarafından düzenlenen bir konsensus panelinde hiçbir alt grubun kurtarma RT'si ile daha az etkinliğe sahip olmadığı görüşü belirtilmiştir<sup>11</sup>. Yine de, RT öncesi PSA değeri 1.5 ng/ml altı hastalarda, 64 Gy ve üstü dozlarda daha yüksek başarı elde edildiği de bu raporda ortaya konulmuştur.

Kurtarma RT'sinin başarısını belirleyen prognostik faktörleri araştıran çalışmalarda çeşitli faktörler ön plana çıkmaktadır. Anscher ve ark.'nın çalışmasında kurtarma RT'si sonrası biyokimyasal kontrol olasılığını artıran faktörler tek değişkenli analizde pre-RT PSA düzeyinin 2.5 ng/ml ve altı olması, patolojik evre'nin T2 den fazla olmaması, 3-boyutlu konformal RT uygulanması, RT dozunun >65 Gy olması, ameliyat sonrası dönemde PSA'nın ölçülemeyen düzeyde olması ve cerrahi sonrası ilk ölçülebilir PSA değerinin <180 gün olması şeklinde ortaya çıkmış, çok değişkenli analizde ise sadece RT dozunun >65 Gy olması bağımsız prognostik faktör olarak kalmıştır<sup>12</sup>. Yine bir başka çalışmada çok değişkenli analizde seminal vezikül invazyonu, cerrahi spesimen Gleason skoru ve pre-RT PSA değeri çok değişkenli analizde biyokimyasal nüks için anlamlı risk faktörleri olarak gösterilmiştir<sup>13</sup>. Taylor ve ark.'nın çalışmasında kurtarma RT uygulanan grupta persistan PSA yüksekliği nedeniyle RT yapılanlarda 5 yıllık biyokimyasal kontrol oranı %43 iken, PSA nüksü nedeniyle RT

uygulananlarda bu oran %78'e çıkmıştır (p=0.009)<sup>10</sup>.

En iyi kurtarma RT sonuçları pre-RT PSA'nın düşük olduğu hastalarda sağlanmaktadır. Değişik çalışmalarda farklı PSA eşik değerleri (genellikle 1-2 ng/ml arası) saptanmıştır<sup>8,9,12-19</sup>. Forman ve ark. PSA değeri 2 ng/ml altında iken kurtarma RT uygulandığında sonuçların adjuvan RT kadar iyi olabileceğini öne sürmektedir<sup>20</sup>. Patolojik özellikleri yüksek risk tanımına giren hastaların en azından %50'sinin daha sonra kurtarma tedavilerine ihtiyacı olacağından ve daha yüksek RT dozları gerekeceğinden, adjuvan RT (özellikle genç hastalarda) daha çok tercih edilebilecek bir yöntemdir.

### Adjuvan Radyoterapi

Adjuvan RT'nin gerekçesi cerrahi sonrası PSA değerinin ölçülemeyecek düzeyde olmasına karşın, prostat yatağında kalıntı kanser hücrelerinin kalabilmesi nedeniyledir. En hassas PSA ölçüm teknikleriyle bile, 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> tümör hücresi varlığında PSA ölçülebilir değerin altında kalabilmektedir<sup>21</sup>. Lokal mikroskobik kalıntısı olan hastaların önemli bir kısmında lokal nüks gelişmektedir. Lokal nüks ise metastaz gelişmesine ve genel sağkalımın azalmasına yol açmaktadır<sup>7,22</sup>. Prostat yatağına uygulanan adjuvan RT'nin lokal nüks riskini azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle uzun dönemde teorik olarak genel sağkalıma da faydasının olacağı beklenmektedir.

Modern adjuvan RT çalışmalarının prostatektomi sonrası izlem ile karşılaştırıldığı biyokimyasal kontrol sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Eşleştirilmemiş analizde RT grubu hastalar izlem gruplarına göre genelde daha kötü prognostik faktörlere sahiptir. Eşleştirilmiş çift analizinde ise gruplar benzer prognostik faktörlere sahip hale getirilmeye çalışılmıştır. Her iki durumda da 5 yıllık biyokimyasal kontrol oranlarının adjuvan RT uygulanan hastalarda daha iyi olduğu görülmektedir.

### Adjuvan Radyoterapi ve Kurtarma Radyoterapisinin Karşılaştırılması

Birçok grup adjuvan ile kurtarma RT sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırmıştır (Tablo 2). Nerdeyse tamamında kurtarma RT sonuçları daha kötüdür. Burada kurtarma RT uygulanan hastaların izlem sonrasında PSA nüksü veya persistan PSA yüksekliği nedeniyle RT uygulanan hastalar oldu-

ğu unutulmamalıdır. Pollack ve ark.'nın gerçekleştirdiği çok merkezli çalışmada adjuvan veya kurtarma RT uygulanmış 1168 hasta değerlendirilmiştir<sup>23</sup>. Adjuvan RT grubunda medyan 73 aylık takipte 5 yıllık biyokimyasal nüks, uzak metastaz ve genel mortalite oranları sırasıyla %28, %1 ve %4, kurtarma RT grubunda ise medyan 53 aylık takipte aynı oranlar sırasıyla %65, %10 ve %7 olmuştur. Çok değişkenli analizde biyokimyasal nüks için en önemli parametrelerin kurtarma RT'si uygulanması, seminal vezikül invazyonu, yüksek pre-RT PSA değeri, Gleason skoru 8-10 olması ve cerrahi sınırın negatifliği olduğu görülmüştür.

| <b>Tablo 1.</b> Adjuvan radyoterapi-izlem karşılaştırmalı çalışmaları |      |           |          |        |
|-----------------------------------------------------------------------|------|-----------|----------|--------|
| Yazar                                                                 | Sayı | Doz (Gy)  | 5 yıl BK | p      |
| <b>Eşleştirilmemiş analiz</b>                                         |      |           |          |        |
| Schild <sup>37</sup>                                                  | 228  | -         | %40      | 0.0003 |
|                                                                       | 60   | 60-67     | %90      |        |
| Do <sup>38</sup>                                                      | 45   | -         | %25      | 0.005  |
|                                                                       | 30   | 60-68     | %88      |        |
| Vargas <sup>39</sup>                                                  | 583* | -         | %47      | 0.28   |
|                                                                       | 34   | 50.4-66.6 | %57      |        |
| <b>Eşleştirilmiş çift analizi</b>                                     |      |           |          |        |
| Valicenti <sup>40</sup>                                               | 36   | -         | %55      | <0.01  |
|                                                                       | 36   | 64.8      | %88      |        |
| Leibovich <sup>41</sup>                                               | 76   | -         | %59      | 0.005  |
|                                                                       | 76   | 63        | %88      |        |

BK = Biyokimyasal kontrol;

\*: Tüm klinik T1-2 radikal prostatektomi yapılan hastalar

| <b>Tablo 2.</b> Adjuvan radyoterapi ve kurtarma radyoterapisi sonuçlarının karşılaştırılması |      |          |           |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|-----------|----------|
| Yazar                                                                                        | Sayı | RT       | Doz (Gy)  | 5 yıl BK |
| Taylor <sup>10</sup>                                                                         | 71   | Kurtarma | 60-78     | %66      |
|                                                                                              | 75   | Adjuvan  | 51-70     | %88      |
| Vargas <sup>39</sup>                                                                         | 99   | Kurtarma | 54-68.4   | %41      |
|                                                                                              | 34   | Adjuvan  | 50.4-66.6 | %57      |
| Valicenti <sup>30</sup>                                                                      | 34   | Kurtarma | 65        | %59      |
|                                                                                              | 52   | Adjuvan  | 65        | %77      |
| Morris <sup>42</sup>                                                                         | 48   | Kurtarma | 60-64     | %68      |
|                                                                                              | 40   | Adjuvan  | 60-64     | %88      |
| Hagan <sup>43</sup>                                                                          | 116  | Kurtarma | 64        | %51      |
|                                                                                              | 50   | Adjuvan  | 61        | %79      |
| Pollack <sup>23</sup>                                                                        | 921  | Kurtarma | 50-78     | %35      |
|                                                                                              | 247  | Adjuvan  | 50-70     | %72      |

### Faz III Prospektif Randomize Adjuvan Radyoterapi Çalışmaları

Son yıllarda sonuçları açıklanan 3 önemli Faz III prospektif randomize adjuvan RT çalışması bulunmaktadır (Tablo 3). EORTC 22911 çalışmasında radikal retropubik prostatektomi sonrası cerrahi sınırı pozitif veya pT3 prostat kanserli 503 hasta izlem koluna, 502 hasta erken ameliyat sonrası RT koluna randomize edilmişlerdir<sup>24</sup>. RT konvansiyonel yöntemle 60 Gy/6 hafta şeklinde ve cerrahiden sonra 16 hafta içerisinde başlamak üzere planlanmıştır. İlk etapta seminal veziküllerden apekse kadar periprostatik subklinik hastalık bölgesini emniyet payıyla alacak şekilde 50 Gy sonrası, prostat lojuna daha sınırlı bir alandan 10 Gy ek doz verilmiştir. Medyan 5 yıllık takip sonrası RT kolunda 5 yıllık biyokimyasal progresyonsuz sağkalım (biyokimyasal nüks=postoperatif PSA değerinin 0.2 ng/ml üstüne çıkması) %53'ten %74'e çıkmıştır (p<0.0001). Klinik progresyonsuz sağkalım ve kümülatif lokorejyonel nüks oranları da RT kolunda daha iyi çıkmıştır. Grad 2-3 geç yan etkiler beklendiği üzere RT kolunda daha sık görülmekle beraber, grad 3 veya üstü ciddi yan etki ender görülmüştür (izlem kolunda %2.6, RT kolunda %4.2, p=0.07). Yapılan bir pilot çalışmada RT kolunda üriner inkontinans oranlarında anlamlı bir artış gözlenmemiştir<sup>25</sup>. İzlem kolunda prostat kanserine bağlı ölüm sayısı RT kolunun iki katı olmasına rağmen (8'e karşılık 15), genel sağkalımlar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak genel sağkalım farkının gösterilebilmesi için daha uzun süreli takip gerekmektedir. İzlem kolunda kurtarma RT nükseden hastaların yaklaşık yarısında uygulanmıştır. Adjuvan RT'nin hangi hasta grubunda daha faydalı olduğunu araştırmak için daha sonra gerçekleştirilen alt grup çalışmasında, tüm gruplarda biyokimyasal progresyonsuz sağkalım üstünlüğü sağladığı bildirilmektedir<sup>26</sup>.

SWOG 8794 çalışmasında kapsül dışı yayılım, pozitif cerrahi sınır ya da seminal vezikül tutulumu olan toplam 473 pT3 prostat kanserli hasta cerrahi sonrası 60-64 Gy RT veya izlem koluna randomize edilmişlerdir<sup>27</sup>. Medyan 9.7 yıllık takip sonrası biyokimyasal kontrol oranı RT kolunda 5 yılda %38'den %61'e, 10 yılda %23'ten %47'ye çıkmıştır (p=0.0001). Uzak metastazsız sağkalım oranı %61'den %83'e, genel sağkalım oranı da %63'ten %74'e çıkmasına karşın gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine RT fay-

dası her üç risk grubunda da görülmüştür. Seminal vezikül tutulumu olan hastalarda 5 yıllık biyokimyasal kontrol oranı izlem kolunda %22, RT kolunda %57 olmuştur. İzlem kolundaki hastaların %32'sine daha sonra kurtarma RT'si yapılmıştır. RT kolundaki hastaların %39'una sonradan androjen ablasyonu medyan olarak 12.4 yıl sonra gerekirken, izlem kolundaki hastaların %50'sine medyan olarak 9.9 yıl sonra gerekmiştir. İkinci yılda yapılan yaşam kalitesi değerlendirmesinde iki grup arasında fark görülmemiştir.

2005 yılında erken sonuçları açıklanan Alman ARO 96-02 çalışmasında da pT3 hastalarda 4 yıllık biyokimyasal kontrol oranı izlem kolunda %60 iken, 60 Gy RT sonrası %81 olmuştur<sup>28</sup>. Grad 2 geç rektum toksisitesi %3 oranında görülmüştür.

Alman çalışmasında sadece ameliyat sonrası PSA değeri ölçülemez düzeyde olan hastalar değerlendirilirken, EORTC çalışmasında hastaların %30'unda, SWOG çalışmasında ise %55'inde PSA>0.2'dir. Sadece PSA<0.2 hastalar değerlendirildiğinde beklenen RT faydasının daha fazla olması tahmin edilmektedir. Bu çalışmaların uzun süreli takip sonuçları ile birlikte bu konu daha ayrıntılı incelenebilecektir.

### Radyoterapi Tekniği

Prostatektomi sonrası konvansiyonel ve 3-boyutlu konformal/yoğunluk ayarlı RT teknikleri kullanılmıştır. Geçmişte prostat loju ve periprostatik dokular ön-arka ve iki yan alanlardan 8-10 cm genişlik ve 10-12 cm yükseklikte dikdörtgen alanlar açılarak, kemik işaretlerden yararlanarak konvansiyonel yöntemle ışınlanmaktaydı. Günümüzde ise CT ile elde edilen görüntüler aracılığıyla 3-boyutlu görüntüler elde edilerek 3-boyutlu planlama sistemleri sayesinde konformal tedavi uygulanmaktadır. 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.

Zelevsky ve ark.'nın 3-boyutlu konformal RT uyguladıkları 42 hastalık ameliyat sonrası seride medyan 64.8 Gy doz ve 2 yıllık izlemde grad 2 erken üriner toksisite %7, gastrointestinal toksisite %21 oranında görülmüş, hiçbir hastada grad 3 toksisite görülmemiştir<sup>29</sup>. Geç üriner ve gastrointestinal morbidite riskleri ise %5 ve %9 olarak hesaplanmıştır. İnkontinansı olan hastalarda tedaviden 6 ay sonra stres inkontinansta artış %17 oranında görülmüş, ancak bunların çoğunda 12 ay içinde ameliyat öncesi düzeye gerilemiştir.

Adjuvan RT'nin zamanlaması konusunda kesin bir fikir birliği bulunmasa da, adjuvan tanımı ameliyat sonrası 3-6 ay içinde olarak kabul edilmektedir. Üriner kontinansın ameliyat sonrası normale dönmesi birçok hastada 3 ayı geçebilmektedir. Bu nedenle genel yaklaşım kontinansın geri dönmesinin beklenmesi, geri dönmezse de 6 ay içerisinde RT'nin uygulanması yönündedir<sup>2</sup>.

### Doz Eskalasyonu

Postprostatektomi optimal RT dozu tartışmalı bir konudur. Retrospektif çalışmalarda 45 ila 75.6 Gy arası dozlar kullanılmıştır. Genellikle 60-64 Gy arası dozlar uygulanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda tıpkı primer RT'de olduğu gibi ameliyat sonrası adjuvan RT'de de bir doz-yanıt ilişkisi gözlemlenmektedir. Thomas Jefferson Üniversitesinde pT3N0 prostat kanseri nedeniyle adjuvan RT (55.8-70.2 Gy, medyan 64.8 Gy) uygulanan 86 hasta incelenmiş, 61.5 Gy ve üstü doz uygulanan hastalarda 3 yıllık biyokimyasal kontrol oranının %91, altı doz uygulananlarda %57 olduğu görülmüştür (p=0.01)<sup>30</sup>. Yine prostatektomi sonrası PSA yüksekliği nedeniyle RT uygulanan, PSA değeri 0.2-2 ng/ml arası olan hastalarda 64.8 Gy ve üstü dozlarda 3 yıllık biyokimyasal kontrol oranı %79 iken, altı olanlarda %33 olmuştur (p=0.02). Bu nedenle radikal prostatektomi sonrası seçilmiş hastalarda 64.8 Gy ve üstü dozlar önerilmektedir<sup>31</sup>.

**Tablo 3.** Faz III prospektif randomize adjuvan radyoterapi çalışmaları

| Grup                | Sayı | Medyan takip (yıl) | PFS (%) |       | p       | GS (%) |       | p    |
|---------------------|------|--------------------|---------|-------|---------|--------|-------|------|
|                     |      |                    | RP      | RP+RT |         | RP     | RP+RT |      |
| EORTC <sup>24</sup> | 1005 | 5                  | 53      | 74    | <0.0001 |        |       | NS   |
| SWOG <sup>27</sup>  | 410  | 9.7                | 48      | 67    | 0.0001  | 63     | 74    | 0.11 |
| ARO <sup>28</sup>   | 385  | 3.3                | 60      | 81    | <0.0001 |        |       |      |

PFS = Progresyonsuz sağkalım; GS = Genel sağkalım; RP = Radikal prostatektomi; RT = Radyoterapi; NS = Anlamsız

### **Radyoterapi Yan Etkileri**

Prostatektomi sonrası uygulanan RT yan etkileri genellikle hafif şiddette olmaktadır. Üriner stres inkontinans oranları tek başına cerrahi ile %5-10 arası iken, RT uygulananlarda bu oran %12-15'e çıkmaktadır<sup>31</sup>. Erken dönemde klinik olarak anlamlı sistit ve proktit %5-10 arası sıklıkta görülmekte ve basit medikal tedavilerle düzeltilmektedir. Üretral striktür hastaların yaklaşık %5-10'unda gelişebilmektedir. Sinir koruyucu radikal prostatektomiler sayesinde erektile fonksiyon %60-70 oranında korunabilmektedir<sup>32,33</sup>. Postprostatektomi RT uygulamalarının bu yöndeki etkilerini değerlendirebilmek için henüz yeterli veriye sahip değiliz. Az hasta sayılı bir çalışmada erektile fonksiyonun bozulduğu bildirilirken, diğerinde etkilenmediği söylenmektedir<sup>34,35</sup>.

### **Androjen Blokajı**

Son yıllarda lokal postoperatif tedavilerin yanında adjuvan sistemik tedavilerden fayda görebilecek hastalar belirlenmeye çalışılmaktadır. Lokal ileri evre prostat kanserinde primer RT ile birlikte hormonal tedavilerin faydası birçok prospektif çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda en çok kapsül penetrasyonu, seminal vezikül invazyonu, Gleason skoru >7 gibi yüksek riskli hastalarda hormon eklenmesi fayda göstermiştir.

Tarihi bir çalışma olan RTOG 8531 çalışmasında prostatektomi sonrası hastalarda bir alt grup analizi gerçekleştirilmiştir<sup>36</sup>. Kapsül penetrasyonu veya seminal vezikül tutulumu nedeniyle prostatektomi sonrası adjuvan tedavi endikasyonu olan hastalardan 71 hasta RT ile birlikte erken androjen supresyonuna (LHRH analogu, goserelin 3.6 mg/ay), 68 hasta RT sonrası nükle gelişiminde androjen supresyonuna randomize edilmiştir. Çalışmanın bu postprostatektomi alt grubunda, 5 yıllık biyokimyasal nüksüz sağkalım (<0.5 ng/ml) oranları kombine tedavi grubunda %65, sadece RT grubunda %42 olmuştur. Çok değişkenli analizde RT+hormon uygulamasının biyokimyasal nüksüz sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Kombine tedaviler ümit vaat edici olmakla beraber, bu sonuçlar olası bir faydanın dolaylı olarak gösterilmesi olarak kabul edilmektedir.

Halen 2 RTOG çalışması ameliyat sonrası RT ile birlikte yükselen PSA veya ölçülemeyen düzeyde PSA durumlarında uzun süreli hormonal tedavi-

lerin rolünü araştırmaktadır. RTOG 9601 çalışmasında pT2-3 prostat kanserli ve/veya cerrahi sınır pozitif hastalarda PSA değeri 0.2-4 ng/ml arası değerlere yükselen hastalar 64.8 Gy prostatik fossa RT'si sonrası bicalutamide 150 mg/gün x 2 yıl veya plaseboya randomize edilmişlerdir.

RTOG P-0011 çalışmasında ise kapsül penetrasyonu, prostatektomi Gleason skoru 7 ve üzeri, cerrahi sınır pozitif veya seminal vezikül invazyonu gibi yüksek riskli hastalarda adjuvan 63-66 Gy RT'ye androjen supresyon tedavisinin eklenmesinin her iki tedavinin tek başına uygulanmasına göre daha iyi olup olmadığını araştırmaktadır. Çalışmaya katılabilmek için ameliyat sonrası PSA değerinin <0.2 ng/ml olması gerekmektedir. Hasta alımının yavaş olması nedeniyle tek başına hormon kolu kapatılmış, RT +/- hormon kollarına hasta alımı tamamlanmıştır. Her iki çalışmanın sonuçlanması ile prostatektomi sonrası RT ile birlikte hormonal tedavi uygulamalarının rolü belirlenebilecektir.

### **SONUÇ**

Klinik olarak yerleşimli prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uygulanan hastalarda yüksek riskli hastalarda hastalık tekrarı önlemeye yönelik bir tedavi olarak RT uzun zamandır etkili bir şekilde uygulanmaktadır. RT'nin zamanlaması konusu uzun yıllar tartışılmıştır. Adjuvan RT'nin kurtarma RT'sine göre biyokimyasal kontrol açısından daha etkili bir tedavi olduğu gerek retrospektif, gerekse de prospektif çalışmalarla gösterilmiştir. Biyokimyasal kontrolü artırıcı etkinin uzun dönemde klinik kontrol oranları ve genel sağkalımı artırması beklenmektedir. Özellikle son yıllarda sonuçları açıklanan prospektif randomize çalışmalar sayesinde yüksek kanıt seviyesindeki veriler adjuvan RT'nin yüksek riskli hastalarda bugün için standart bir tedavi yaklaşımı olmasını sağlamıştır. Henüz yeterli kanıtı sahip olamasa da, çok yüksek riskli hastalarda tıpkı primer RT uygulamalarında olduğu gibi hormonal tedavi ile kombinasyonunun da başarı oranlarını artırması beklenmektedir.

### **KAYNAKLAR**

- 1- **Perez C, Brady LW, Halperin EC, et al:** Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004

- 2- **Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV:** Prostate Cancer: Principles and Practice. 1st ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 3- **Paulson DF:** Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 152: 1826-1830, 1994.
- 4- **Pollack A, Zagars GK, Kavadi VS:** Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. *Cancer*; 74: 670-678, 1994.
- 5- **Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, et al:** Local recurrence after radical prostatectomy: Characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology*, 47: 225-231, 1996.
- 6- **Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP, et al:** Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: Predictive value of prostate-specific antigen and pathologic stage. *Urology*, 54: 1044-1048, 1999.
- 7- **Pound C, Partin A, Eisenberger M, et al:** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281: 1591-1597, 1999.
- 8- **Cattton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al:** Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol*; 59: 51-60, 2001.
- 9- **Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, et al:** Radiotherapy after radical prostatectomy: Treatment outcomes and failure patterns. *Urology*, 54:1049-1057, 1999.
- 10- **Taylor N, Kelly JF, Kuban DA, et al:** Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 755-763, 2003.
- 11- **Cox J, Gallagher M, Hammond E, et al:** American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. 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 and radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 17: 1155, 1999.
- 12- **Anscher MS, Clough R, Dodge R:** Radiotherapy for a rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy: The first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 48: 369-375, 2000.
- 13- **Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al:** Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 163: 845-850, 2000.
- 14- **Schild SE:** Radiation therapy after prostatectomy: The case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer* 96: 94-98, 2001.
- 15- **Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, et al:** Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 54: 111-117, 1999.
- 16- **Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL, et al:** Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: Analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 59:726-731, 2002.
- 17- **Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, et al:** Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level post-prostatectomy. *Am J Clin Oncol* 23:176-180, 2000.
- 18- **Crane CH, Rich TA, Read PW, et al:** Preirradiation PSA predicts biochemical disease-free survival in patients treated with postprostatectomy external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 39: 681-686, 1997.
- 19- **Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al:** Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high risk pT3N0 prostate cancer: The importance of radiation dose. *Urology* 52:1034-1040, 1998.
- 20- **Forman JD, Velasco J:** Therapeutic radiation in patients with a rising post-prostatectomy PSA level. *Oncology (Huntingt)* 12: 33-47, 1998.
- 21- **Anscher MS:** Adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer: A casualty of the PSA revolution? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 34: 745-747, 1996.
- 22- **Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, et al:** The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer*; 68: 2370-2377, 1991.
- 23- **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* 60 (Suppl 1): 186-187, 2004.
- 24- **Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al:** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*; 366: 572-578, 2005.
- 25- **Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, et al:** Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: Results of a prospective randomized study. *J Urol*; 159: 164-166, 1998.
- 26- **Collette L, van Poppel H, Bolla M, et al:** Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: Do they all benefit from immediate post-operative irradiation? (EORTC trial 22911). *Eur J Cancer*; 41: 2662-2672, 2005.
- 27- **Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, et al:** Phase III randomized study of adjuvant radiation therapy versus observation in patients with pathologic T3 prostate cancer (SWOG 8794). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 63 (Suppl 1): S1, 2005.
- 28- **Wiegel T, Bottke D, Willich N, et al:** Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus "wait and see" (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02 / AUO AP 09/95). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts) Proc ASCO* 23 (No16 Suppl): 4513, 2005.
- 29- **Zelevsky M, Aschkenasy E, Kelsen S, et al:** Tolerance and early outcome of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 42: 501-506, 1998.
- 30- **Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al:** Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 42: 501-506, 1998.
- 31- **Valicenti RK, Gomella LG, Perez CA:** Radiation therapy after radical prostatectomy: A review of the issues and options. *Semin Radiat Oncol* 13: 130-140, 2003.
- 32- **Catalona WJ, Bhis SW:** Nevre-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. *J Urol*; 143: 538-544, 1990.
- 33- **Walsh PC:** Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: An anatomic approach. *NCI Monogr*; 7: 133-137, 1988.

- 34- **Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E, et al:** Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: Improved local control. *J Urol*; 155: 1983-1986, 1996.
- 35- **Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR, et al:** Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary incontinence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve sparing prostatectomy. *J Urol*; 155: 616-619, 1996.
- 36- **Corn BW, Winter K, Pilepich MV:** Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. *Urology*; 54: 495-502, 1999.
- 37- **Schild SE:** Radiation therapy after prostatectomy: Now or later? *Semin Radiat Oncol*; 8: 132-139, 1998.
- 38- **Do LV, Do TM, Smith R, et al:** Postoperative radiotherapy for carcinoma of the prostate: impact on both local control and distant disease-free survival. *Am J Clin Oncol*; 25: 1-8, 2002.
- 39- **Vargas C, Kestin LL, Weed DW, et al:** Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 61: 714-724, 2005.
- 40- **Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al:** The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: A matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 45: 53-58, 1999.
- 41- **Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, et al:** Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. *J Urol*; 163: 1178-1182, 2000.
- 42- **Morris M, Dallow K, Zietman A, et al:** Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 38: 731-736, 1997.
- 43- **Hagan M, Zlotecki R, Medina C, et al:** Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for post-prostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 59: 329-340, 2004.