

A. Brzozowska, M. Mazurkiewicz

Katedra i Zakład Onkologii Uniwersyte-
tu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med.
Maria Mazurkiewicz

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Anna Brzozowska
Katedra i Zakład Onkologii AM
w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
tel.: 081-747-56-82
e-mail: annabrzo@poczta.onet.pl

Received: 26.06.2009

Accepted: 19.07.2009

Published: 03.09.2009

The role of post-surgery radiotherapy in the treatment of prostate gland cancer

Rola pooperacyjnej radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

One of the basic methods of treatment of patients suffering from early forms of prostate cancer is radical prostatectomy. Despite applying modern methods of pre-surgery diagnostics and advanced surgery techniques, still in many patients it is not possible to carry out a radical procedure, the consequence of which in some of them is the relapse of neoplastic process. The optimal treatment of these patients is still under discussion.

The effectiveness of post-surgery radiotherapy of patients after non-radical prostatectomy has been lately evaluated in three big randomized tests: EORTC, SWOG and German Cancer Society ARO 96-02 and AUO AP 09/95. The results of these tests display that the application of post-surgery radiotherapy among patients suffering from prostate cancer in the level of severity T3 or with the presence of neoplastic cells in post-surgery margins (R1) decreases the risk of biochemical and clinical renewal and extends the time to the commencement of the hormone therapy. It is a well-tolerated method. As the outcomes of the test showed, it does not influence the prolongation of the total survival time of patients.

Key words: prostate gland cancer, post-surgery radiotherapy

Streszczenie

Jedną z podstawowych metod leczenia chorych na wczesne postacie raka prostaty jest radykalna prostatektomia. Pomimo stosowania nowoczesnych metod diagnostyki przedoperacyjnej oraz zaawansowanych technik operacyjnych nadal, u wielu chorych nie udaje się przeprowadzić radykalnego zabiegu, czego konsekwencją, u części z nich jest nawrót procesu nowotworowego. Optymalne leczenie tych chorych jest nadal dyskutowane.

Skuteczność pooperacyjnej radioterapii chorych po nieradykalnej prostatektomii, została oceniona ostatnio w trzech dużych badaniach randomizowanych: EORTC, SWOG i German Cancer Society ARO 96-02 i AUO AP 09/95. Wyniki tych badań wskazują, że zastosowanie pooperacyjnej radioterapii wśród chorych na raka prostaty w stopniu zaawansowania T3 lub z obecnością komórek nowotworowych w marginesach pooperacyjnych (R1) zmniejsza ryzyko wznowy biochemicznej, klinicznej i wydłuża czas do rozpoczęcia terapii hormonalnej. Jest metodą dobrze tolerowaną. Jak wykazały wyniki badań nie wpływa ona jednak na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, pooperacyjna radioterapia

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	3494/2742
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	43

INTRODUCTION

The optimal treatment of patients suffering from early forms (T1,T2) of prostate gland cancer has not yet been explicitly established. The surgery and radical radiotherapy are the two main and comparable as for effectiveness methods of treatment of these patients [1]. The choice of one of them is individualized and depends mainly on the patient's age, efficiency and preference, as the difference between surgical treatment and radical radiotherapy concerns mainly their profile of side effects.

The frequently chosen method, despite its invasive character, is the surgical treatment. It allows to obtain a precise information on the level of severity and malignancy of the tumour. The results of the surgical treatment are very good. The 10 and 15 year lasting survivals without relapse reach respectively 90% and 80% [2]. The longest periods of survival without relapse are observed among patients operated radically in a level of severity not bigger than pT2 and level of malignancy according to Gleason scale < 6. The probability of relapse appearance during 15 years amounts among them to barely 1% [3]. Unfortunately, despite the application of modern diagnostic methods, in about 28% operated patients it is not possible to obtain radicalness of the disease [4]. Among patients with post-surgery confirmed presence of metastases in lymphoid nodules, tumour infiltration going beyond the prostate gland (pT3) or the presence of neoplastic cells in the cutting line (R1), the renewal is more frequent [5].

RISK FACTORS OF RECURRENCE

The most important factors increasing the risk of renewal [6] is the microscopic non-radicalness (R1) of the surgery stated even in 10-25% of operated patients [7,8].

The presence of neoplastic cells in post-surgery margins is stated frequently, even in 37% in the prostate peak. Next in 14% in the rear part of the gland, in 8% on the base and in 3% in the area of the seminal capsules. Considerably less often, as in about 1,5%, in the frontal and side part of the gland. In the remaining 33% of patients, after non-radical surgery, the neoplastic cells appear in more than one localization [9]. The result of histopathological examination depends mainly on the generation of the preparations. It was evaluated that making the preparations every 4-6 mm instead of 2-3 mm, we may omit around 12% of the tissue material with present neoplastic cells in the cutting line [10]. The frequency of stated positive surgery margins by means of microscopic test increases together with the cancer level of severity. For the tumours pT2, it amounts to 7%, and for the tumours pT3 23% [8]. Moreover, it correlates with the bigger malignancy level according to Gleason scale 7-9, high level of PSA defined before the surgery, as also with the presence of metastases in lymphoid nodules [7,11]. The presence of positive margins in the post-surgery test increases almost 5-times the risk of renewal [7] and, as it was evaluated in their research

WSTĘP

Optymalne leczenie chorych na wczesne postaci (T1,T2) raka gruczołu krokowego nie zostało jak dotąd jednoznacznie ustalone. Zabieg operacyjny i radykalna radioterapia są dwiema głównymi i porównywalnymi pod względem skuteczności metodami leczenia tych chorych [1]. Wybór jednej z nich jest zindywidualizowany i zależy przede wszystkim od wieku, stanu sprawności oraz preferencji pacjenta, bowiem różnica pomiędzy leczeniem operacyjnym a radykalną radioterapią dotyczy głównie ich profilu objawów niepożądanych.

Często wybieraną metodą, pomimo swojego inwazyjnego charakteru jest leczenie operacyjne. Umożliwia ono uzyskanie dokładnej informacji o stopniu zaawansowania i złośliwości nowotworu. Wyniki leczenia operacyjnego są bardzo dobre. Przeżycia 10 i 15-letnie bez wznowy sięgają odpowiednio 90% i 80% [2]. Najdłuższe okresy przeżycia bez wznowy obserwowane są wśród chorych operowanych radykalnie w stopniu zaawansowania nie większym niż pT2 i stopniu złośliwości wg. skali Gleasona < 6. Prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy w ciągu 15 lat wynosi wśród nich zaledwie około 1% [3]. Niestety pomimo stosowania nowoczesnych metod diagnostycznych, u około 28% operowanych chorych nie udaje się uzyskać radykalności zabiegu [4]. Wśród chorych z potwierdzoną pooperacyjnie obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, naciekiem nowotworowym przechodzącym poza gruczoł krokowy (pT3) lub obecnością komórek nowotworowych w linia cięcia (R1), dochodzi kilkakrotnie częściej do wznowy [5].

CZYNNIKI RYZYKA WZNOWY

Najważniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko wznowy [6] jest nieradykalność mikroskopowa (R1) zabiegu stwierdzana nawet, u 10-25% operowanych chorych [7,8].

Obecność komórek nowotworowych w marginesach pooperacyjnych stwierdzana jest najczęściej, bo w 37% w szczycie prostaty. Kolejno w 14% w części tylnej gruczołu, w 8% w podstawie i w 3% w okolicy pęcherzyków nasiennych. Znacznie rzadziej, bo w około 1,5%, w części przedniej i bocznej gruczołu. U pozostałych 33% chorych po zabiegu nieradykalnym komórki nowotworowe występują w więcej niż jednej lokalizacji [9]. Wynik badania histopatologicznego zależy w dużej mierze od przygotowania preparatów. Oceniono, iż wykonując preparaty co 4-6 mm zamiast co 2-3 mm można pominąć około 12% materiału tkankowego z obecnymi komórkami nowotworowymi w linii cięcia [10]. Częstość stwierdzanych badaniem mikroskopowym dodatnich marginesów chirurgicznych wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania raka. Dla guzów pT2 wynosi 7%, a dla guzów pT3 23% [8]. Ponadto koreluje ona z wyższym stopniem złośliwości wg skali Gleasona 7-9, wysokim poziomem PSA oznaczonym przed operacją, jak również z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych [7,11]. Obecność dodatnich marginesów w badaniu pooperacyjnym zwiększa

Swindle et al., it decreases significantly the probability of a 10-year survival without renewal to 58% in comparison with 81%, in patients with negative surgical margins (R0) [8]. The infiltrations size influence also the prognosis. Epstein et al. estimated that the risk of recurrence during 5 years, in patients with the presence of focal infiltration amounts to 40%. Whereas the presence of extensive infiltrations in the cutting line increases this risk up to 65% [12].

The prognosis in patients operated on due to prostate gland cancer in pT2a-b level is very good. The 5 and 10 year survivals without renewal amount respectively to 90 % and 87%. The statement of an even small infiltration of the capsule of the gland, in 6% of the patients is linked with the presence of an infiltration of seminal capsules, and in 3% metastases in lymphoid nodules. This leads to shortening the 5-year lasting survival time without renewal up to 87%. [13]. Whereas the infiltration going beyond the prostate gland (pT3) is stated in the post-surgery test even in 30-50 % patients, significantly influence the increase of the risk of seminal capsules involvement and the presence of metastases in lymphoid nodules. A 10-year lasting time of patients' survival in pT3a level amounts to around 75%, whereas in pT3b level to 35% [14].

The presence of metastases in lymphoid nodules decreases the probability of 10-year lasting survival without renewal to 65% [15]. Intraoperative confirmation of metastases in lymphoid nodules is an indication to desist from prostatectomy, as their presence is a risk factor of coexistence of distant metastases. Among those patients, it is justifiable to apply hormone therapy, which – as it was show by Lessing et al. research, influences significantly the prolongation of the time to the relapse ($p < 0,001$) as well as the total survival time ($p = 0,02$) [16].

The increased risk of renewal among patients operated on due to prostate gland cancer in pT3 level or in whom on the microscopic test the presence of cancer is stated in the surgical cutting line (R1) instigates to institute an adjuvant treatment. So far, the optimal scheme and sequence of such treatment are not explicitly established.

THE TECHNIQUE OF POST-SURGERY IRRADIATION

The size of the irradiated area in patients after prostatectomy is still under discussion. In most oncological centres it covers the compartment after the ablated gland prostate, together with seminal capsules and the margin of surrounding tissues. The irradiation of the area of the pelvic bone in patients with the presence of metastases in lymphoid nodules remains still controversial, despite the test results RTOG 94-13. It showed explicitly that the irradiation of lymphoid nodules of the pelvic bone with a simultaneous hormone therapy, significantly decreases the risk of renewal among patients suffering from prostate gland cancer [17]. Moreover, some reports show that the irradiation of lymphoid nodules of the pelvic bone in patients suffering from prostate gland cancer in the level

szła prawie 5-krotnie ryzyko wznowy [7] i jak ocenili w swoim badaniu Swindle i wsp., zmniejsza istotnie prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia bez wznowy do 58% w porównaniu do 81%, u chorych z ujemnymi marginesami chirurgicznymi (R0) [8]. Na rokowanie ma także wpływ rozległość nacieków. Epstein i wsp. oszacowali, iż ryzyko wznowy w ciągu 5 lat, u chorych z obecnością ogniskowego naciekania wynosi 40%. Natomiast obecność rozległych nacieków w linii cięcia zwiększa to ryzyko do 65% [12].

Rokowanie u chorych operowanych z powodu raka prostaty w stopniu pT2a-b jest bardzo dobre. Przeżycia 5 i 10-letnie bez wznowy wynoszą odpowiednio 90 % i 87%. Stwierdzenie nawet niewielkiego nacieku torebki gruczołu, u 6% chorych wiąże się także z obecnością nacieku pęcherzyków nasiennych, i u 3% przerzutów w węzłach chłonnych. Prowadzi to do skrócenia 5-letniego czasu przeżycia bez wznowy do 87%. [13]. Natomiast przejście nacieku poza gruczoł krokowy (pT3) stwierdzone w badaniu pooperacyjnym nawet, u 30-50 % pacjentów istotnie wpływa na wzrost ryzyka zajęcia pęcherzyków nasiennych i obecność przerzutów w węzłach chłonnych. 10-letni czas przeżycia chorych w stopniu pT3a wynosi około 75%, zaś w stopniu pT3b 35% [14].

Obecność przerzutów w węzłach chłonnych zmniejsza prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia bez wznowy do 65% [15]. Sródoperacyjne potwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych jest wskazaniem do odstąpienia od zabiegu prostatektomii, bowiem ich obecność jest czynnikiem ryzyka współistnienia przerzutów odległych. Wśród tych chorych uzasadnione jest zastosowanie hormonoterapii, co jak wykazało badanie Messinga i wsp. wpływa istotnie na wydłużenie zarówno czasu do wznowy ($p < 0,001$) jak i całkowitego czasu przeżycia ($p = 0,02$) [16].

Zwiększone ryzyko wznowy wśród chorych operowanych z powodu raka prostaty w stopniu pT3 lub u których w badaniu mikroskopowym stwierdza się obecność nowotworu w linii cięcia chirurgicznego (R1) skłania do wdrożenia leczenia uzupełniającego. Jak dotychczas optymalny schemat i sekwencja takiego leczenia nie są jednoznacznie ustalone.

TECHNIKA NAPROMIENIANIA POOPERACYJNEGO

Wielkość napromienianego obszaru u chorych po prostatektomii nadal jest dyskusyjna. W większości ośrodków onkologicznych obejmuje on łożę po usuniętym gruczole krokowym, wraz z pęcherzykami nasieniowymi i z marginesem tkanek otaczających. Napromienianie obszaru miednicy u chorych z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, pozostaje w dalszym ciągu kontrowersyjne, mimo wyników badania RTOG 94-13. Wykazało ono jednoznacznie, że napromienianie węzłów chłonnych miednicy z równoczesną hormonoterapią istotnie zmniejsza ryzyko wznowy wśród chorych na raka prostaty [17]. Ponadto niektóre doniesienia wskazują, iż napromienianie węzłów chłonnych miednicy u chorych na raka prostaty w stopniu zaawansowania pT2b-pT4,

of severity pT2b-pT4, pN0-pN1 after radical prostatectomy and lymphadenectomy influence significantly the elongation both of time to biochemical renewal as the clinical progression. It was stated that after 8 years of observation, the probability of survival without biochemical renewal and clinical progression amounted respectively to 69% and 93% in comparison to 31 % and 63% in patients treated only with observation [18]. Spiotto et al. got similar results. They stated that the irradiation of lymphoid nodule of the pelvic bone associated with full androgenic blockade after prostatectomy in patients from the high risk group (Gleason ≥ 8 , pre-surgery PSA level >20 ng/mL, pT3a-b, presence of metastases in lymphoid nodules) increases the probability of 5 year lasting survival without biochemical renewal up to 47% in comparison with 21% in patients irradiated only in the area of the compartment after the ablated prostate gland [19]. Admittedly in the GETUG-01 test, enclosing 444 patients operated on in T1b-T3 level, N0 pNx, M0, a very good tolerance of irradiation of the area of lymphoid nodules of the pelvic bone was stated. It has, however, remained without influence on the increase of the probability of a 5-year-lasting total survival and without progression in comparison with patients, in whom there was only the irradiation of the compartment after the ablated prostate gland [20].

Due to the increased risk of complications and lack of big clinical tests, confirming explicitly the value of irradiation of the area of lymphoid nodule of the pelvic bone, in most centres such treatment is not applied.

The CTV areas should enclose centrally the acinotubular anastomosis being the place of the biggest risk of renewal. It is determined on the base of pre-surgery image tests, surgery description and histopathological evaluation. In a routine test with the use of CAT scanner, we often encounter difficulties in the localization of this anastomosis. This is why some authors recommend doing a post-surgery CAT scanner test with the use of contrast in order to show better the bladder or the MRI test.

In 2008, the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group published the guidelines defining the way of determining CTV in patients operated on due to prostate gland cancer. In accordance with the guidelines, it is recommended to plan the treatment in 3D system, and the CAT scanner test was done every 2,5-3,0 mm. The bottom rim of CTV should be 5-6 mm below the acinotubular anastomosis and enclose all surgical clips. In case of difficulty to localize the anastomosis, the bottom limit of CTV should go below the bulb of penis. The frontal border in its bottom part should abut with the back surface of the articulation of pubis, whereas above the articulation, the CTV area should encompass around 1,5 cm of the back part of the urinary bladder. It is recommended that the postern border of the CTV passed not further than 2 cm from the postern wall of the rectum. Side borders of the CTV are limited by the surface of the elevator muscle of anus and external anal

pN0-pN1 po radykalnej prostatektomii i lymphadenektomii wpływa znamienne na wydłużenie zarówno czasu do wznowy biochemicznej jak i progresji klinicznej. Stwierdzono, że po 8 latach obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy biochemicznej i progresji klinicznej wynosiło odpowiednio 69% i 93% w porównaniu do 31 % i 63%, u chorych poddanych jedynie obserwacji [18]. Podobne wyniki uzyskał też Spiotto i wsp., którzy stwierdzili, iż napromienianie węzłów chłonnych miednicy skojarzone z pełną blokadą androgenową po prostatektomii u chorych z grupy wysokiego ryzyka (Gleason ≥ 8 , przedoperacyjny poziom PSA >20 ng/mL, pT3a-b, obecność przerzutów w węzłach chłonnych) zwiększa prawdopodobieństwo 5 letniego przeżycia bez wznowy biochemicznej do 47% w porównaniu do 21%, u chorych napromienianych jedynie na obszar łoży po usuniętym gruczole krokowym [19]. Co prawda w badaniu GETUG-01, obejmującym 444 chorych operowanych w stopniu T1b-T3, N0 pNx, M0, stwierdzono bardzo dobrą tolerancję napromieniania obszaru węzłów chłonnych miednicy. Jednak pozostawało ono bez wpływu na zwiększenie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego i bez progresji w porównaniu z chorymi, u których napromieniano jedynie łożę po usuniętym gruczole krokowym [20].

Ze względu na podwyższone ryzyko powikłań i brak dużych badań klinicznych, potwierdzających jednoznacznie wartość napromieniania obszaru węzłów chłonnych miednicy w większości ośrodków leczenie takie nie jest stosowane.

Obszar CTV, powinien obejmować centralnie zespolenie cewkowo pęcherzowe będące miejscem najwyższego ryzyka wznowy. Wyznaczany jest on na podstawie przedoperacyjnych badań obrazowych, opisu operacji i oceny histopatologicznej. W rutynowym badaniu z użyciem tomografu komputerowego (TK) niejednokrotnie napotyka się na trudności w lokalizacji tego zespolenia. Stąd też niektórzy autorzy zalecają wykonanie pooperacyjnego badania TK z użyciem kontrastu celem lepszego uwidocznienia pęcherza lub badania MRI.

W 2008 roku The Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group opublikowała wytyczne określające sposób wyznaczania CTV u pacjentów operowanych z powodu raka prostaty. Zgodnie z wytycznymi zaleca się, by planowanie leczenia odbywało się w systemie 3D, a TK wykonana była co 2,5-3,0 mm. Dolny brzeg CTV powinien znajdować się 5-6 mm poniżej zespolenia cewkowo - pęcherzowego i obejmować wszystkie klipsy chirurgiczne. W przypadku trudności w lokalizacji zespolenia, dolna granica CTV powinna przebiegać nieco poniżej opuszki prącia. Przednia granica w swojej części dolnej powinna graniczyć z tylną powierzchnią spojenia łonowego, zaś powyżej spojenia obszar CTV powinien obejmować ok 1,5 cm tylnej części pęcherza moczowego. Zaleca się także, by granica tylna CTV przebiegała nie dalej aniżeli 2 cm od tylnej ściany odbytnicy. Boczne granice CTV ogranicza powierzchnia mięśni dźwigacza odbytu i zwieracza we-

sphincter. The top border of the CTV should go in such a way that it encompasses the whole post-surgery compartment. Whereas the PTV area should encompass CTV with a 1 cm margin in such a way that no more than 60 % of the rectum volume received a dose of > 40 Gy and no more than 40% of its volume a dose of >60 Gy. If there is no such possibility, it is suggested to decrease the postern margin of PTV to 5 mm or a two-stage treatment. Initially, administering on a defined CTV volume a dose of 50 Gy, and then on the decreased area of a higher risk of renewal (e.g. the presence of cells in the cutting line or beyond the bag infiltration) a further amount of 10-16 Gy [21].

THE TOTAL DOSE OF IRRADIATION

The amount of total dose in the post-surgery irradiation of prostate gland irradiation is also widely discussed. Most often it amounts from 60 to 70 Gy for the conventional fractioning of the irradiation [22]. Already in 1998, Valicenti et al. Showed that the possibility of a three year survival without biochemical relapse amounts to 90% in patients irradiated after the surgery with a dose higher than 61,2 Gy and only 64% in case of applying smaller doses. In turn, among patients irradiated because of renewal after prostatectomy, the probability of a three year lasting survival without biochemical renewal may reach 52% in case of administering a dose higher than 64,8 Gy and only 18 % among patients irradiated with smaller doses [23]. Also other tests display a significant improvement in treatment results of renewal after prostatectomy, after administering a total dose above 65 Gy [23,24,25]. In presently carried out randomized tests, evaluating the post-surgery effectiveness of prostate gland cancer radiotherapy, including altogether 1743 patients, the total dose amounted from 60 Gy to 64 Gy and it was administered respectively in 30 or 32 fractions [26,27,28].

UNCONVENTIONAL METHODS OF IRRADIATION FRACTIONING

The results of many researches suggest that the value of the coefficient alfa/beta for the prostate similarly to the tissues surrounding the prostate gland have low values from 1 to 3, which justifies the application of hypofractioning of the total dose [29,30].

As Cozzarini et al. showed, the irradiation of patients operated on because of prostate gland cancer with the severity pT2R1/pT3a/pT3b-pN0 with a dose of 58Gy in 20 fractions did not influence the increased risk of complications. They were observing the frequency of occurrence of acute post-irradiation reactions both among patients irradiated with a stronger fractioning dose as well as a conventional one. Due to a short time of observation, reaching 25 months, there are no results evaluating the effectiveness of such treatment [31].

Hypofractioning irradiation was also evaluated in 50 patients with biochemical renewal after radical prostatectomy. The total dose 65-70 Gy was administered with

wewnętrznego. Granica górna CTV powinna przebiegać tak, aby obejmowała całą łożę pooperacyjną. Natomiast obszar PTV powinien obejmować CTV z 1 cm marginesem tak, by nie więcej niż 60 % objętości odbytnicy otrzymało dawkę > 40 Gy i nie więcej niż 40% jej objętości dawkę >60 Gy. Jeśli nie ma takiej możliwości, sugeruje się zmniejszenie tylnego marginesu PTV do 5 mm lub leczenie dwuetapowe. Początkowo podając na wyznaczoną objętość CTV dawkę 50 Gy, a następnie na zmniejszony obszar podwyższonego ryzyka wznowy (np. obecność komórek w linii cięcia lub nacieku pozatorebkowego) dalsze 10-16 Gy [21].

DAWKA CAŁKOWITA PROMIENIOWANIA

Szeroko dyskutowana jest także wysokość dawki całkowitej w pooperacyjnym napromienianiu raka gruczołu krokowego. Najczęściej wynosi ona od 60 do 70 Gy dla konwencjonalnego frakcjonowania napromieniania [22]. Już w 1998 roku Valicenti i wsp. wykazali, że prawdopodobieństwo 3-letniego czasu przeżycia bez wznowy biochemicznej wynosi 90%, u chorych napromienianych po operacji dawką wyższą niż 61,2 Gy i zaledwie 64% w przypadku zastosowania dawek niższych. Z kolei wśród pacjentów napromienianych z powodu wznowy po prostatektomii, prawdopodobieństwo 3-letniego czasu przeżycia bez wznowy biochemicznej może sięgać 52% w przypadku podania dawki wyższej niż 64,8 Gy i jedynie 18 % wśród chorych napromienianych dawkami niższymi [23]. Również inne badania wskazują na istotną poprawę wyników leczenia wznowy po prostatektomii po podaniu dawki całkowitej powyżej 65 Gy [23,24,25]. W aktualnie prowadzonych badaniach randomizowanych oceniających skuteczność pooperacyjnej radioterapii raka prostaty, obejmujących łącznie 1743 pacjentów, dawka całkowita wynosiła od 60 Gy do 64 Gy podawana odpowiednio w 30 lub 32 frakcjach [26,27,28].

NIEKONWENCJONALNE SPOSOBY FRAKCJONOWANIA NAPROMIENIANIA

Wyniki wielu badań sugerują, że wartość współczynnika alfa/beta dla prostaty podobnie jak dla tkanek otaczających gruczoł krokowy, przyjmuje niskie wartości od 1 do 3, co uzasadnia zastosowanie hypofrakcjonowania dawki całkowitej [29,30].

Jak wykazali Cozzarini i wsp. napromienianie chorych operowanych z powodu raka prostaty o zaawansowaniu pT2R1/pT3a/pT3b-pN0 dawką 58Gy w 20 frakcjach nie wpływało na zwiększone ryzyko powikłań. Obserwowali oni zbliżoną częstość występowania ostrych odczynów popromiennych zarówno wśród chorych napromienianych zwiększoną dawką frakcyjną jak i konwencjonalną. Ze względu jednak na krótki czas obserwacji, wynoszący 25 miesięcy, brak jest jeszcze wyników oceniających skuteczność takiego leczenia [31].

Hypofrakcjonowane napromieniane oceniono również, u 50 chorych ze wznową biochemiczną po radykalnej prostatektomii. Całkowita dawka 65-70 Gy podawa-

the use of IMRT technique in 25-28 fractions 2,5 Gy each. Radiotherapy was well tolerated. No toxicity in the 3 level was stated, and the frequency of side effects recurrence in level 2 was comparable to the symptoms accompanying the conventional fractioning. The probability of surviving 2 years without renewal amounted to 72,9% [32].

The low alfa/beta coefficient for the prostate gland justifies also the possibility of applying the intraoperative one time irradiation. Promising results were obtained in the test I and II of the phase, comprising patients operated because of prostate gland cancer in the pT2c level or higher one, N0, in whom the Gleason level amounted to >7, and the level PSA 11-20 ng/mL, irradiated intraoperatively with a single dose of 16, 18 or 20 Gy. After 3 years of observation, only in 3 patients (9%) a local renewal was stated taking into account that in one patient it was out of the irradiation area. The probability of survival without biochemical renewal amounted to 77,3% [33].

TIME OF BEGINNING THE POST-SURGERY RADIOTHERAPY

There are two approaches concerning the time of commencement of post-surgery radiotherapy, according to which radiotherapy in patients with high risk factors of renewal is applied directly after the surgery or only after the renewal diagnosis, the so-called salvage radiotherapy.

Salvage radiotherapy should be implemented as quickly as possible after the statement of local renewal, as several tests show it, its effectiveness depends on the PSA level. It is the highest when it is begun with PSA level lower than 0,6 ng/ml [34]. Its effectiveness decreases significantly when PSA level exceeds 1ng/ml [35]. As Meier et al. showed, the probability of a 5-year-lasting survival without biochemical renewal, also in patients irradiated after non-radical prostatectomy, depended on PSA level. It amounted to 81% with PSA level <1ng/ml, whereas 45% in patients with PSA level >1ng/ml ($p=0,00008$) [36].

The latest researches underline the advantage of radiotherapy carried out directly after the surgery. It was shown that the probability of surviving 5 years without biochemical renewal amounted to 75-80% after radiotherapy applied directly after the surgery in comparison with 60-66% after salvage irradiation [37,38]. Due to the fact that in patients after prostatectomy with the level of severity pT3R1, the progression appears only in 50-60%, the time of post-surgery irradiation commencement requires an individual evaluation of the risk of renewal [39]. However, a tight observation and radiotherapy implementation after renewal only still remains a therapeutical option widely discussed in literature.

na była przy użyciu techniki IMRT w 25-28 frakcjach po 2,5 Gy. Radioterapia była dobrze tolerowana. Nie stwierdzono toksyczności w stopniu 3 a częstość występowania objawów ubocznych w stopniu 2 była porównywalna z objawami towarzyszącymi frakcjonowaniu konwencjonalnemu. Prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat bez wznowy wynosiło 72,9% [32].

Niski współczynnik alfa/beta dla prostaty uzasadnia też możliwość zastosowania śródoperacyjnego jednorazowego napromieniania. Obiecujące wyniki osiągnięto w badaniu I i II fazy obejmującym chorych operowanych z powodu raka prostaty w stopniu pT2c lub wyższym, N0, u których stopień Gleasona wynosił >7, a poziom PSA 11-20 ng/mL, napromienianych śródoperacyjnie pojedynczą dawką 16, 18 lub 20 Gy. Po 3 latach obserwacji jedynie, u 3 chorych (9%) stwierdzono wznowę miejscową przy czym, u jednego pacjenta poza obszarem napromieniania. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy biochemicznej sięgało 77,3% [33].

CZAS ROZPOCZĘCIA RADIOTERAPII POOPERACYJNEJ

Istnieją dwa podejścia dotyczące czasu rozpoczęcia radioterapii pooperacyjnej, według których radioterapia, u chorych z czynnikami wysokiego ryzyka wznowy stosowana jest bezpośrednio po zabiegu operacyjnym lub dopiero po rozpoznaniu wznowy tzw. radioterapia ratunkowa.

Radioterapia ratunkowa powinna być wdrożona jak najszybciej po stwierdzeniu wznowy miejscowej, bowiem jak wykazują liczne badania skuteczność jej zależy od poziomu PSA. Jest największa gdy rozpoczynana jest przy poziomie PSA poniżej 0,6 ng/ml [34]. Natomiast istotnie zmniejsza się jej efektywność gdy poziom PSA przekracza 1ng/ml [35]. Jak wykazali Meier i wsp., prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez wznowy biochemicznej, także u chorych napromienianych po nieradikalnej prostatektomii zależało od poziomu PSA. Wynosiło 81% przy poziomie PSA <1ng/ml, zaś 45% u chorych z poziomem PSA >1ng/ml ($p=0,00008$) [36].

Najnowsze badania wskazują na przewagę radioterapii przeprowadzonej bezpośrednio po zabiegu operacyjnym. Wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat bez wznowy biochemicznej wynosiło 75-80% po radioterapii zastosowanej bezpośrednio po zabiegu w porównaniu do 60-66% po napromienianiu ratunkowym [37,38]. Ze względu jednak na fakt, iż u chorych po prostatektomii w stopniu zaawansowania pT3R1 do progresji dochodzi jedynie w 50-60%, czas rozpoczęcia napromieniania pooperacyjnego wymaga indywidualnej oceny ryzyka wznowy [39]. Niemniej jednak ścisła obserwacja i wdrożenie radioterapii dopiero po stwierdzeniu wznowy nadal pozostaje opcją terapeutyczną szeroko dyskutowaną w literaturze.

COMPLICATIONS AFTER POST-SURGERY RADIOTHERAPY

Post-surgery radiotherapy in patients suffering from prostate gland cancer is a well tolerated method of treatment. The most frequently observed symptoms are: slight acute reactions from the urinary apparatus or the alimentary system.

Most symptoms of acute reactions are caused by the inflammatory process and the loss of cells of the mucous membrane of the bladder and the urethra. The first symptoms appear after 2-3 weeks of treatment and increase during the next, up to the moment when the proliferation balances the cell defect. Late reactions, caused among others by changes in the vascular vessels of the irradiated tissues lead to a chronic hypoxia, change of thickness of the mucous membrane and development of telangiectasia. They manifest themselves by alginuresis, symptoms similar to urethritis with polyurination or even arctation of the urethra observed even in 10% of irradiated patients. The irradiation of the frontal wall of the rectum may lead to its inflammation, bleeding and less frequently to ulceration. In case of irradiation of the area of lymphoid nodules of the pelvic bone, diarrheas, pains may appear, and in a later period adhesions of the peritoneum. In some patients irradiated post-surgically, there might be potency disturbances. This concerns mainly patients with coexisting diabetes, earlier disorders of erection or applying hormone therapy [40]. It is estimated that an acute post-irradiation reaction of the 1, 2 or 3 level appears respectively in 68%, 21% and 5% irradiated patients [41].

The frequency of late complications is significantly much more rare, and in the 3 and 4 level it does not exceed 5% [25,42]. Late reactions in level 1 and 2 more often concern the urinary apparatus than the alimentary system. They appear respectively in 22% and 25% as well as 9% and 20% of irradiated patients [41,43].

The EORTC 22911 test confirmed a well tolerance of post-surgery radiotherapy despite significantly ($p=0,005$) more frequent occurrence of early side effects in irradiated patients in comparison with patients under observation. Among 457 patients, post-surgically irradiated only, in 46 patients side effects were stated in the 3rd level and subsequent 2 in the 4th level. In further 14 patients, due to intense ailments from the urinary apparatus and alimentary system, the irradiation was stopped. After 5 years of observation, the intensification of side effects, in comparable groups of patients, especially in the 3rd level, did not differ significantly ($p=0,07$) [26]. Similar results confirming the good tolerance of post-surgery radiotherapy was shown in the test of the German Cancer Society, in which no post-irradiation acute reactions in the 4th level were stated, and in the 3rd level they occurred only in 3% of patients and they concerned only the bladder. Late reactions of the bladder in the 3rd level were stated in 2% of irradiated patients [28]. Whereas in the SWOG test, evaluating the quality of life of patients, among irradiated patients, a higher urination frequency was stat-

POWIKŁANIA PO RADIOTERAPII POOPERACYJNEJ

Pooperacyjna radioterapia, u chorych na raka prostaty jest metodą leczenia dobrze tolerowaną. Najczęściej obserwowanymi objawami są niewielkiego stopnia odczyny ostre ze strony układu moczowego lub pokarmowego.

Większość objawów odczynów ostrych powodowana jest procesem zapalnym i utratą komórek błony śluzowej pęcherza i cewki moczowej. Pierwsze objawy pojawiają się po 2-3 tygodniach leczenia i narastają przez kilka kolejnych, aż do momentu, gdy proliferacja zrównoważy ubytek komórkowy. Odczyny późne, wywołane m.in. zmianami w naczyniach krwionośnych napromienianych tkanek prowadzą do: przewlekłej hipoksji, zmiany grubości błony śluzowej i rozwoju teleangiektazji. Manifestują się najczęściej bolesnym, utrudnionym oddawaniem moczu, objawami podobnymi do zapalenia pęcherza z częstomoczem czy nawet zwężeniem cewki moczowej obserwowanym nawet u 10% napromienianych chorych. Napromienienie przedniej ściany odbytnicy może prowadzić do jej zapalenia, krwawienia czy rzadko do owrzodzenia. W przypadku napromienienia obszaru węzłów chłonnych miednicy mogą pojawiać się: biegunki, bóle, a w późniejszym okresie zrosty otrzewnej. U części chorych napromienianych pooperacyjnie dochodzi do zaburzenia potencji. Dotyczy to zwłaszcza chorych ze współistniejącą cukrzycą, wcześniejszymi zaburzeniami erekcji czy stosujących hormonoterapię [40]. Szacuje się, że ostry odczyn popromienny 1, 2 lub 3 stopnia występuje, u odpowiednio 68%, 21% i 5% napromienianych pacjentów [41].

Częstość późnych powikłań jest znacznie rzadsza, a w stopniu 3 i 4 nie przekracza 5% [25,42]. Odczyny późne w stopniu 1 i 2 nieco częściej dotyczą układu moczowego aniżeli pokarmowego. Występują odpowiednio, u 22% i 25% oraz 9% i 20% napromienianych chorych [41,43].

Badanie EORTC 22911 potwierdziło dobrą tolerancję radioterapii pooperacyjnej, pomimo istotnie ($p=0,005$) częstszego występowania wczesnych objawów niepożądanych, u chorych napromienianych w porównaniu z chorymi poddanymi obserwacji. Wśród 457 chorych, napromienianych pooperacyjnie jedynie, u 46 stwierdzono objawy uboczne w 3 stopniu i kolejnych 2-ch w stopniu 4. U dalszych 14 chorych ze względu na nasilone dolegliwości ze strony układu moczowego i pokarmowego przerwano napromienianie. Po 5 latach obserwacji nasilenie objawów ubocznych, w porównywanych grupach chorych, zwłaszcza w stopniu 3 nie różniło się istotnie ($p=0,07$) [26]. Podobne wyniki potwierdzające dobrą tolerancję pooperacyjnej radioterapii wykazało badanie German Cancer Society, w którym nie stwierdzono popromiennych odczynów ostrych w stopniu 4, a w stopniu 3 wystąpiły one jedynie u 3% chorych i dotyczyły wyłącznie pęcherza moczowego. Odczyny późne pęcherza moczowego w stopniu 3 stwierdzono, u 2% napromienianych chorych [28]. Natomiast w badaniu SWOG oceniającym jakość życia chorych, wśród chorych napromienianych stwierdzono większe nasilenie często-

ed, and a more frequent arctation of the urethra and ailments from the side of the alimentary system in comparison with patients under observation. No differences in erection disorders were stated between comparable groups [27].

THE EFFECTIVENESS OF POST-SURGERY RADIOTHERAPY

The effectiveness of the post-surgery radiotherapy was evaluated in tests including altogether 1743 patients suffering from prostate gland cancer in the level of severity pT3 and/or R1 [26,27,28]. Radiotherapy commenced in the period from 8 to 18 weeks after the surgery. The total dose oscillated between 60 and 64 Gy, administered in 30 or 32 fractions. The irradiated area included the compartment after the ablated prostate gland. In the observation period lasting between 4,5 to 10,6 years, the surviving time was evaluated: total, up to biochemical and clinical renewal and time to the beginning of hormone therapy.

The influence of the complementary radiotherapy on the survival time without biochemical relapse turned out to be significant. It was stated that the time that passed from the time of the treatment end to the biochemical relapse was significantly longer in the group of patients undergoing post-surgery radiotherapy. Also the meta-analyses of these tests showed explicitly an almost two times decrease of the risk of biochemical renewal in the group of irradiated patients (HR =0,47; 95% CI 0,40-0,56; $p < 0,00001$) [26,27,28].

The prolongation of the survival time without biochemical renewal was the cause of characteristically rare application of hormone therapy among irradiated patients. As it was shown in the SWOG test, in post-surgically irradiated patients, significantly more rarely hormone therapy was included (5,4% ; 98% CI 2,7-8,0) than in the group treated only with observation (15,4%; 98% CI 11,2-19,6; $p < 0,0001$) [27].

The frequency of local renewal occurrence was estimated only in the EORTC test. It turned out that it was significantly lower among irradiated patients (5,4%; 98% CI 2,7-8,0) than those under observation (15,4%; 98% CI 11,2-19,6; $p < 0,0001$) [26].

In turn, the time up to clinical renewal occurrence, both local and distant metastases, was significantly longer among patients undergoing radiotherapy, which was confirmed both in the EORTC test (HR=0,61; 98% CI 0,43-0,87; $p < 0,0001$) as in SWOG test (HR0,62; 95% CI 0,46-0,82; $p = 0,001$) [26,27].

However, EORTC, SWOG tests and their meta-analyses did not confirm that the application of post-surgery radiotherapy was influencing a considerable prolongation of the survival time of the patients in comparison with patients treated only with observation (HR=0,91; 95% CI 0,67-1,22; $p = 0,52$). As authors suggest, this may be the result of a relatively short period of observation, which amounted to 5 years in the EORTC test and 10,6 years in the SWOG test [26,27]

moczu, oraz częstsze zwiężenia cewki moczowej i dolegliwości ze strony układu pokarmowego w porównaniu z chorymi podanymi obserwacji. Nie zauważono natomiast różnic w zaburzeniach erekcji pomiędzy porównywanymi grupami [27].

SKUTECZNOŚĆ POOPERACYJNEJ RADIOTERAPII

Skuteczność pooperacyjnej radioterapii została oceniona w badaniach obejmujących łącznie 1743 chorych na raka prostaty w stopniu zaawansowania pT3 i/lub R1 [26,27,28]. Radioterapię rozpoczynało w okresie od 8 do 18 tygodni po operacji. Dawka całkowita wahała się od 60 do 64 Gy, podawana w 30 lub 32 frakcjach. Obszar napromieniany obejmował łożę po usuniętym gruczole krokowym. W okresie obserwacji trwającej od 4,5 do 10,6 roku oceniono czas przeżycia: całkowitego, do wznowy biochemicznej i klinicznej oraz czas do rozpoczęcia hormonoterapii.

Znaczący okazał się wpływ uzupełniającej radioterapii na czas przeżycia bez wznowy biochemicznej. Stwierdzono, że czas jaki upłynął od zakończenia leczenia do wznowy biochemicznej był istotnie dłuższy w grupie chorych poddanych pooperacyjnej radioterapii. Także metaanaliza tych badań wykazała jednoznacznie prawie dwukrotne zmniejszenie ryzyka wznowy biochemicznej w grupie chorych napromienianych (HR =0,47; 95% CI 0,40-0,56; $p < 0,00001$) [26,27,28].

Wydłużenie czasu przeżycia bez wznowy biochemicznej, było powodem znacznie rzadszego stosowania hormonoterapii wśród chorych napromienianych. Jak wykazało badanie SWOG, u chorych napromienianych pooperacyjnie, istotnie rzadziej włączano hormonoterapię (5,4% ; 98% CI 2,7-8,0) aniżeli w grupie poddanej jedynie obserwacji (15,4%; 98% CI 11,2-19,6; $p < 0,0001$) [27].

Częstość występowania wznowy miejscowej oceniona została jedynie w badaniu EORTC. Okazało się, że była ona istotnie niższa wśród chorych napromienianych (5,4%; 98% CI 2,7-8,0) aniżeli poddanych obserwacji (15,4%; 98% CI 11,2-19,6; $p < 0,0001$) [26].

Z kolei czas do wystąpienia wznowy klinicznej, zarówno miejscowej jak i przerzutów odległych, był znacznie dłuższy wśród chorych poddanych radioterapii, co potwierdzono zarówno w badaniu EORTC (HR=0,61; 98% CI 0,43-0,87; $p < 0,0001$) jak i SWOG (HR0,62; 95% CI 0,46-0,82; $p = 0,001$) [26,27].

Natomiast badania EORTC, SWOG jak również ich metaanaliza nie potwierdziły, by zastosowanie pooperacyjnej radioterapii wpływało na istotne wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu do pacjentów objętych jedynie obserwacją (HR=0,91; 95% CI 0,67-1,22; $p = 0,52$). Jak sugerują autorzy może być to wynikiem stosunkowo krótkiego czasu obserwacji, który wynosił w badaniu EORTC 5 lat i 10,6 roku w badaniu SWOG [26,27]

SUMMARY

Radical prostatectomy constitutes one of the basic methods of treatment of the prostate gland cancer. Unfortunately, despite advanced diagnostics and properly carried out treatment, even in 1/3 patients we can state the presence of neoplastic infiltration beyond the prostate gland (T3) and cancerous cells in surgical margins (R1), which is often the cause of renewal both biochemical and clinical.

In the literature, the role of post-surgical radiotherapy in the treatment of prostate gland cancer is widely discussed. As the EORTC, SWOG, German Cancer Society ARO 96-02 and AUO AP 09/95 tests showed together with their meta-analyses, the application of irradiation in patients after prostatectomy with T3 and/or R1 improves the treatment results. It significantly decreases the risk of biochemical, clinical renewal and extends the time to hormone therapy implementation in comparison with patients treated only with observation. It is a well-tolerated method, and the observed acute and late reactions remain on the acceptable level. The post-surgical radiotherapy did not influence the total survival time of the patients. Nevertheless, questions concerning the optimal time of radiotherapy commencement, size of total dose, way of fractioning and range of area irradiation remain debatable.

It should be underlined that the final decision about the qualification to the post-surgery radiotherapy should be undertaken individually for each patient after taking into consideration such additional factors as the patient's age, co-existing ailments or possibility of occurrence of complications accompanying this method of treatment.

PODSUMOWANIE

Radykalna prostatektomia stanowi jedną z podstawowych metod leczenia raka gruczołu krokowego. Niestety pomimo zaawansowanej diagnostyki i właściwie przeprowadzonego zabiegu, nawet, u 1/3 chorych stwierdza się obecność nacieku nowotworowego poza gruczołem krokowym (T3) i komórki raka w marginesach operacyjnych (R1), co często jest przyczyną wznowy zarówno biochemicznej jak i klinicznej.

W literaturze szeroko dyskutowana jest rola pooperacyjnej radioterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego. Jak wykazały badania EORTC, SWOG, German Cancer Society ARO 96-02 i AUO AP 09/95 oraz ich metaanaliza, zastosowanie napromieniania, u chorych po prostatektomii z cechą T3 i/lub R1 poprawia wyniki leczenia. Zmniejsza istotnie ryzyko wznowy biochemicznej, klinicznej i wydłuża czas do wdrożenia hormonoterapii w porównaniu do pacjentów poddanych jedynie obserwacji. Jest to metoda dobrze tolerowana, a obserwowane odczyny ostre i późne pozostają na akceptowalnym poziomie. Pooperacyjna radioterapia nie wpływała jednak na czas przeżycia całkowitego chorych. Niemniej nadal dyskusyjne pozostają kwestie dotyczące optymalnego czasu rozpoczęcia radioterapii, wielkości dawki całkowitej, sposobu frakcjonowania oraz zakresu napromienianego obszaru.

Należy jednak podkreślić, że ostateczna decyzja o kwalifikacji do pooperacyjnej radioterapii powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta po uwzględnieniu takich dodatkowych czynników jak wiek chorego, schorzenia współistniejące czy możliwość wystąpienia powikłań towarzyszących tej metodzie leczenia.

References/Piśmiennictwo:

1. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus Development Conference on the management of clinically localized prostate cancer. Natl Cancer Inst Monogr 1988;7:3-6.
2. Gibbons RP, Correa RJ, Branner GE i wsp. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long term results. J Urol 1989;141(3):564-566.
3. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, i wsp. Natural history of pathologically organ-confined (pT2), Gleason score 6 or less, prostate cancer after radical prostatectomy. Urology, 2008 Jul;72(1):172-6. Epub 2008 Mar 4.
4. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. Urol Clin North Am 1996;23:651-663.
5. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA i wsp. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2005;23:7005-12.
6. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW i wsp., Predictors of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2001;19:1030-9.
7. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, Klein E, i wsp. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. Urology 2005; 66: 1245-1250.
8. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, i wsp.. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 2005; 174: 903-907.
9. Gufinther M, Hoggenmiller C, Alschibaja M i wsp. Prognostic significance of location and extension of positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 2004;(suppl 3):43.
10. Hall GS, Kramer CE, Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy specimens. A comparative analysis of sampling methods. Am J Surg Pathol 1992; 16: 315.
11. Secin FP, Serio A, Bianco FJ i wsp., Preoperative and intraoperative risk factors for side-specific positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol 2007;51:764-771.
12. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993; 71: 3582-3593.

13. Ohori M, Kattan M, Scardino T i wsp. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Modern Pathology* (2004) 17, 349–359.
14. Scardino PT. Early detection and natural history of clinically localized prostate cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2000; 111: 201–241.
15. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP i wsp. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol*; 2004 Dec; 172 (6 Pt 1):2252-5.
16. Messing EM, Manola J, Sarsdy M i wsp. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Eng J Med* 1999;341:1781-8.
17. Roach 3rd M, deSilvio M, Lawton C i wsp. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):1904-11.
18. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, i wsp. Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. 2004 Jul 1;59(3):674-83.
19. Spiotto MT, Hancock SL, King CR, Radiotherapy after prostatectomy: improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2007 Sep 1;69(1):54-61.
20. Pommier P, Chabaud S, Leon J i wsp. There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Preliminary Results of GETUG-01, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 34, 2007:5366-73.
21. Sidhom M, Kneebone A, Lehman M i wsp. Post-prostatectomy radiation therapy: Consensus guidelines of the Australian and New Zeland Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol.* 2008 Jul;88(1):10-9.
22. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun 1;71(2):346-50. Epub 2008 Jan 30.
23. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, i wsp. Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: the importance of radiation dose. *Urology* 1998 Dec;52(6):1034-40.
24. 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.* 2000 Sep 1;48(2):369-75.
25. MacDonald OK, Schild SE, Vora S i wsp. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology*;2004 Oct;64(4):760-4.
26. Bolla M, van Poppel H, Collette L i wsp., Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*;2005 Aug 13-19;366(9485):572-8.
27. Thompson Jr IM, Tangen CM, Paradelo J i wsp. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006 Nov 15;296(19):2329-35.
28. Wiegel T, Bottke D, Willich N i wsp. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus “wait and see” in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP) (ARO 96-02/AUO AP 09/95). *J Clin Oncol* 2005;23:4513.
29. Miles EF, Lee WR, Hypofractionation for prostate cancer: a critical review. *Semin Radiat Oncol*;2008 Jan;18(1):41-7.
30. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ i wsp. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):1093-104.
31. Cozzarini C, Fiorino C, Di Muzio N i wsp. Hypofractionated adjuvant radiotherapy with helical tomotherapy after radical prostatectomy: planning data and toxicity results of a Phase I-II study. *Radiother Oncol* 2008 Jul;88(1):26-33.
32. Wong GW, Palazzi-Churas KL, Jarrard DF i wsp. Salvage hypofractionated radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Feb 1;70(2):449-55.
33. Saracino B, Gallucci M, Carli P, Phase I-II study of intraoperative radiation therapy (IORT) after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jul 15;71(4):1049-56.
34. Pazona JF, Han M, Hawkins SA i wsp. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol*;2005 Oct;174(4 Pt 1):1282-6.
35. Zelefsky MJ, Aschkenasy E, Kelsen S i wsp. Tolerance and early outcome results of postprostatectomy three-dimensional conformal radiotherapy. *J Radiat Oncol Biol Phys* ;1997 Sep 1;39(2):327-33.
36. Maier J, Forman J, Tekei-Mensah S i wsp. Salvage radiation for a rising PSA following radical prostatectomy. *Urol Oncol*;2004 Jan-Feb;22(1):50-6.
37. Jareczek-Fossa BA, Zerini D, Vavassori A i wsp. Sooner or Later? Outcome Analysis of 431 Prostate Cancer Patients Treated with Postoperative or Salvage Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Nov 10.
38. Trabulski EJ, Valicenti RK, Hanlon AL i wsp. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology*;2008 Dec;72(6):1298-302.
39. Bottke D, Wiegel T, pT3R1 prostate cancer : Immediate or delayed radiotherapy after radical prostatectomy? *Urologe A.* 2008 Nov;47(11):1431-5.
40. Prosnitz RG, Schneider L, Manola J i wsp. Tamsulosin palliates radiation-induced urethritis in patients with prostate cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:563–566.
41. Pearce M, Choo R, Danjoux C i wsp. Prospective assessment of gastrointestinal and genitourinary toxicity of salvage radiotherapy for patients with prostate-specific antigen relapse or local recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2008 Nov 1;72(3):792-8.
42. Duchesne GM, Dowling C, Frydenberg M i wsp. Outcome, morbidity, and prognostic factors in post-prostatectomy radiotherapy: an Australian multicenter study. *Urology*;2003 Jan;61(1):179-83.
43. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F i wsp. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol*;1998 Jan;159(1):164-6.