

Diagnosis and management of biochemical recurrence in patients with prostate cancer who received definitive treatment

Definitif tedavi alan prostat kanserli hastalarda biyokimyasal nüksün tanı ve tedavisi

Hasan Soydan, Kadir Baykal

ABSTRACT

After definitive treatment, recurrence is seen in some patients, as manifested by a rise in prostate-specific antigen (PSA) before clinical progression. Biochemical recurrence (BCR) may herald a life-threatening situation or be an insignificant finding. The definition of BCR depends on the treatment. There is no standardized definition of BCR after radical prostatectomy (RP). The BCR threshold ranges between 0.2 and 0.6 ng/mL. According to the 1997 American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) criteria, BCR after radiotherapy (RT) is 3 consecutive rise or, according to the 2005 consensus panel, 2 or 3 ng/mL rises above the nadir PSA. The clinical course of BCR can be very variable. In some cases, rapid progression and metastasis can develop, whereas in others clinical progression may not occur. An increased risk of clinical progression in patients with BCR is correlated with time to BCR, prostatectomy Gleason score, and PSA doubling time (PSA-DT). An important parameter in determining the treatment option in patients with BCR is systemic or localized BCR. Local recurrence can be detected with a physical examination, imaging techniques, PSA kinetics, and clinicopathological findings. When a tumor is detected with current imaging techniques and biopsy, it may be too late to begin definitive treatment. In patients with BCR after RP, the treatment options are RT and hormone therapy. The BCR-free survival with RT is better when applied at a low PSA threshold. The other important parameters affecting BCR-free survival are the RT dose, total Gleason score, surgical margins, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, and PSA-DT before RT. Treatment options for patients with BCR after RT are RP, brachytherapy, and cryotherapy. Although the morbidity rates were very high in early RP series, contemporary salvage RP series have more acceptable morbidity rates and improvements in local and distant cancer control.

Key words: Biochemical phenomena; diagnosis; prostate cancer; recurrence; treatment.

ÖZET

Definitif tedavi sonrasında, bazı hastalarda nüks görülmekte ve bu durum öncelikle prostat spesifik anti-jende (PSA) yükselme ile kendini göstermektedir. Biyokimyasal nüks (BKN) önemsiz bir bulgu olabileceği gibi, hayatı tehdit edebilecek bir durumun habercisi olabilir. BKN tanımı, uygulanan tedavi şekline göre farklılık gösterir. Radikal prostatektomi (RP) sonrası BKN tanımı için bir standardizasyon yoktur. BKN eşik değeri 0.2-0.6 ng/mL arasında değişmektedir. 1997 kriterlerine göre radyoterapi (RT) sonrası BKN, PSA nadir seviyelerine ulaştıktan sonra 3 ardışık PSA artışı olmasıdır. ASTRO'nun (*the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) 2005 yılında oluşturduğu yeni konsensus paneli, BKN tanımını nadir PSA'nın üzerine 2 ng/mL veya 3 ng/mL'lik artış olması olarak değiştirmiştir. BKN'nin klinik seyri çok değişken olabilmektedir. Bazı vakalarda hızlı bir şekilde progresyon ve metastaz gelişirken, bazılarında klinik hastalık görülmez. BKN'li hastalarda artmış klinik progresyon riskinin, BKN'ye kadar geçen süre, prostatektomi Gleason skoru ve PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT) ile ilişkili olduğu görülmüştür. BKN'li hastalarda tedavi seçeneğini belirleyen önemli bir parametre nüksün lokal ya da sistemik lokalizasyonudur. Lokal nüksü saptamaya yönelik girişimler, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, PSA kinetikleri ve klinik ve patolojik bulgulardır. RP sonrası BKN'si olan hastalarda RT ve hormonal tedavi seçenekleri uygulanabilir. RT düşük PSA değerlerinde uygulandığında BKN'siz başarı oranları artmaktadır. Diğer önemli parametreler kullanılan RT doz miktarı, toplam Gleason skoru, cerrahi sınırların durumu, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyonu olup olmaması ve RT öncesi PSA-DT'dir. RT sonrasında BKN gelişen hastalardaki kurtarıcı tedavi seçenekleri RP, brakiterapi ve kriyoterapidir. Eski serilerde morbidite oranları çok yüksek olsa da, güncel seriler kabul edilebilir morbidite oranları ve düzelmiş lokal ve uzak kanser kontrolüne sahiptir.

Anahtar sözcükler: Biyokimyasal olay; nüks; prostat kanseri; tanı; tedavi.

Department of Urology,
Gülhane Military Medical
Academy, Haydarpaşa Training
Hospital, İstanbul

Submitted:
06.07.2011

Accepted:
16.07.2011

Correspondence:
Hasan Soydan
Department of Urology, Gülhane
Military Medical Academy,
Haydarpaşa Training Hospital,
34600 Üsküdar, İstanbul, Turkey
Phone: +90 216 542 20 20-4306
E-mail: hasan_soydan@yahoo.com

©Copyright 2011 by Turkish
Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

Prostat kanseri erkeklerin en önemli sağlık problemlerinden birisi olup, her yıl Avrupa ve ABD’de 230,000-240,000 kişiye prostat kanseri tanısı konmaktadır.^[1] Tarama çalışmalarının bir neticesi olarak lokalize hastaların saptanma oranları artmıştır.^[2,3] Lokalize hastalığı olanlar definitif tedavi adayı iken, ileri evre hastalarda birincil tedavi hormonal tedavidir (HT). Klinik lokalize hastalığı olanlara risk faktörlerine ve tercihe bağlı olarak değişen oranlarda definitif tedavi [radyoterapi (RT) ve radikal prostatektomi (RP)], aktif izlem ve *watchful waiting* uygulanmaktadır. Klinik lokalize hastalıkta definitif tedavi yapıldığında kanser kontrol oranları yüksek olsa da, bazı hastalarda nüks görülmekte ve bu durum öncelikle prostat spesifik antijende (PSA) yeniden yükselme (biyokimyasal nüks, BKN) ile kendini göstermektedir. Nüks, uygulanan tedavi sonrasında başarı anlamında istenilen sonuca ulaşıldıktan sonra hastalığın biyokimyasal veya klinik olarak tekrarlanması şeklinde tanımlanabilir.

Ultrasonografik testler ile 0.001 ng/mL’lik PSA konsantrasyonları saptanabilir. Bununla beraber saptanabilen hangi PSA’nın sağkalmı etkileyeceği açık olarak bilinmemektedir. Prostat kanser hücrelerinin büyüme hızı ve buna bağlı olarak klinik hastalık oluşum oranları değişkenlik gösterebilir. Ayrıca tedavi sonrasında kalan benign prostat dokusu da PSA üretebilir. Dolayısıyla BKN’nin seyri değişkenlik gösterir. BKN, önemsiz bir bulgu olabileceği gibi, hayati tehdit edebilecek bir durumun habercisi olabilir.

BKN tanımı, uygulanan tedavi şekline göre farklılık gösterir. Ancak tanımlamanın yanı sıra, hangi PSA eşik değerinin sağkalmı etkileyebileceği ve BKN’li hastalarda metastaz ve prostat kanserine özgü mortalite (PKÖM) öngörücüleri saptanmalıdır.

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks

RP sonrasında, teorik olarak, nüks, lokal rezidü ya da metastatik hastalık yokluğunda PSA’nın saptanamayacak seviyede olması gerekir. PSA’nın yarı ömrü 3.15 gündür. Yedi yarı ömürlük ölçüm sonrasında ilk ölçülen değer 0.78^{ine} , dolayısıyla prostatın çıkarılmasından 21-30 gün sonra PSA’nın saptanamayacak değerlere inmesi gerekir.^[4,5] Ancak zaman içinde hastaların %20-30’unda klinik ve radyolojik progresyon olmaksızın BKN görülür.^[6,7] BKN’nin %45’i ilk 2 yılda, %77’si ilk 5 yılda gelişmekte iken, %23’ü 6 ve daha uzun sürede ortaya çıkmaktadır. Dolayısı ile hastaların uzun süre takip gerekliliği vardır.^[8]

Literatürde RP sonrası BKN tanımı için bir standardizasyon yoktur. BKN eşik değeri 0.2-0.6 ng/mL arasında değişmektedir. En sık kullanılan tanım PSA’nın saptanamayacak seviyelere indikten sonra 0.2 ng/mL’nin üstüne çıkmış olmasıdır. EAU (*European Association of Urology*) tarafından tedavi başlangıcı için 0.2 ng/mL’nin üzerinde iki artış olması BKN olarak kabul edilmiştir.^[8] Pound ve ark.^[8] 0.2 ng/mL’nin üzerindeki PSA değerlerini, Kattan ve ark.^[9] ise 0.4 ng/mL’nin üzerindeki PSA değerlerini BKN olarak kabul etmiştir. Amling ve ark.^[10] ise farklı BKN değerlerine göre hastaların seyrini değerlendirdik-

leri çalışmalarında, 0.2-0.29 ng/mL arasındaki hastaların sadece yarısının progresyon gösterdiğini, 0.4 ng/mL’den büyük olan hastaların ise %79’unun klinik progresyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu verilere dayanarak PSA Çalışma Grubu BKN olarak PSA’nın 0.4 ng/mL’nin üzerindeki değerlerin alınması gerektiğini belirtmiştir.^[11] Ancak 2007 yılında yapılan AUA (*American Urological Association*) paneli, literatürde yapılan tarama ile 145 makalede 53 farklı BKN tanımı yapıldığını saptamıştır. Ancak BKN’yi PSA’nın 0.2 ng/mL’nin üstünde olması ve ikinci bir ölçüm ile aynı değerin doğrulanması olarak tanımlamışlardır. Düşük değerlerin alınması belirtecin duyarlılığını artırırken, yüksek değerlerin alınması özgüllüğünü arttıracaktır.^[12]

Radyoterapi sonrası PSA nüksü

RT sonrası BKN’nin tanımlanması daha zordur. RT sonrası PSA, RP sonrasında gibi tesbit edilemeyen değerlere düşmez. Daha yavaş ve sabit olmayan bir PSA düşüşü vardır. RT sonrası tümör eradikasyonu hemen olmamaktadır. Kesin olarak hasara uğramış hücrelerin ölümü aylar alabilmektedir. Benign ve malign hücreler beraber PSA üretebileceği için saptanabilen PSA değerleri artık malign doku anlamına gelmemelidir. En düşük PSA seviyesine ulaşma süresi ortalama 18 aydır ve brakiterapide bu süre daha da uzayabilir. Fijuth ve ark.^[13] ve Zagars ve Pollack^[14] ve RT sonrası PSA yarı ömrünü ortalama 1.9 ay (dağılım 0.5-9.2 ay) olarak bulmuşlardır. Ayrıca özellikle brakiterapi ve yüksek doz RT’de geçici PSA alevlenmesi (PSA *bounce*) görülebilir. RT ile birlikte uygulanan HT’ler de RT sonrası BKN’yi yorumlamayı karmaşık hale getirebilir. Aynı zamanda PSA’daki düşüş seyri RT’nin verilmiş şekli ve dozuna da bağlı olarak değişebilir.^[15]

ASTRO’nun (*the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) 1997 kriterlerine göre RT sonrası BKN, PSA nadir seviyelerine ulaştıktan sonra 3 ardışık PSA artışı veya HT başlamasını sağlayacak belirgin bir PSA artışı olmasıdır. BKN tarihi ise nadir PSA ile ilk artışın orta noktası olarak belirlenmiştir. Yine ASTRO’ya göre ilk 2 yıl 3-4 aylık dönemlerle PSA’ya bakılmalı ve sonra 6 ayda bir PSA değerlendirilmelidir.^[16] ASTRO tarafından yapılan bu tanımlama birçok yazar ve çalışma tarafından sorgulanmış ve farklı modifikasyonlar yapıldığında da PSA nüks oranlarında değişiklik olmadığı gösterilmiştir. ASTRO’nun 2005 yılında oluşturduğu yeni konsensus paneli, BKN tanımını nadir PSA’nın üzerine 2 ng/mL veya 3 ng/mL’lik artış olması olarak değiştirmiştir (Phoenix kriteri).^[17] Ayrıca ilk ASTRO kriterlerinin HT verilmeden yapılan RT vakalarında kullanılmasını tavsiye etmiştir.

PSA testinin yapılma sıklığının biyokimyasal ve klinik nüks bakımından güçlü bir öngörücü olduğu bulunmuş ve duyarlılık ve özgüllüğün yılda iki kez yapılan PSA ile en ideal seviyeye çıktığı gösterilmiştir. Dolayısı ile yapılan çalışmalarda nüks oranlarının yanı sıra hangi sıklıkta yapılan PSA ölçümleri ile nükslerin tanımlandığı belirtilmelidir.^[18]

Biyokimyasal nüksün doğal seyri

BKN'nin saptanmış olması hastaların nasıl tedavi edileceğinin belirlenmesi için yeterli değildir. Çünkü BKN'nin klinik seyri çok değişken olabilmektedir. Bazı vakalarda hızlı bir şekilde progresyon ve metastaz gelişirken, bazılarında klinik hastalık görülmez. BKN'nin doğal seyrininin 1982-1997 yılları arasında yapılan 1997 RP vakasının verilerine dayanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, BKN (PSA ≥ 0.2 ng/mL) hastaların %15'inde saptanmıştır. Beş yıllık dönemde klinik progresyona dönüş riski %27-60 olarak bulunmuş ve BKN gelişen hastaların %34'ünde metastaz gelişmiştir. BKN'li hastalarda klinik progresyon gelişme riskinin, BKN'ye kadar geçen süre, prostatektomi Gleason skoru ve PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca BKN'den klinik progresyona dek geçen süre 8 yıl, klinik progresyondan PKÖM'ye dek geçen süre 5 yıl olarak bulunmuştur. PKÖM riski 5, 10 ve 15 yılda %7, %27 ve %65 olarak saptanmıştır.^[8,19] Çalışma sonunda BKN gelişen hastaların %14.4'ü prostat kanseri nedeni ile ölmüştür. Başka bir çalışmada RP yapılmış 1,746 hastanın %17'sinde BKN saptanmış ve PKÖM'nin 5, 10 ve 15 yılda sırasıyla %1, %5 ve %11 olduğu bulunmuştur.^[20]

RT sonrası BKN'nin doğal seyrininin sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, RT yapılan 676 hastanın 285'inde (%42) BKN gelişmiş ve bunların 178'inde klinik progresyon olmamış ve metastaz gelişmemiştir. Bu 178 hastanın 65'ine HT verilmiş, kalan 113 hasta ise takip edilmiştir. Hastalar BKN ve PSA kinetiklerine göre randomize edilerek yapılmış ve tedavi verilenlerin nadir PSA'ya ulaşma zamanı verilmeyenlere göre daha uzun (8 ay vs. 11 ay) ve BKN gelişmesine dek geçen süre daha kısa (30 ay vs. 24 ay) bulunmuştur. Ayrıca tedavi verilenlerin ortalama PSA-DT değeri daha kısa (9.7 ay vs. 26.4 ay) bulunmuştur.^[21] Takip edilen gruptaki hastaların hiçbirisi ortalama 43 aylık takipte prostat kanserinden ölmemiştir.

Nüksün yerinin tespiti

BKN'li hastalarda tedaviyi etkileyen önemli bir parametre nüksün lokal ya da sistemik oluşudur. Eski verilere bakıldığında BKN'nin daha çok sistemik hastalığı düşündürdüğü ve sadece %6-19 hastada lokal nüks olabileceği sonucuna varılmıştır.^[22-24] Ancak daha yeni çalışmalarda lokal nüksün aslında daha yüksek olduğu belirtilmektedir.^[25,26]

Lokal nüksü saptamaya yönelik girişimler, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, PSA kinetikleri ve klinik ve patolojik bulgulardır. Mevcut görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile tümör saptanabildiğinde [transrektal ultrasonografi (TRUS), kemik sintigrafisi, biyopsi] definitif tedaviye başlamak için artık çok geç olabilir. Çünkü klinik hastalık için RP sonrası 8 yıl, RT sonrası 7 yıl gerektiğini gösteren çalışmalar vardır.^[8,27]

RP sonrası, digital rektal muayene ile prostatik fossa değerlendirilebilir. Prostatik fossa biyopsisi sadece BKN'si olan hastaların küçük bir kısmında pozitif sonuç vermektedir: 4/72 ve 29/100.^[28,29] Prostatik fossa biyopsisi pozitif olanlarla olma-

yanlara kurtarıcı RT yapıldığında 3 yıllık nüksüz sağkalım %49 ve %39 yani benzer olarak bulunmuştur. Dolayısıyla pozitif bir biyopsinin metastatik hastalığı ekarte etmediği ve anastomoz hattı biyopsisinin artık lokal nüksü değerlendirmek için gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır.^[30] RT sonrasında BKN'si olanlarda lokal tedavi yapılmadan, TRUS yardımı ile biyopsi yapılabilir. Biyopsi materyeli RT'nin oluşturduğu etkilere alışkın bir patolog tarafından değerlendirilmelidir. Çünkü görüntü yüksek dereceli tümördeki nekroz ile benzerlik gösterebilir. Ayrıca biyopsi zamanlaması da önemli olup, radyasyondan bir yıl sonra yapıp pozitif olduğu görülen biyopsilerin %30'u 24. ve 30. aylarda benign olarak rapor edilebilir. Sonuçta RT sonrası prostat biyopsisi sadece kurtarıcı RP ve diğer lokal kurtarıcı tedaviler düşünülen vakalarda kişiye göre planlanarak yapılabilir, diğer durumlarda sağladığı katkı çok sınırlıdır.

Diğer bir önemli görüntüleme yöntemi endorektal coil manyetik rezonan görüntülemedir (MRG). Biyopsi ile doğrulanmış lokal hastalığı olan, ortalama tümör çapı 1.4 cm (dağılım 0.8-4.5 cm), PSA değeri 2.18 ng/mL (dağılım 0-10 ng/mL) olan 41 hastanın MRG ile değerlendirildiği bir çalışmada 39 hastada tümör varlığı doğrulanmıştır. Çalışmada MRG'nin biyopsi ile kanıtlanmış hastalardaki duyarlılığının %95, özgüllüğünün %100 olduğu saptanmıştır.^[31] Ancak negatif prediktif değeri konusunda fikir verilmemiştir. Diğer bir çalışmada da PSA 2 ng/mL'yi aştığında endorektal coil MRG'nin lokal nüksü göstermede faydalı olabileceği gösterilmiştir.^[32]

RT yapılan hastalarda da endorektal coil MRG'nin lokla nüksü belirlemedeki rolü araştırılmış ve PSA 2 ng/mL'yi aştığında tanı koyma başarısının arttığı saptanmıştır.^[33] Yüksek çözünürlüklü MRG ve nanopartiküllerin kullanımı ile gizli lenf nodu pozitiflik oranları %35'ten %90'a çıkarılabilir. Ancak bu teknolojinin klinikte kullanımı yaygın değildir.^[34]

Uzak metastazları göstermeye yönelik kemik sintigrafisinin yapıldığı bir çalışmada, pozitif kemik sintigrafisi olanlarda ortalama PSA 30.7 ng/mL olarak tespit edilmiş ve hiçbir hastanın PSA'sının 7 ng/mL'den küçük olmadığı bulunmuştur.^[35] Başka bir çalışmada 127 kemik sintigrafisinin 12'si (%9.4) pozitif olarak bulunmuş ve bu hastaların PSA değerleri kemik sintigrafisi yapıldığı anda 61.3±71.2 ng/mL (dağılım 1.3-123 ng/mL) olarak saptanmıştır. Ayrıca PSA hızları ortalama 22.1±24.7 ng/mL/aydır (dağılım 0.14-60.0 ng/mL/ay).^[36] Fakat bu sonuçların aksini gösteren bir çalışmada ise ne PSA değeri ne de PSA-DT'nin pozitif bir bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisinin öngörücüsü olmadığı bulunmuştur.^[37]

In¹¹¹-capromab pendetide sintigrafinin (ProstaScint) RP sonrası nüks için kullanımı henüz geçerlik kazanmamıştır. Duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri geniş bir aralığa yayılmıştır.^[38]

Hastalığın yerini saptamaya yönelik yapılan pozitron emisyon tomografi-BT (PET-BT) sonuçları umut verici olup, rutin kulla-

nımda henüz geçerliliği gösterilememiştir. PET'in yanlış pozitif değerleri inflamasyona verilen cevap nedeni ile yüksektir.^[39]

Görüntüleme yöntemleri ile nüksün yerini saptamada kısıtlı katkı sağlandığı için, hastaların klinik özellikleri de nüksün yeri için fikir verebilir. Gleason skoru 8'den fazla, klinik evre T2c ve PSA değerleri 10 ng/mL'den büyük olanların nükslerinin uzak olma ihtimali ve PSA-DT'lerinin kısa olma olasılığı daha fazladır. Oysa klinik evre T1c-T2a, PSA 10 ng/mL'den küçük ve Gleason skoru 6 olanlarda lokal nüks ihtimali daha fazladır.

PSA kinetikleri de klinik progresyonu ve PKÖM'i öngörebilmek için kullanılmaktadır. RP sonrası PSA-DT, Gleason skoru ve BKN'ye dek geçen süre klinik progresyon ve PKÖM için öngörücüdür.^[40] PSA-DT'nin 3 aydan kısa olması PKÖM ile ilişkili iken, PSA-DT'nin 12 aydan uzun olmasının klinik olarak anlamsız BKN olduğu ve tedavi gerektirmediği sonucuna varılmıştır.^[41,42] Benzer olarak PSA-DT 3 aydan kısa ise 3 yılda uzak metastaz riski %49, 12 aydan uzun ise %7 olarak bulunmuştur.^[43] Kurtarıcı lokal tedavi için uygun adayların PSA-DT'si 8 aydan uzun olmalı, ancak en iyisi 12 aydan uzun olmalıdır. Diğer bazı çalışmalarda prostat kanserinden ölen bazı hastaların PSA-DT'sinin 3 aydan uzun olduğu, Patel'in çalışmasında olduğu gibi klinik progresyon gösteren hastaların %43'ünün PSA-DT'nin 6 ay ve daha uzun olduğu saptanmıştır.^[42] Dolayısı ile sadece PSA-DT'ye bakılarak risk tanımlaması doğru olmayacaktır. Pound ve ark.^[8] RP sonrası PSA nüksüne dek geçen zamanın 2 yıldan kısa olmasının artmış uzak metastaz riski ile beraber olduğunu göstermiştir. Süre 3 yıla çıkartıldığında risk tanımlamasının daha iyi olduğu ortaya çıkmıştır.^[19] Süre ile ilgili tanımlama RT sonrası da çalışılmıştır. RT sonrası metastaz gelişenlerde bu süre 4.2 ay iken gelişmeyenlerde 18.4 ay olarak bulunmuştur.^[44] En konservatif şekilde davranılacak olursa nüks 3 yıldan daha geç gelişmişse lokal kurtarıcı tedavi önerilmiştir. Diğer bir çalışmada 7 yılda PSA-DT'si 8 aydan kısa olanlarda %54 metastaz geliştiği, PSA-DT 8 aydan uzun olanlarda ise bu oranın sadece %7 olduğu bulunmuştur.^[27]

İlk başvuru anındaki yıllık PSA hızı 2 ng/mL'den fazla olanların az olanlara oranla PKÖM oranları 24 kat fazla bulunmuştur. Dolayısı ile bu hastalar kurtarıcı tedavi için uygun olmayan hastalardır.^[45-47] Son olarak D'Amico ve ark.,^[48] tedavi öncesi PSA hızının 2.0 ng/mL'den büyük olmasının artmış BKN, kanserden ölüm ve herhangi bir nedenden ölüm riski oluşturduğunu göstermiştir.

BKN bakımından en önemli parametrelerden birisi PSA nadir seviyeleridir. PSA nadir seviyeleri 0.2 ng/mL ve daha az olan hastaların 10 yıllık BKN'siz sağkalımı %92 iken 0.3-1 ng/mL arasında olanların BKN'siz 10 yıllık sağkalım oranı %41 olarak bulunmuştur. Nadir PSA seviyeleri 1 ng/mL üstünde olan hastaların hepsinde BKN gelişmiştir.^[49] Diğer bir çalışmada nadir PSA değerlerine göre hastalar sınıflandırıldığında, 5 yıllık BKN'siz sağkalım 0.5 ng/mL, 0.6-0.9 ng/mL, 1-1.9 ng/mL ve

2 ng/mL değerleri için sırasıyla %83, %68, %56 ve %28 olarak bulunmuştur.^[50] PSA nadir seviyelerine ulaşma süresi ise prognostik bir faktör olarak gösterilememiştir.^[51]

RT sonrası BKN'yi öngörmek için geliştirilmiş tedavi öncesi ve sonrası parametreler kullanılarak yapılmış nomogramlar kesinlikle faydalıdır. BKN'nin klinik seyri değişken olduğu için klinik progresyonu, hastalığa özgü sağkalımı ve genel sağkalımı gösteren öngörü araçlarına ihtiyaç vardır.^[51]

Bu nedenle çoklu parametreler kullanılarak BKN'li hastalardan klinik olarak anlamlı olanlar tanımlanmaya çalışılmıştır. Pound ve ark.^[8] tarafından yapılan çalışmada BKN'li 1997 hastada BKN'ye dek geçen süre, Gleason skoru ve PSA-DT'te bakılarak klinik progresyon değerlendirilmiştir. Freeland^[19] ise aynı parametreleri kullanarak, PKÖM'yi öngörmek için risk gruplaması yapmaya çalışmıştır. Gleason skorunun 7 ve üstü, PSA-DT'nin 3 ay ve daha kısa olması ve BKN gelişene dek geçen zamanın 3 yıldan kısa olması PKÖM için riskler olarak tanımlanmıştır.

Tedavi seçimi

BKN'nin klinik seyri farklılık göstermesi nedeni ile keskin sınırları olan tedavi rehberleri yoktur. Tedavi klinik ve radyolojik değerlendirmeye göre kişiselleştirilmelidir. Ayrıca BKN tedavisinde yapılan ikincil tedavilerin sonuçlarını değerlendiren randomize plasebo kontrollü çalışmalar yoktur. Halen ikincil tedavilerin sağkalımı uzattığına dair ve morbiditeyi azalttığına dair veri de yoktur. Ama yine de kurtarıcı lokal ve sistemik tedaviler önerilmekte ve uygulanmaktadır.

Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüks tedavisi

RP sonrası BKN'si olan hastalarda tedavi seçenekleri RT ve HT'dir. Bu iki tedavinin yüksek morbidite oranları olduğu bilinmelidir.

HT'nin hangi PSA değerinde başlanması gerektiği kesin değildir. Tedavi klinik veya radyolojik progresyon gelişene dek geciktirilebilir veya yüksek riskli hastalarda olduğu gibi hemen tedaviye başlanabilir. Bazı çalışmalarda erken tedavi verildiğinde klinik progresyon olmaksızın genel sağkalımda düzelleme olduğu gösterilmiştir.^[52] Metastaz gelişmeden HT verilmeye başlanan 6 çalışma olup, bunların ikisinde küçük bir sağkalım avantajı saptanırken, diğerlerinde bu avantaj gösterilememiştir. Moul ve ark.^[53] erken ve geç HT'yi değerlendirdikleri çalışmalarında, BKN olduğunda ve metastaz geliştiğinde tedavi verilen toplam 1,352 prostat kanserli hastayı içeren çalışmalarında, erken grupta Gleason skoru 8 ve üstünde olanlarda ve PSA-DT 12 ay ve kısa olanlarda klinik progresyona ilerlemede gecikme olduğunu bulmuşlardır. Ancak HT'nin genel sağkalıma katkı sağlamadığı görülmüştür. BKN'li hastalarda HT kullanımının ciddi metabolik, cinsel, kardiyovasküler yan etki ve risklerinin olduğu bilinmelidir.

RP sonrası BKN gelişen hastalardan bazıları RT'den fayda görmektedir. Dört yılda BKN'siz sağkalım %45, başka bir

çalışmada ise %40 olarak bulunmuştur.^[25,26] Ancak bu oranlar süre 10 yıla uzatıldığında %25-30'a inmektedir. Stephenson ve ark.,^[25] BKN'li hastalarda RT'ye verilen cevabı değerlendirdiği çalışmasında kötü prognostik faktörleri olmayanlarda 4 yıllık progresyon olmama olasılığını %71, yüksek riskli olanlarda (Gleason skoru 8 ve üstü, cerrahi sınır pozitifliği) PSA-DT 10 ay ve kısa ise %37, uzun ise %81 olarak bulmuştur. Kurtarıcı RT'de BKN'siz sağkalıma etki eden en önemli parametrelerden biri tedaviye başlandığı andaki PSA'dır. Genel olarak düşük PSA'larda en iyi sonuçlar elde edilir. Ancak burada da kesin bir eşik değer yoktur. RT yapıldığı anda PSA'nın 2 ng/mL'nin altında olması durumunda sonuçlar daha iyidir.^[25] PSA değeri 2 ng/mL'nin altında olanlar da alt gruplara ayrılabilir: 0.6 ng/mL ve altı ve 0.6-2 ng/mL. PSA 0.6 ng/mL'ye eşit ve daha düşük iken yapılan RT'nin sonuçları 0.6-2 ng/mL arasında iken yapılanlardan daha iyi bulunmuştur. Diğer önemli parametreler kullanılan RT doz miktarı, toplam Gleason skoru, cerrahi sınır pozitifliği, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül invazyon olup olmaması ve tedavi öncesi PSADT'dir.^[25,26,30,54] Kurtarıcı RT dozu 66-70 Gy olup, 6-7 haftalık bir zaman aralığında verilmektedir.^[37] Gleason skoru 8-10, RT öncesi PSA 2.0 ng/mL ve büyük, cerrahi sınırları negatif, PSA-DT 10 aydan kısa ve seminal invazyon olan hastalar kurtarıcı tedaviye rağmen hastalığın ilerleme ihtimalinin yüksek olduğu hastalardır. Ancak tedavi erken dönemde başlanırsa yüksek riskli bu hasta grubunda da kurtarıcı tedavi ile iyi sonuçlar elde edilebilir. Cerrahi sınır pozitifliği rezidüel pelvik hastalığa bağlı nüks olasılığının yüksek olduğunu gösterir.^[25,26] EAU 2008 kılavuzlarında RP sonrası nüks geliştikten sonra PSA 1.5 ng/mL'nin altında ise 64-66 Gy kurtarıcı RT önerilmektedir. Ancak halen RT'nin prostatik fossaya sınırlı mı yoksa pelvik lenf nodlarını da içine alarak genişletilmiş yapıp yapılmayacağı konusu tartışmalıdır. RT, IMRT (*Intensity-modulated radiotherapy*) şeklinde uygulandığında doz ortalama 76 Gy (dağılım 70-79 Gy) olabilmekte ve 5 yılda BKN'siz sağkalım %56, klinik nüks olmaksızın sağkalım %86'ya ulaşabilmektedir.^[55] Bu çalışmada yüksek radyasyon dozuna rağmen 5 yıllık grade 2-3 genitouriner toksisite %22, grade 3 toksisite %3, grade 2-3 gastrointestinal toksisite %8 olarak saptanmıştır.

Definitif tedavi olarak RT yapıldığında, beraberinde HT kullanımının sağladığı katkı bilinmektedir. Ancak kurtarıcı tedavi esnasında HT eklenmesinin rolü sorgulanmaktadır. RTOG 9601 çalışması BKN'si olan hastalarda prostatik fossaya 64.8 Gy (1.8 Gy fraksiyonda) ile beraber 2 yıl süreyle 150 mg bicalutamid verilmesini randomize olarak karşılaştırmaktadır. Ayrıca kısa süreli androjen deprivasyon tedavisi eklenmesi ve RT alanına pelvik lenf nodlarının eklenmesinin faydalarının değerlendirildiği diğer bir çalışma (RTOG 0534) ve de farklı iki androjen deprivasyon tedavisinin değerlendirildiği (6 ay, 24 ay) RADICALS çalışması da devam etmektedir.^[39]

RP sonrası nükseden hasta grubunda kriyoterapi sadece 1 çalışmada kurtarıcı tedavi olarak kullanılmıştır.^[56] Hastaların %40'ında PSA'da düşüş olurken, kalan kesimde hastalık ilerleme göstermiştir.

Radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks tedavisi

Daha öncede belirtildiği gibi BKN'nin doğal seyri değişkenlik gösterebilmektedir.

En uzun geçmişi olan kurtarıcı tedavi modalitesi kurtarıcı RP'dir. Güncel serilerde 1960'ların sonlarından itibaren tedavi edilmiş hastalar vardır. Tipik olarak 5 yıllık BKN'siz nüks oranları %50-60 arasında değişmektedir. En büyük seri Mayo kliniğe ait olup 138 hastaya RP yapılmıştır.^[57] Hastaların %39'unda pT2 evre hastalık saptanmış ve ortalama 92 aylık takipte BKN 0.4 ng/mL alındığında, BKN'siz sağkalım %63 olmuştur. Diğer büyük bir seri *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*'a ait olup, ortalama 5 yıllık takibi olan kurtarıcı RP yapılmış 100 hastada, %35 pT2 hastalık saptanırken, BKN 0.2 ng/mL olarak kabul edildiğinde, 5 yıllık BKN'siz sağkalım %55 olarak bulunmuştur.^[58]

Cerrahi esnasında bazı hastalara kurtarıcı tedavi olarak sistoprostektomi yapılması gerekmektedir. Bu hastaların BKN'siz sağkalım oranları RP yapılanlara göre çok kötüdür. Sebebi, yapılan ameliyat tekniğinin yetersizliğinden ziyade sistoprostektominin daha ileri evrelerde yapılma zorunluluğundandır. Diğer taraftan bu hastalarda kurtarıcı tedavinin gerekliliğinin tartışmalı konumunu ortaya çıkarması açısından önemlidir.^[57,58] Cerrahi öncesinde androjen baskılama tedavisi (*androgen deprivation treatment*) kullanımının cerrahi sınırlar üzerine etkisinin değerlendirildiği retrospektif çalışmalarda, cerrahi sınır pozitifliğinde azalma olmadığı görülmüştür.^[57-60] Kurtarıcı cerrahiden beklenen onkolojik sonuçlar hastanın maruz kalacağı ciddi morbiditeler ile dengelenerek hastaya tedaviler önerilmelidir. Perioperatif ölüm 531 hastalık bir kurtarıcı RP grubunda sadece 1 hastada görülmüştür. İdrar kaçırma %0-67 (ortalama %41), mesane boynu kontraktürü %20-30 (ortalama %24), rektal yaralanma %4.7 olarak bulunmuştur.^[61] Tarihsel değerlendirmelere bakıldığında kurtarıcı RP'nin etkinliğinin yetersiz olması ve yüksek morbidite oranları nedeni ile nadiren yapıldığı görülmektedir. Ancak güncel serilerde sadece PSA nüksü olup, klinik progresyon olmayanlarda hastalığın lokal ve uzak kontrol oranlarında artış, morbidite oranlarda azalma olduğu görülmektedir.^[57,58] Kanser spesifik sağkalım oranları %65-73 arasındadır. Ayrıca BKN oluştuktan kısa bir süre sonra RP yapılırsa sonuçların daha da iyileşeceği düşünülmektedir. Bununla beraber güncel serilerde bile yeterli tümör rezeksiyonunun yapılabilmesi için hastaların %20'sinde radikal sistoprostektomi yapılması gerekmiştir.

Kurtarıcı kriyoterapi, ilk olarak 1960'larda denenmişse de terk edilmiştir. 1990'larda Onik ve ark.^[62] tarafından TRUS rehberliğindeki tekniğin geliştirilmesi ile tekrar popülerliğini kazanmış-

tır. Argon gazı kullanan, daha küçük problemleri olan ve brakiterapi benzeri bir yaklaşım kullanılan 3. kuşak kriyoterapi cihazlarının gelişimi ile kriyoterapiye ilgi yeniden artmıştır. 1990'ların sonunda da kurtarıcı lokal tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1992-1995 yılları arasında tedavi edilen 131 hastanın verileri değerlendirildiğinde, BKN nadir PSA seviyesi üzerine 2 ng/mL'lik artış olarak kabul edildiğinde, 5 yıllık BKN'siz sağkalımın %40 olduğu bulunmuştur.^[63] Tedaviye başlama PSA değerinin 10 ng/mL'nin üzerinde olması BKN'siz sağkalımı belirgin olarak düşürmüştür. Kurtarıcı kriyoterapide perioperatif mortalite çok düşük olup 510 hastada sadece 1 ölüm olmuştur. İdrar kaçırma oranları %20-70 arasında olup, ortalaması üst sınıra yakındır. Üretral sloughing oranı %27'lerden fazla olup, ısıtıcı üretral kateter kullanılmaması oranı yükselten faktörlerdendir. Mesane boynu darlığı veya retansiyon hastaların %17'sinde görülmüştür. Diğer sık görülen bir komplikasyon perineal ağrı hastaların %44'ünde görülmüştür ve ısıtıcı üretral kateter kullanılmaması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Vezikorektal fistül oluşumu bir seride %11.2 gelişmişse de diğer serilerin ortalaması %2.6'dır. Etkinlik bakımından değerlendirildiğinde, kurtarıcı tedavi sonrası başarısızlığın nasıl tanımlanacağı konusunda bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda nadir PSA değerine 2 ng/mL'lik bir artış olması kullanılırken diğer çalışmalarda tek bir eşik değer (0.4-0.5 ng/mL'den büyük olma) kullanılmıştır.^[64] Başarısızlık tanımındaki bu farklılıklar nedeni ile etkinliği değerlendirmek zordur. Nüks oranları geniş bir aralıkta dağılmaktadır (%25-60). AUA *Best Practice Consensus Statement*'da kurtarıcı kriyoterapi için kesin kılavuzlar yoktur, ancak hastaların 10 yıldan fazla yaşam beklentisi olmalı, PSA 4 ng/mL'nin altında olmalı, seminal vesikül invazyonu olmamalı ve uzun bir PSA-DT'i olmalıdır.^[65]

RT sonrası BKN gelişenlerde kurtarıcı RP ile kriyoterapinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, nüks değerlendirmesi iki farklı tanıma göre yapıldığında (0.4 ng/mL üstü olması ve nadir PSA değerinin üzerinde 2 artış olması), ilk tanımda RP yapılanlarda 5 yıllık BKN'siz sağkalım %61, kriyoterapi grubunda %21 olarak, ikinci tanıma göre ise RP grubunda %66, kriyoterapi grubunda %42 olarak bulunmuştur. Hastalığa özgü sağkalım oranlarında ise 5 yıllık dönemde her iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. RP'de %98, kriyoterapide %96 olarak saptanmıştır.^[66]

Kurtarıcı tedavi olarak brakiterapi yapan Grado ve ark.'nın^[67] 49 hastalık 64 ay takipli serilerinde BKN nadir seviyesinin üzerine iki ardışık artış olarak tanımlandığında BKN'siz sağkalım %34 olarak bulunmuştur. Diğer iki çalışmada ASTRO 1997 BKN tanımlaması esas alındığında, 59 ve 62 aylık takip sürelerinde BKN'siz sağkalım oranları %57 ve %53 olarak bulunmuştur. Kurtarıcı brakiterapi yapılan hastalarda uygulama esnasında ölüm rapor edilmemiştir. İdrar kaçırma %0-31 (ortalama %6), grade 3-4 gastrointestinal toksisite %0-24 (ortalama %5.6), genitouriner grade 3-4 toksisite %0-47 (ortalama %17),

prostatarektal fistül en ciddi yan etki olup %0-12 (ortalama %3.4) oranında görülmüştür.^[61]

RT sonrasında kullanılan 3 ana lokal kurtarıcı tedavi modalitesine ek olarak, Avrupa'da HIFU (*high intensity focused ultrasound*) denenmiştir. Ancak bu yöntem ABD'de kullanılmamıştır.

Sonuç olarak, definitif tedavi sonrasında hastaların bir kısmında hangi tedavi uygulandığına göre değişen tanımlamalarla BKN gelişir. BKN'nin uzun bir doğal seyri vardır ve seyrin tarzı değişkendir. PSA-DT 3 aydan ve BKN'ye dek geçen süre 3 yıldan kısa ve Gleason skoru 8-10 olanlar klinik progresyon ve metastaz için risk altındadır. Nüksün yerini göstermeyi kesin olarak sağlayan görüntüleme yöntemleri yoktur. Tedavi kararı PSA kinetikleri ve çoklu öngörü modellerine göre alınır. Düşük riskli hastalarda kurtarıcı tedaviler tatminkar sonuçlar verirken, asıl başarıya ihtiyacı olan yüksek riskli grupta sonuçlar umut kırıcıdır. RP sonrasında kurtarıcı olarak RT, RT sonrasında ise kurtarıcı tedavi RP ve kriyoterapi, kullanılan asıl yöntemlerdir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30. [\[CrossRef\]](#)
2. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Szabo A, Falcon S, Wegelin J, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control* 2008;19:175-81. [\[CrossRef\]](#)
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
4. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW Jr, Bruzek DJ, Rock RC, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988;139:766-72.
5. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152:1358-68.
6. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-23. [\[CrossRef\]](#)
7. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1632-42. [\[CrossRef\]](#)
8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1499-507.
10. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cutpoint? *J Urol* 2001;165:1146-51. [\[CrossRef\]](#)
11. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ,

- Morris M, et al. Eligibility and 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007;177:540-5. [\[CrossRef\]](#)
 13. Fijuth J, Chauvet B, Vincent P, Félix-Faure C, Reboul F. Serum prostate-specific antigen in monitoring the response of carcinoma of the prostate to radiation therapy. *Radiother Oncol* 1992;23:236-40. [\[CrossRef\]](#)
 14. Zagars GK, Pollack A. The fall and rise of prostate-specific antigen. Kinetics of serum prostate specific antigen levels after radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1993;72:832-42. [\[CrossRef\]](#)
 15. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71:906-32. [\[CrossRef\]](#)
 16. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-41.
 17. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005;173:797-802. [\[CrossRef\]](#)
 18. Ciezki JP, Reddy CA, Stephenson AJ, Angermeier K, Ulchaker J, Altman A, et al. The importance of serum prostate-specific antigen testing frequency in assessing biochemical and clinical failure after prostate cancer treatment. *Urology* 2010;75:467-71. [\[CrossRef\]](#)
 19. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-9. [\[CrossRef\]](#)
 20. Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005;66:83-94. [\[CrossRef\]](#)
 21. Faria SL, Mahmud S, Souhami L, David M, Duclos M, Shenouda G, et al. No immediate treatment after biochemical failure in patients with prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Urology* 2006;67:142-6. [\[CrossRef\]](#)
 22. Ornstein DK, Colberg JW, Virgo KS, Chan D, Johnson ET, Oh J, et al. Evaluation and management of men whose radical prostatectomies failed: results of an international survey. *Urology* 1998;52:1047-54. [\[CrossRef\]](#)
 23. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-59. [\[CrossRef\]](#)
 24. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Hagman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9. [\[CrossRef\]](#)
 25. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325-32. [\[CrossRef\]](#)
 26. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol* 2005;174:1282-6. [\[CrossRef\]](#)
 27. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:213-21. [\[CrossRef\]](#)
 28. Obek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the followup of patients after radical prostatectomy? *J Urol* 1999;162:762-4. [\[CrossRef\]](#)
 29. Naya Y, Okihara K, Evans RB, Babaian RJ. Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2005;66:350-5. [\[CrossRef\]](#)
 30. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR. Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001;166:111-5. [\[CrossRef\]](#)
 31. Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, Harrison R, Bhavsar N, Onaodowan O, et al. Salvage radiotherapy for rising or persistent PSA after radical prostatectomy. *Urology* 2002;60:281-7. [\[CrossRef\]](#)
 32. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009;19:761-9. [\[CrossRef\]](#)
 33. Westphalen AC, Coakley FV, Roach M 3rd, McCulloch CE, Kurhanewicz J. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. *Radiology* 2010;256:485-92. [\[CrossRef\]](#)
 34. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-9. [\[CrossRef\]](#)
 35. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94:299-302. [\[CrossRef\]](#)
 36. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher JB. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607-11. [\[CrossRef\]](#)
 37. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51:1175-84. [\[CrossRef\]](#)
 38. Thomas CT, Bradshaw PT, Pollock BH, Montie JE, Taylor JM, Thames HD, et al. Indium-111-capromab pendetide radioimmunoscintigraphy and prognosis for durable biochemical response to salvage radiation therapy in men after failed prostatectomy. *J Clin Oncol* 2003;21:1715-21. [\[CrossRef\]](#)
 39. Choo R. Salvage radiotherapy for patients with PSA relapse following radical prostatectomy: issues and challenges. *Cancer Res Treat* 2010;42:1-11. [\[CrossRef\]](#)
 40. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical

- prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:6992-8. [\[CrossRef\]](#)
41. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant postoperative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23:4975-9. [\[CrossRef\]](#)
 42. Patel R, Lepor H, Thiel RP, Taneja SS. Prostate-specific antigen velocity accurately predicts response to salvage radiotherapy in men with biochemical relapse after radical prostatectomy. *Urology* 2005;65:942-6. [\[CrossRef\]](#)
 43. Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, Chan HM, Fearn PA, Fuks ZY, et al. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive externalbeam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:826-31. [\[CrossRef\]](#)
 44. Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1997;44:213-21. [\[CrossRef\]](#)
 45. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer A, Steiner H, et al. Relapse after radical prostatectomy correlates with preoperative PSA velocity and tumor volume: results from a screening population. *Urology* 2006;68:1067-71. [\[CrossRef\]](#)
 46. Martinez CA, Dall'Oglio M, Nesrallah L, Leite KM, Ortiz V, Srougi M. Predictive value of PSA velocity over early clinical and pathological parameters in patients with localized prostate cancer who undergo radical retropubic prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2004;30:12-7. [\[CrossRef\]](#)
 47. Patel DA, Presti JC Jr, McNeal JE, Gill H, Brooks JD, King CR. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:6157-62. [\[CrossRef\]](#)
 48. D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA* 2005;294:440-7. [\[CrossRef\]](#)
 49. Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, et al. Posttreatment PSA 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology* 1999;54:968-71. [\[CrossRef\]](#)
 50. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999;281:1598-604. [\[CrossRef\]](#)
 51. Swindle PW, Kattan MW, Scardino PT. Markers and meaning of primary treatment failure *Urol Clin N Am* 2003;30:377-401.
 52. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. 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. [\[CrossRef\]](#)
 53. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1141-7. [\[CrossRef\]](#)
 54. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, Butler EB, Wheeler TM, Slawin KM. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001;19:1030-9.
 55. Ost P, Lumen N, Goessaert A, Fonteyne V, Troyer B, Jacobs F, et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol* 2011;60:842-9. [\[CrossRef\]](#)
 56. Siddiqui SA, Mynderse LA, Zincke H, Hoffmann NE, Lobo JR, Wilson TM, et al. Treatment of prostate cancer local recurrence after radical retropubic prostatectomy with 17-gauge interstitial transperineal cryoablation: initial experience. *Urology* 2007;70:80-5. [\[CrossRef\]](#)
 57. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005;173:1156-60. [\[CrossRef\]](#)
 58. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:448-53. [\[CrossRef\]](#)
 59. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998;51:789-95. [\[CrossRef\]](#)
 60. van der Poel HG, Beetsma DB, van Boven H, Horenblas S. Perineal salvage prostatectomy for radiation resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:1565-71. [\[CrossRef\]](#)
 61. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postirradiation prostate-specific antigen failure. *Cancer* 2007;110:1417-28. [\[CrossRef\]](#)
 62. Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, Rubinsky B, Chang Z, Baust J. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer* 1993;72:1291-9. [\[CrossRef\]](#)
 63. Han KR, Cohen JK, Miller RJ, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol* 2003;170:1126-30. [\[CrossRef\]](#)
 64. Touma NJ, Izawa JJ, Chin JL. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:373-9. [\[CrossRef\]](#)
 65. Finley DS, Pouliot F, Miller DC, Belldegrun AS. Primary and salvage cryotherapy for prostate cancer. *Urol Clin N Am* 2010;37:67-82. [\[CrossRef\]](#)
 66. Pisters LL, Leibovici D, Blute M, Zincke H, Sebo TJ, Slezak JM, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182:517-27. [\[CrossRef\]](#)
 67. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53:2-10. [\[CrossRef\]](#)