

Postoperativna radioterapija raka prostate

Katarina Antunac, dr. med., Josip Grah, dr. med., Mladen Solarić, dr. med., Hrvoje Šobat, dr. med., Tonko Herceg, dr. med., prof. dr. sc. Mirko Šamija

Klinika za tumore, Služba za radioterapijsku onkologiju

Postoperativna radioterapija raka prostate može se provesti na dva načina: kao adjuvantna radioterapija ili kao "salvage" radioterapija, terapija spašavanja. Adjuvantna radioterapija se provodi unutar 3-6 mjeseci nakon radikalne prostatektomije kad ne postoje znaci rezidualne bolesti, ali postoji povećan rizik nastanka lokalnog recidiva. "Salvage" radioterapija se provodi kad dođe do pojave lokalnog recidiva raka prostate ili porasta vrijednosti PSA kod bolesnika koji nakon prostatektomije nisu adjuvantno zračeni. Postoje dvojbe koji od ta dva modaliteta postoperativnog zračenja daje bolje rezultate. Uz zračenje moguće je primjenjivati i hormonsku terapiju

Radikalna prostatektomija još uvijek je terapija izbora kod bolesnika s rakom koji je ograničen na prostatu, a koji su dobrog općeg stanja. Ukoliko patohistološki nalaz potvrdi da je tumor ograničen na prostatu (pT2N0M0) te da su rubovi preparata slobodni, dugogodišnje preživljenje bez znakova bolesti iznosi 84-97%. Međutim, ako je došlo do prodora tumora kroz kapsulu, ili je kirurški rub tumorski pozitivan, što je slučaj u 30-60% prostatektomiranih bolesnika, vrijednosti dugogodišnjeg preživljenja bez znakova bolesti padaju na 37-70% te je potrebno provesti dodatno zračenje. Adjuvantna (rana poslijeoperacijska) radioterapija provodi se kod bolesnika kod kojih nema znakova rezidualne bolesti, ali postoji povećan rizik nastanka recidiva. "Salvage" radioterapija (kasna, terapija spašavanja) provodi se kod bolesnika kad dođe do recidiva bolesti.

Adjuvantna radioterapija

Cilj adjuvantne radioterapije je ukloniti mikroostatke tumora nakon radikalnog operativnog zahvata. Provodi se unutar 3-6 mjeseci od operativnog zahvata kod bolesnika kod kojih postoji povećan rizik lokalnog relapsa bolesti. Faktori rizika koji utječu na nastanak lokoregionalnog relapsa te na ukupno preživljenje bolesnika s rakom prostate su sljedeći:

- tumorski pozitivan kirurški rub
- prodor tumora kroz kapsulu prostate (stadij pT3a)
- invazija tumora u sjemene mjehuriće (stadij pT3b)
- metastaze u zdjelici limfnim čvorovima
- prijeoperacijski PSA > 10 ng/mL
- Gleason score 7 ili viši.^{1,2}

Tumorski pozitivan kirurški rub se definira kao dosezanje tumora do tinte obilježene površine kirurškog uzorka. Opisuje se kod 14-41% bolesnika i predstavlja najznačajniji čimbenik rizika za nastanak lokalnog relapsa. Može nastati zbog zarezivanja u dio tumora koji se nalazi izvan granica resekcije, međutim može biti i posljedica incizije kapsule tijekom operacije tumora ograničenog na prostatu (jatrogeno).^{2,3}

Prodor tumora kroz kapsulu ima manji prognostički značaj za nastanak lokalnog recidiva od tumorski pozitivnog kirurškog ruba; neke studije su pokazale veću učestalost lokalnog relapsa i nastanka metastaza te kraće preživljenje kod takvih bolesnika.²

Infiltracija sjemenih mjehurića predstavlja najznačajniji pokazatelj rizika za pojavu udaljenih metastaza i smrti od raka prostate. Međutim, nije sasvim jasno predstavlja li adjuvantna radioterapija benefit za takve bolesnike.^{2,3}

Indikacije za adjuvantnu radioterapiju raka prostate

Danas se smatra da je adjuvantna radioterapija nakon radikalne prostatektomije indicirana kod bolesnika s pozitivnim kirurškim rubom i/ili prodorom tumora kroz kapsulu koji su dobrog općeg stanja te kod kojih je Gleason score manji od 8. Adjuvantna radioterapija nije indicirana kod bolesnika kod kojih postoji infiltracija sjemenih mjehurića te pozitivni limfni čvorovi u zdjelici; kod takvih bolesnika danas se rabi hormonska terapija.

Ciljni volumen, doze i tehnike zračenja

Nažalost, još uvijek ne postoji jedinstven stav za određivanje kliničkog ciljnog volumena te doze zračenja. Kako se recidiv tumora najčešće javlja u području anastomoze (kod 66% bolesnika) te u području vrata mokraćnog mjehura (kod 16% bolesnika),⁴ navedena područja svakako trebaju biti unutar polja zračenja. Neki autori zrače samo ležište prostate dok neki zrače cijelu zdjelicu uz "boost" dozu na ležište prostate. Perez smatra da je zračenje cijele zdjelice indicirano ukoliko je Gleason score tumora 7 ili viši te ako postoji invazija tumora u sjemene mjehuriće ili su zahvaćeni limfni čvorovi zdjelice. Doze zračenja variraju; ukupna doza na zdjelicu iznosi 45-50 Gy. Ako se koristi konvencionalna tehnika, zdjelica se zrači s 2 nasuprotna fotonska snopa (prednji i stražnji) energije najmanje 10 MeV-a. Ležište prostate se još dozrači do ukupne doze 60-70Gy, najčešće "box" tehnikom s 4 ukrižana fotonska snopa. Dnevne frakcije iznose od 1,8 do 2 Gy. Osim navedene, konvencionalne tehnike zračenja, u svijetu se također koriste i 3D te IMRT tehnike zračenja u adjuvantnom tretmanu.^{1,2}

Učinci adjuvantne radioterapije raka prostate

Godine 2005. prvi put su objavljeni rezultati randomizirane prospektivne studije koja je usporedila skupinu postoperativno zračenih bolesnika s kontrolnom skupinom. To je SWOG protocol 9887/INT0086, koji je uključio 1005 bolesnika s rakom prostate stadija pN0M0. Nakon radikalne prostatektomije 502 bolesnika bila su zračena (60 Gy, konvencionalno), a 503 bolesnika samo praćena. Bolesnici su imali 1 ili više patoloških faktora rizika: prodor tumora kroz kapsulu, pozitivan kirurški rub ili zahvaćanje sjemenih mjehurića. Praćeno je preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti. Rezultati nakon medijana praćenja od 5 godina pokazali su značajno bolje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti kod bolesnika koji su adjuvantno zračeni; 74% prema 52,6% kod bolesnika koji su samo praćeni (p<0,0001). Kod zračenih bolesnika također je bilo značajno bolje preživljenje bez kliničkih znakova bolesti (p=0,0009)

Tablica 1. Učinak adjuvantne radioterapije raka prostate

Autor	Broj bolesnika	Stadij	Doza zračenja	Lokalna kontrola	Biokemijska kontrola	Preživljenje bez znakova bolesti	Ukupno preživljenje
Petrovich ⁶	311	pT3N0	45-54 Gy (ležište prostate)	97% (10 god)	51% (10 god)	51% (10 god)	81% (10 god)
Valicenti ⁷	79	pT3N0	55-70,2 Gy (ležište prostate)		93% (3 god)		
Schefer ⁸	31	pT3N0M0	60 Gy 3D			87% (5 god)	

te bolja lokoregionalna kontrola bolesti ($p < 0,0001$).⁵

Sve do objavljivanja navedene studije u literaturi nije bilo rezultata randomiziranih prospektivnih studija, već je u čitavom nizu neusporednih studija praćen učinak adjuvantne radioterapije te su rezultati uspoređivani s retrospektivnim analizama. Adjuvantna radioterapija je pokazala učinak u smislu bolje lokalne kontrole bolesti (95% u odnosu na 75% kod nezračenih bolesnika) te boljeg petogodišnjeg preživljenja bez biokemijskih znakova bolesti.³ Nijedna analiza nije pokazala učinak adjuvantne radioterapije u postizanju duljeg preživljenja specifičnog za bolest (*disease free survival*) te ukupnog preživljenja (*overall survival*). Međutim, već učinak na preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti (a poznato je da se porast PSA u serumu javlja 18-24 mjeseca prije kliničkih znakova relapsa), upućuje na potrebu za duljim praćenjem bolesnika kako bi se pokazao učinak adjuvantne radioterapije i na ukupno preživljenje.² Treba napomenuti da je u tijeku studija EORTC 2291 koja nakon provedene radikalne prostatektomije randomizira bolesnike stadija pT3N0 u skupinu koja se samo prati te u skupinu koja će adjuvantno primiti dozu zračenja od 60 Gy.

Rezultati tri studije prikazani su u TABlici 1.⁶⁻⁸ U TABlici 2 prikazana je usporedba učinka adjuvantne radioterapije i praćenja metodom prilagođenih parova.^{1,9-13}

Kombinacija hormonske terapije i adjuvantne radioterapije

Učinak kombinacije hormonske terapije i radioterapije ispitivan je u studiji RTOG 85-31.^{14,15} Studija je uključila 977 bolesnika u stadiju pTb, od kojih je 137 bilo prostatektomizirano. Kod bolesnika je provedena radioterapija dozom od 44 do 46 Gy na zdjelicu uz "boost" na ležište prostate do ukupne doze 60-65 Gy. Kod 488 bolesnika započeta je primjena goserelina (pripada skupini LHRH agonista) tijekom zadnjeg tjedna zračenja (grana I). Kod preostalih 489 bolesnika primjena goserelina je počela tek kod nastanka relapsa (grana II). Nakon 5 godina praćenja preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u skupini koja je počela primjenu goserelina tijekom zračenja iznosilo je 65%, u usporedbi s 42% u kontrolnoj skupini. Nakon 10 godina praćenja ukupno preživljenje je značajno više u bolesni-

Tablica 2. Usporedba učinka adjuvantne radioterapije i praćenja metodom prilagođenih parova

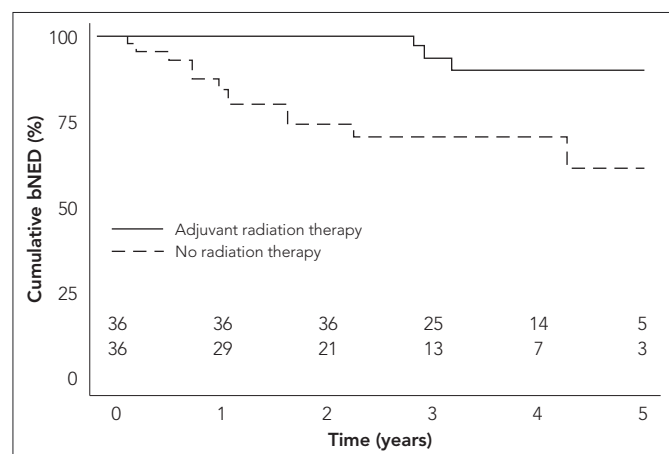
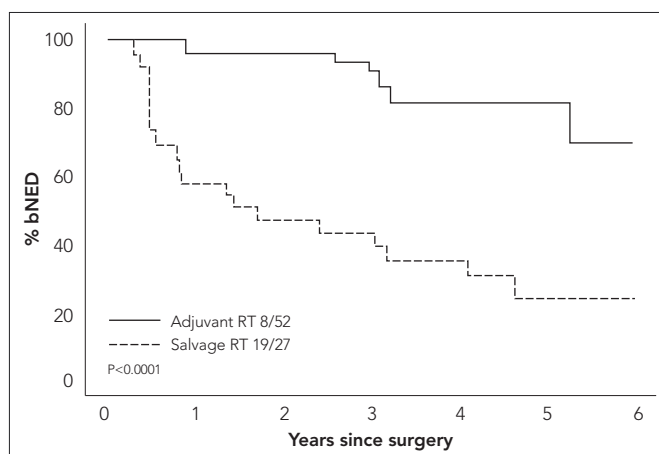
Autor	Broj bolesnika	Doza zračenja	Udio bolesnika bez znakova bolesti	Praćenje
Anscher ⁹	46 113	Bez zračenja 55-65 Gy	60% 68%	10 godina
Stein ¹⁰	91 24	Bez zračenja 55-60 Gy	43% (biokemijskih) 75% (biokemijskih)	48 mjeseci
Schild ¹¹	228 60	Bez zračenja 57-68 Gy	40% (biokemijskih) 57% (biokemijskih)	32 mjeseca
Valicenti ¹²	36 36	Bez zračenja 59,4-70,2 Gy	55% 88%	41 mjesec
Leibovich ¹³	76 76	Bez zračenja Zračeni	65% 95%	5 godina

ka koji su randomizirani u granu I: 49% prema 39% ($p = 0,002$). Poboljšanje ukupnog preživljenja naročito je izraženo u bolesnika kod kojih je Gleason score iznosio 7 ili više. Lokalni recidiv bio je češći kod bolesnika u grani II: 38% u odnosu na 23% u grani I ($p < 0,0001$). Udaljene metastaze su se pojavile u 24% bolesnika u grani I te u 39% bolesnika u grani II studije ($p < 0,001$). Mortalitet specifičan za bolest iznosio je 16% (grana I) te 22% (grana II); $p = 0,052$.

U tijeku je još jedna RTOG studija koje evaluira učinak dugotrajne hormonske terapije kod adjuvantno zračenih bolesnika nakon radikalne prostatektomije.

Nuspojave postoperativne radioterapije

Najčešća nuspojava postoperativne radioterapije je stres inkontinencija. Javlja se kod 12-15% adjuvantno zračenih bolesnika u odnosu na 5-10% bolesnika kod kojih je provedena samo radikalna prostatektomija. Ostale nuspojave su prolazni cistitis i proktitis te uretralne strikture (učestalost 5-10%). Oteklina spolnih organa i nogu nastaje u oko 9% bolesnika. Još nije u potpunosti evaluiran učinak radioterapije na spolnu funkciju nakon prostatektomije s poštedom živčanih snopova.^{1,2}

Grafikon 1. Preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti u 36 adjuvantno zračenih u usporedbi s 36 samo praćenih bolesnika pT3pN0 stadija raka prostate¹²Grafikon 2. Usporedba preživljenja bez biokemijskih znakova bolesti u bolesnika koji su primali adjuvantnu ili "salvage" radioterapiju⁷

Tablica 3. Rezultati "salvage" radioterapije

Autor	Broj bolesnika	Medijan doze zračenja (Gy)	Vrijeme praćenja (godine)	Preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti
Valentic ⁷	27	64,8	3	50% RT>64,8 Gy 18% RT<64,8 Gy
Catton ¹⁸	59	60	5	19%
Vicini ¹⁹	23	61,2	5	16%
Leventis ²⁰	49	66	5	24%
Rogers ²¹	34	70	3	48%

Tablica 4. Prikaz studija koje su uspoređivale učinak adjuvantne i "salvage" radioterapije na biokemijsku kontrolu bolesti

Autor	Vrsta liječenja	Broj bolesnika	Vrijeme praćenja (godine)	Preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti
Valicenti ⁷	Salvage	18	3	38%
	Adjuvantna	15		86%
Catton ¹⁸	Salvage	62	5	19%
	Adjuvantna	51		81%
Vicini ¹⁹	Salvage	23	5	16%
	Adjuvantna	38		67%
Morris ²²	Salvage	48	3	47%
	Adjuvantna	40		81%

“Salvage” radioterapija – terapija spašavanja

“Salvage” radioterapija provodi se kod bolesnika nakon radikalne prostatektomije kad postoji rezidualna bolest ili kad dođe do recidiva. Ukoliko su vrijednost PSA u serumu 3-6 mjeseci nakon radikalne prostatektomije iznad 0,2 ng/mL, valja razmotriti mogućnost rezidualne bolesti ili nastanka recidiva. Kod takvih bolesnika potrebno je učiniti detaljnu obradu: digitorektalni pregled, ultrazvuk prostate, CT zdjelice, RTG pluća, biokemijske pretrage krvi i scintigrafiju kostiju da se isključi metastatska bolest. Kako je PSA sistemski marker, teško je reći je li njegov porast posljedica lokalne ili sistemske bolesti; u principu postoji vjerojatnost sistemske bolesti ako je zadovoljen neki od sljedećih uvjeta:

- porast PSA nastao unutar godinu dana od kirurškog zahvata
- razdoblje udvostručenja vrijednosti PSA kraći od 10 mjeseci
- Gleason score veći od 8
- tumor je zahvaćao sjemensne mjehuriće i/ili limfne čvorove.¹⁶

Kad se sumnja na lokalni recidiv, svakako je potrebno učiniti biopsiju područja vezikouretralne anastomoze. Studije, međutim, nisu pokazale razlike u odgovoru na zračenje s obzirom na nalaz biopsije, što se može protumačiti pogreškom prilikom uzimanja uzorka. ProstaScint skeniranjem kod koga se koristi radioaktivno protutijelo na prostata-specifični membranski antigen prikazuje se tumorsko tkivo prostate. Ukoliko je test pozitivan samo u području ležišta prostate, postiže se bolji odgovor na radioterapiju.¹⁷

Indikacije za “salvage” radioterapiju

Indikacije za „salvage“ radioterapiju su, dakle, pozitivna biopsija prostatične lože i/ili vrijednost PSA u serumu veće od 0,3 do 0,5 ng/mL uz zadovoljene navedene uvjete za isključenje metastatske bolesti. Kod bolesnika kod kojih su vrijednost PSA iznad 2-3 ng/mL, Gleason score 8 ili veći te ukoliko su zahvaćeni limfni čvorovi, mala je vjerojatnost uspjeha „salvage“ radioterapije; takvi bolesnici trebaju biti liječeni hormonskom terapijom.

Ciljni volumen, doze i tehnike zračenja

Ne postoji jedinstven stav za određivanje ciljnog volumena te doze zračenja. Neki autori zrače samo ležište prostate, neki cijelu zdjelicu. Najčešće se primjenjuju doze zračenja 64-68 Gy u dnevnim frakcijama ,8-2 Gy. Kod konvencionalne radioterapije uglavnom se zrači „box“ tehnikom s 4 pod pravim kutom ukružena snopa. U svijetu se sve više koriste 3D i IMRT tehnike zračenja.²

Učinci “salvage” radioterapije

Svrha "salvage" radioterapije je postizanje vrijednosti PSA ispod 0,3 ng/mL te što dulje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti. Kod bolesnika koji su imali rezidualnu bolest (trajno povišenje PSA nakon prostatektomije) biokemijska remisija se postiže u 30-83%. Dugogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti iznosi oko 40%, a relaps se javlja u oko 35% bolesnika. Kod bolesnika u kojih se radilo o recidivirajućoj bolesti (naknadni porast PSA) biokemijska remisija se postiže u 65-100%. Dugogodišnje preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti postiže se u 50-90% bolesnika. Nijedna studija, međutim, nije pokazala duže ukupno preživljenje i preživljenje specifično za bolest u odnosu na nezračene bolesnike.² Prognostički čimbenici povezani s lošijim odgovorom na radioterapiju su sljedeći:

- pre-radioterapijski PSA iznad 2 ng/mL
- Gleason score >7
- negativan kirurški rub (prejudicira da se radi o metastatskoj bolesti)
- tumor je zahvaćao sjemensne mjehuriće
- razdoblje udvostručenja PSA kraći od 10 mjeseci.

Rezultati nekih većih studija prikazani su u TABLICI 3.^{1,7,18-21}

Kombinacija hormonske terapije i “salvage” radioterapije

Tigert i suradnici su retrospektivno analizirali neoadjuvantnu primjenu LHRH agonista (3 mjeseca prije početka zračenja) kod bolesnika koji su zračeni radi porasta PSA nakon radikalne prostatektomije; preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti nakon 3 i 5 godina iznosilo je 75%, odnosno 50%.²³ U tijeku je studija (RTOG 96-01) u kojoj se bolesnici kod kojih nakon prostatektomije dolazi do rasta PSA (0,2–4 ng/mL) randomiziraju u skupinu koja prima placebo i u skupinu koja prima bikalutamid 150 mg/dan tijekom 2 godina. Kod svih bolesnika se provodi iradijacija ležišta prostate do doze od 64,8 Gy.¹ Prema smjernicama Američkog društva za terapijsku radiologiju i onkologiju (ASTRO), primjena hormonske terapije kod bolesnika zračenih “salvage” radioterapijom još uvijek se ne smatra standardnim postupkom. Za očekivati je da će buduće prospektivne randomizirane studije dati odgovor o opravdanosti ovakvog stava.

Postoperativna radioterapija: adjuvantna ili “salvage”

Kod bolesnika s lokalno uznapredovalim tumorom nakon radikalne prostatektomije lokalna kontrola se postiže u oko 75% slučajeva. Ako se ti bolesnici adjuvantno zrače, lokalna kontrola se postiže u čak 90% bolesnika. Ipak, navedene brojke jasno ukazuju da se dio bolesnika zapravo nepotrebno zrači te izlaže nuspojavama radioterapije. Postavlja se pitanje je li bolje provesti adjuvantno zračenje bolesnika kod kojih postoji povećan rizik za povrat bolesti ili pričekati da dođe do recidiva bolesti pa onda zračenju (i njegovim nuspojavama) podvrgnuti samo onaj dio bolesnika kod kojih se bolest zbila vrati. Prednosti adjuvantne radioterapije su u tome što je ona usmjerena na manji tumorski volumen (mikroskopsku bolest) te se koriste nešto manje doze zračenja a također postoji poštuda bolesnika od psihičke traume zbog spoznaje o mogućem ostatku bolesti nakon prostatektomije. Glavna prednost *“salvage”* radioterapije je u tome što se zračenje provodi samo u bolesnika u kojih je to nužno. Nekoliko studija pokušalo je dati odgovor na to pitanje uspoređujući skupine bolesnika kod kojih je provedena adjuvantna odnosno *“salvage”* radioterapija. Praćeno je vrijeme proteklo od početka zračenja do pojave biokemijskog recidiva. Studije su zbirno prikazane u TABlici 4.^{7,18,19,22} Zamjerka im je što su bolesnici praćeni od početka radioterapije, a ne od radikalne prostatektomije te što se uspoređuju bolesnici kod kojih postoji povećan rizik nastanka lokalnog recidiva s bolesnicima kod kojih recidiv već postoji.

Zaključak

Radikalna prostatektomija ostaje terapija izbora kod bolesnika s lokaliziranim rakom prostate. Prema sadašnjim stavovima, postoperativno adjuvantno zračenje je indicirano kod bolesnika u kojih

postoji povećan rizik nastanka lokalnog recidiva (pozitivan kirurški rub ili prodor tumora kroz kapsulu). Ukoliko je Gleason score veći od 7 te ako su zahvaćeni sjemeni mjehurići i/ili limfni čvorovi zdjelice, indicirano je sistemsko liječenje. Studija objavljena ove godine jasno je pokazala povoljan učinak adjuvantne radioterapije ne samo na lokalnu kontrolu već i na preživljenje bez biokemijskih znakova bolesti.

“*Salvage*” radioterapija je indicirana kod bolesnika kod kojih se nakon radikalne prostatektomije biopsijom dokaže lokalni recidiv te kod bolesnika kod kojih dođe do porasta PSA (0,3-0,5 ng/L), a kod kojih je Gleason score manji od 7 te nije postojala zahvaćenost sjemenih mjehurića i/ili zdjelčnih limfnih čvorova tumorom.

Rezultati studija koje su u tijeku dat će odgovor o opravdanosti združene primjene hormonske terapije i postoperativnog zračenja.

M

LITERATURA

1. Zelefsky MJ, Valicenti R, Goodman K, Perez CA. Prostate cancer. U: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK, ur. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 1692-762.
2. Solaric M, Šamija M. Poslijeoperacijska radioterapija. U: Šamija M, Orešić V, Solaric M i sur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 147-54.
3. Andriole GL. Adjuvant therapy for prostate cancer patients at high risk of recurrence following radical prostatectomy. European urology 1997; 32 (suppl 3):65-9.
4. Connolly JA, Shinohara J, Presti JC. Local recurrence after radical prostatectomy: Characteristics in size, location and relationship to PSA and surgical margins. Urology 1996; 47:225-31.
5. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) Lancet 2005; 366(9485):572-8.
6. Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Bochner B, Formenti S, Streeter O, Skinner DG. Adjuvant radiotherapy in patients with pathologic stage C (pT3N0) adenocarcinoma of the prostate. Urology 1999; 53(6):1184-93.
7. Valicenti RK, Gommela LG, Ismail M, Mulholland SG, Strup S, Petersen RO, Corn BW, Lu JD. Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high risk pT3N0 prostate cancer: the importance of radiation dose. Urology 1998; 52(6):1034-40.
8. Schefer U, Witt F, Micke O, Willich N. Adjuvant radiotherapy in locally confined prostate cancer. Anticancer Res 2003; 23(2A):983-5.
9. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33:37-43.
10. Stein A, deKernion JB, Dorey F et al. Adjuvant radiotherapy in patients post-radical prostatectomy with tumor extending through capsule or positive seminal vesicles. Urology 1992; 39:59-62.
11. Schild SE, Wong WW, Grado GL et al. The result of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:535-41.
12. Valicenti RK, Gommela 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 1999; 45:53-8.
13. Leibovich BC, Engen DE, Patterson DE, Pisansky TM, Alexander EE, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin. J Urol 2000; 163(4):1178-82.
14. Corn BW, Winter K, Pilepich M. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. Urology 1999; 54(3):495-502.
15. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krusch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(5):1285-90.
16. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281:1591-7.
17. Babaian RJ, Sayer J, Podoloff DA et al. Radioimmunosintigraphy of pelvic lymph nodes with 111 indium-labelled monoclonal antibody CYT-356. J Urol 1994; 152:1952-5.
18. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, Milosevic M. Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. Radiotherapy and oncology 2001; 59:51-60.
19. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin DS et al. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 1999; 54:111-7.
20. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. Journal of clinical oncology 2001; 19:1030-9.
21. Rogers R, Grossfeld GD, Roach M et al. Radiation therapy for the management of biopsy proved local recurrence after radical prostatectomy. The journal of urology 1998; 160:1748-53.
22. Morris K, Dallow K, Zietman A et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:731-6.
23. Tiguert R, Rigaud J, Lacombe L, Laverdure J, Fradet Y. Neoadjuvant hormone therapy before salvage radiotherapy for an increasing post-radical prostatectomy serum prostate specific antigen level. J Urol 2003; 170(2 Pt 1):447-50.