

PATOLOJİK T3 EVRE PROSTAT KANSERİNDE CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ VE RADYOTERAPİ

Surgical Margin Positivity and Radiotherapy in The Pathologic T3 Prostate Cancer

Kerem Han Gözükara*, Mürsel Davarcı*, Sadık Görür*

*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D

ÖZET

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen solid kanser türüdür ve tanı aldığında %91'i prostata sınırlıdır. Daha az görülen organ dışına yayılım, cerrahi sonrası, cerrahi sınır pozitifliği gibi riskleri de beraberinde getirmektedir. Cerrahi sonrası patoloji spesimeninde saptanan cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda tedavide radyoterapi (RT) çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu derleme, radyoterapinin cerrahi sınır pozitifliği olan prostat kanserli hastalardaki yeri ve yapılmış çalışmalar hakkında bilgiler içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Radyoterapi, cerrahi sınır pozitifliği

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common solid cancer in men and of %91 is diagnosed as organ confined early stage. Extraprostatic invasion of the disease comes with the increased risk of surgical margin positivity in the postoperative period. Postoperative treatment with radiotherapy (RT) for the patients that have surgical margin positivity in the pathologic specimens reserve a crucial place. This review contains the knowledge of the importance and role of radiotherapy in surgical margin-positive prostate cancer patients compiling from the literature.

Key Words: Prostate cancer, Radiotherapy, Surgical margin positivity

Geliş tarihi / Received: 18.06.2014, **Kabul tarihi / Accepted:** 13.08.2014

İletişim Adresi: Kerem Gözükara, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D, Hatay, E-posta: keremgozukara@yahoo.com

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen solid kanser türüdür ve batıda erkek kanser ölümlerinde ikinci sırada nedendir. Bilhassa gelişmiş ülkelerde prostat spesifik antijen (PSA) ile kanser taramasının ve transrektal biyopsi uygulamasının yaygın olarak kullanılması bu oranların gittikçe artmasında rol almaktadır (1). PSA artışı prostatın iyi huylu büyümesi, kanseri, enfeksiyonunu (2) gibi prostatla ilgili veya koroner artere stent konması gibi prostatla ilgisi olmayan durumlarda da artabilir (3). Yükselmiş PSA sonrası yapılan prostat biopsisi ile prostat kanseri tanısı konur. Uygun hastada yapılan radikal prostatektomi sonrası patolojik değerlendirmede spesimenlerin %91'inde lokalize hastalık saptanırken (4) bazı hastalar cerrahi sınır veya lenf nodu pozitif T3 veya daha ileri hastalık tanısı almaktadırlar.

Yeni tanı konmuş prostat kanserinde hastalığın anatomik yayılımı, primer tümörün durumu, lenf nodları, uzak metastaz varlığı ve cerrahi sınırın durumu bir arada değerlendirilerek evreleme yapılır (5) (Tablo 1). Bunun yanında PSA değeri, Gleason skoru ve klinik tümör sınıflaması ile de hasta prognostik kategorilere ayrılır (6) (Tablo 2).

Tedavi öncesi elde edilen verilerle hastanın başlangıç tedavisinin ne olması gerektiği belirlenir. Bu verilerle klinik evresi belirlenen hastada tedavi öncesi değerlendirilen diğer parametreler de hastanın yaşı, genel durumu ve eşlik eden semptomlardır. Başlangıç tedavisi radikal prostatektomi olan hastada prostatektomi örneğinden elde edilen bilgiler ışığında patolojik evreleme yapılır. Klinik evreleme hastalığın anatomik yaygınlığını daha az ya da daha fazlaymış gibi gösterebilir. Klinik T2-T3 (cT2-T3) olarak evrelendirilen bir hasta cerrahi sonrası patolojik T3 veya 4 (pT3-4) olarak tanı alabilirken tersine pT3-4 olan bir hasta da cT2-3 olarak evrelendirilebilir (7).

Patolojik T3 olan bir spesmende prostat dışına yayılım vardır. pT3a ve T3b olarak 2'e ayrılır. pT3a'da kapsül dışına/prostat dışına veya mesane boynuna yayılım varken pT3b'de seminal vezikül invazyonu bulunur. Rektum, levator ani kası ve veya pelvik duvar tutulumu pT4 olarak tanımlanır (8). Patolojik evreleme ile hastalığın anatomik yayılımını daha iyi tanımlanabilmektedir. Tümörün gerçek lokal yayılımını görebilmek ve risk gruplarını doğru şekilde belirleyebilmek için cerrahi olarak çıkarılan prostatektomi materyalinin biyopsi materyali ile karşılaştırması, hastaların ilk klinik değerlendirmelerinden daha yüksek bir risk grubunda sınıflandırılmalarına neden olabilmektedir (9).

Tablo 1. Prostat kanseri için Tümör Nod Metastaz (TNM) evreleme

Primer tümöt (T)	
Klinik (cT)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör için kanıt yok
T1	Klinik belirsiz tümör (görüntüleme yada palpasyonla)
T1a	Rezeksiyon dokusunun < %5 inde histolojik olarak tümör saptanması
T1b	Rezeksiyon dokusunun > %5 inde histolojik olarak tümör saptanması
T1c	biyopsiyle tümörün saptanması (çoğunlukla PSA yükselmesiyle)
T2	Prostata sınırlı tümör varlığı
T2a	Tümör bir prostat lobunun yarısı veya daha azını kaplar
T2x	Tümör bir lobun yarısından fazlasını kaplar, fakat iki lob da tutulmaz
T2c	Tümör iki lobu da tutar
T3	Prostat kapsülüne doğru yayılım
T3a	Tek taraflı yada bilateral ekstraprostatik yayılım
T3b	Seminal veziküller tutulur
T4	Tümör seminal vezikül hariç komşu organ /yapılara (eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator ani kası ve/veya pelvik duvar) fikse yada invazedir.
<i>(Prostat apex veya prostat kapsülünün içine dışına tamayacak şekilde invazyon varsa T2 olarak değerlendirilmelidir.)</i>	
Patolojik (pT) (Patolojik T1 evre tanımı bulunmamaktadır)	
pT2	Organ sınırlı
pT2a	Tek taraflı tutulum, yarısı yada daha azında tutulum
pT2b	Tek taraflı tutulum, yarısı veya fazlasında tutulum
pT2c	İki taraflı tutulum
pT3	Ekstraprostatik yayılım
pT3a	Ekstraprostatik yayılım yada mesane boynuna mikroskopik invazyon <i>(Pozitif cerrahi sınır rezidüel mikroskopik hastalığı belirtecek şekilde R1 olarak tanımlanmalıdır.)</i>
pT3b	Seminal vezikül invazyonu
pT4	Rektum, levator kası ve/veya pelvik duvar invazyonu

Rejyonel Lenf Nodları (N)	
Klinik	
Nx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemez
No	Rejyonel lenf nodu metatazi yok
N1	Rejyonel lenf nodlarına metastaz var
Patolojik	
pNx	Rejyonel lenf nodu alınmamış
pN0	Pozitif rejyonel lenf nodu yok
pN1	Rejyonel lenf noduna metastaz var

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Rejyonel olmayan lenf nodlarına
M1b	Kemiklere
M1c	Kemik yayılımı olsun olmasın diğer bölgelere

Tablo 2. Preoperatif risk sınıflaması (6).

Risk Grubu	Klinik evre	Gleason skoru	Serum PSA
Standart risk grupları			
Düşük risk	T1c-T2a	6	<10 ng/ml
Orta risk	T2b	7	10-20
Yüksek risk	T2c	8-10	>20

REKÜRRENS RİSKİ

Son dönem çalışmalarla pT3 hastalığa sahip hastaların %50-75'inde en sonunda radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal relaps görülmektedir(PSA>0,2ng/ml) (9,10). pT3

evresinin de kendi içinde rekürrens açısından farklılıklar görülmektedir. pT3a'nın, cerrahi sınır pozitifliğinde lokal kontrolü zorlaştırırken T3b'de cerrahi sınır pozitifliğinden bağımsız olarak uzak hastalık varlığında rekürrens riskinde artış olabilmektedir (11). Yani cerrahi sınır pozitifliği her zaman rekürrensle sonuçlanmayabilir (12,13,14).

2014'te yayınlanan ve literatürdeki yapılan 74 çalışmanın metaanalizinde, 11521 radikal prostatektomili hastanın 2607 sinde cerrahi pozitiflik vardı. Yapılan tek değişkenli analizlerde rekürrens riski cerrahi sınır pozitifliği olanlarda artarken, analiz çoklu değişkenli olarak yapılmış ve değerlendirmeye seminal vezikül tutulumu, Gleason skoru, post op radyoterapi (RT) kullanımı katılınca cerrahi sınır pozitifliğinin rekürrens üzerine anlamlı katkısı izlenemedi (15,16).

Cerrahi olarak çıkarılan örnekte cerrahi sınır pozitifliği saptananlarda rekürrens riskini etkileyen birçok faktör vardır. Hastanın geldiğindeki risk sınıflaması, pozitif cerrahi sınırı olan hasta grubunda rekürrens ihtimalini etkiler (16).

- Düşük risk grubu (PSA <10 ng/ml, Gleason skoru \leq 6, T1-2a) ve pozitif cerrahi sınır olanlarda rekürrens oranı %5'e %0,4 (negatif cerrahi sınır)

- Orta risk grubu (PSA 10-20 ng/ml, Gleason skoru 7 veya T2b/2c) ve pozitif cerrahi sınır olanlarda rekürrens riski %17'e karşı %6,5 (negatif cerrahi sınır)

- Yüksek risk grubu (PSA>20 ng/ml, Gleason skoru \geq 8 veya T3/4) ve pozitif cerrahi sınır olanlarda rekürrens riski %43'e karşı %21,5 (negatif cerrahi sınır) artmış olarak bulunmuştu. Bu verilerin çok değişkenli analizlerinde ise orta ve yüksek risk gruplarında farklılık anlamlyken düşük risk grubunda rekürrens açısından anlamlı fark izlenmemişti.

Rekürrensi etkileyen bir diğer durum da pozitif cerrahi sınırların sayısı ve lokasyonudur (17,18). Apikal olan ve apikal olmayan ve birçok noktada cerrahi sınır pozitifliği olan hastaların 3 yıl içerisinde biyokimyasal rekürrenslerine bakılmış ve sırasıyla %13, %18,6 ve %27 bulunmuştur. Apikal tutulum her ne kadar prostat dışına yayılım gibi algılansa da cT3 değil cT2 olarak evrelendirilmelidir.

Cerrahi sınırın pozitif bulunduğu alandaki Gleason skoru, sistemik progresyon ve kansere sağ kalımı etkilemektedir (19,20). Ortalama 13 yıllık takibin sonunda rezeksiyon sınırında Gleason 4 hücre bulunması, Gleason 3 bulunan hastalara göre daha kötü sistemik hastalısız sağ kalım süreleri ile alakalı olduğu gösterilmiştir. Bu grupta aynı zamanda kansere özgü sağ kalım da daha kötüdür.

HASTA YÖNETİMİ

Seminal vezikül tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği ve prostat dışına yayılım gibi kötü patolojik bulguları olan hastalara, adjuvan RT'nin sadece radikal prostatektomiyle karşılaştırıldığında, biyokimyasal (PSA) rekürrens riskini, lokal rekürrensi ve klinik kanser progresyonu riskini azalttığı hakkında detaylı bilgi verilmesi hastanın tedaviye uyumluluğunu arttırabilir (21).

ADJUVAN RT

Adjuvan RT biyokimyasal rekürrens riskini azaltır (22,23) fakat diğer tedavileri alamayacak olan bazı hastalarda idame RT'si gerekmektedir. Aksine cerrahi sonrası serum PSA'nın yükselmesi ile kurtarma RT'si alana dek aktif takip yapılan hastalardaki uzak metastaz riski erken adjuvan RT verilmesiyle hastaliksız hale çevrilebilir.

Yaygın cerrahi sınır pozitifliği, pT3 hastalığı ya da diğer yüksek risk faktörü olan erkekler için radikal cerrahiyi takiben adjuvan eksternal beam RT (EBRT) tedavisi önerilebilir (24,25). Operasyon sonrası RT almak istemeyen hastalara yakın takip ve relapsın en erken bulgularının görüldüğü biyokimyasal rekürrens durumlarında kurtarma RT'si önerilmektedir (26). Uzatılmış takipli geniş klinik çalışmalarda (21,27) radikal prostatektomi sırasında geniş cerrahi pozitifliği olan veya pT3 (+) erkeklerde adjuvan RT'nin iyi tolere edildiği ve lokal ve biyokimyasal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar da ayrıca post operatif dönemde adjuvan RT'nin metastazsız ve genel sağ kalımı arttırdığına dair verileri güçlendirmektedir.

Adjuvan RT'nin hayat kalitesi sorgulandığında, SWOG çalışmasının (21) hayat kalitesi verileriyle uyumlu olarak, retrospektif çalışmalarda (28) radikal prostatektomi sonrası adjuvan RT ile tedavi alanlarda daha hızlı kontinans sağlanabildiği gösterilmiştir.

RT ÇALIŞMALARI

pT3 veya cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda post operatif RT uygulanması birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. Bu konuda öne çıkan iki çalışma EORTC22911 (27) ve SWOG8794 (21) çalışmalarıdır.

EORTC'ın (27) çalışmasında 1005 pT3 veya pozitif cerrahi sınırlı erkekte cerrahi alana post operatif olarak EBRT (60 Gy) verilmiş ve 10 yıllık ortalama takip süresi sonucunda bazı sonuçlara ulaşılmıştır. Hastaların %39'u adjuvan RT istemiş ve %61'i "bekle-gör" yolunu seçmiştir. "Bekle-gör" tercihinin nazaran adjuvan RT'i seçen hasta grubunda, lokal nüks oranı belirgin olarak düşük izlendi. Post operatif RT'nin progresyonsuz yaşam süresini belirgin

olarak arttırdığının gösterildiği çalışmada bununla beraber 10 yıllık genel sağkalımda ya da prostat kanser mortalitesinde anlamlı değişiklik gösterilemedi.

Bir diğer çok merkezli randomize çalışma olan SWOG8794'de (21,28) 8794 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 425'inde pT3 veya cerrahi sınır pozitifliği bulundu. Ortalama takip süresi EORTC 22911'den daha uzun olan bu çalışmada (12,6 yıl) hastalara randomize şekilde 60-64 Gy RT verildi ya da takip tedavisi uygulandı. Adjuvan RT verilen hastalarda metastazsız sağ kalım ve genel sağ kalım oranlarında sadece gözlem yapılan hastalara göre belirgin üstünlük saptanmıştı.

1800 hastanın dahil edildiği 3 randomize prospektif çalışmanın analizinde, cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda, cerrahi sonrası adjuvan RT ile tedavinin hastanın cerrahi sonrası aktif takibe alınması ile arasında klinik ve istatistiksel açıdan üstünlüğü olduğu kadar yan etki profili açısından da daha fazla zararı olduğu gösterildi(29,30). Rektal komplikasyonlar, üretral darlık ve total üriner inkontinans oranları sadece cerrahi tedavi alan ve sadece takip olanlara nispeten daha fazlaydı.

RADYASYON DOZU

EORTC ve SWOG çalışmalarında uygulanan doz 60 ve 64 Gy idiye de halen optimal bir doz belirlenememiştir. Yüksek doz RT'nin verildiği çalışmalarda (24) 70 Gy dozunda, biyokimyasal relapsız sağ kalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Fakat böyle yüksek doz tedaviler uygulanırken uygulama noktalarına komşu organların tolerans sınırları göz önünde bulundurulmalıdır (31).

EŞZAMANLI ADT

Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler cT3 olan düşük evreli-yüksek riskli (Gleason 8-10, PSA >20ng/ml) ilk tedavi olarak RT almış hastalarda, EBRT ve ADT kombinasyonunun yararlarını ortaya koymuştur (32,33). Radyasyon tedavisi onkoloji grubunun (RTOG) hali hazırda devam eden çalışmalarından 9601'de radikal prostatektomi sonrası PSA seviyesi yükselmiş pT3 ya da cerrahi sınır pozitifliği olan 771 hastada tek başına RT ile RT ve antiandrojen olan bikalutamid tedavileri karşılaştırılmıştır (34). 7 yıllık ortalama takip süresinde kombine tedavi alan hastalarda PSA progresyonsuz geçen sürede sadece RT alan gruba göre istatistiksel anlamlı fark ve metastatik hastalık insidansında da azalma olduğu gösterildi. İki tedavi grubu arasında genel sağ kalımda anlamlı fark izlenmezken tüm hastalarda jinekomasti görüldü.

RT olmadan sadece adjuvan ADT (150 mg/gün bicalutamid) alan hastaların RT alan veya sadece RP olan ve takibe alınan 2734 cT3-T4 prostat kanserli hastanın karşılaştırıldığı çalışmada (35,36) adjuvan ADT alanlarda progresyonsuz sağ kalım sürelerinde istatistiksel anlamlı iyileşme gösterildi. Ama bu iyileşme genel sağ kalıma yansımamıştı. Bu konudaki çalışmaların azlığı ve randomize hazırlanmamış olması verilerin doğruluğunu pekiştirmek için daha kontrollü ve randomize çalışma yapılmasını gerektirmektedir. Klinik düzeyde öneri olabilecek yaygın kanı adjuvan ADT'nin adjuvan RT'nin istenmediği, çok seçilmiş vakalarda (cinsel aktif, erektil fonksiyonu cerrahi sonrası korunmuş (Gleason \geq 7, pT3b gibi yüksek risk nedeniyle opere olan ve kanserli dokunun tamamen çıkarıldığı) hastalar) uygulanabileceğidir. Hasta jinekomasti yönünden uyarılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1-Humphrey PA. Cancers of the male reproductive organs. In: World Cancer Report, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
- 2- Görür S, M Çetin, A Balci, S Ocak, S Karazincir, AN Kiper. Serum prostat spesifik antijen düzeyi yüksekliği olan olgularda prostat biyopsi örneklerinin kültür ve antibiyotik duyarlılıkları sonuçlarının değerlendirilmesi. Yeni Üroloji Dergisi , 2(3). 143-147(2006)
- 3- Ozcan T, Bozlu M, Muslu N, Gozukara KH, Seyis S, Akcay B. Elevation of the serum total and free prostate specific antigen levels after stent implantation in patients with coronary artery disease. Swiss Med Wkly. 2009 Nov 14;139(45-46):672-5.
- 4- Jemal A, Siegel R, Wand E, Murray T, Xu J, Smigal C et al. Cancer statistics 2006, CA. Cancer J Clin, 56: 106, 2006.
- 5- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 6- Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, Abbou CC, Olsson CA, Benson MC. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. Urology. 2003;62(2):304.
- 7- Gaele F, Pierre V, Dominique P, François R, Guy V, Olivier C, Xavier C. Pathologic Reassessment of Prostate Cancer Surgical Specimens Before Molecular Retrospective Studies. Clin Cancer Res February 15, 2011;17: 836.
- 8- Prostate. In: AJCC Cancer Staging Manual, Springer, New York 2010. p.457
- 9-Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am. 2001 Aug;28(3):555-65.

- 10-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 Feb;169(2):517-23.
- 11- AU Kasibhatla M, Peterson B, Anscher MS SO. What is the best postoperative treatment for patients with pT3bN0M0 adenocarcinoma of the prostate? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8(2):167.
- 12- Swanson GP, Lerner SP. Positive margins after radical prostatectomy: implications for failure and role of djuvant treatment. *Urol Oncol* 2013; 31:531.
- 13-.Swindle P¹, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):903-7
- 14-Ploussard G¹, Agamy MA, Alenda O, Allory Y, Mouracade P, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC, de la Taille A, Salomon L. Impact of positive surgical margins on prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy in adjuvant treatment-naïve patients. *BJU Int*. 2011 Jun;107(11):1748-54.
- 15-Alkhateeb S, Alibhai S, Fleshner N, et al. Impact of positive surgical margins after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol* 2010; 183:145.
- 16-Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, Epstein J, Graefen M, Montironi R, Touijer K Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):303-13
- 17-Shikanov S, Song J, Royce C, Al-Ahmadie H, Zorn K, Steinberg G, Zagaja G, Shalhav A, Eggener S. Length of positive surgical margin after radical prostatectomy as a predictor of biochemical recurrence. *J Urol*. 2009 Jul;182(1):139-44.
- 18-Kordan Y, Salem S, Chang SS, et al. Impact of positive apical surgical margins on likelihood of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 182:2695.
- 19-Viers BR, Sukov WR, Gettman MT, et al. Primary Gleason Grade 4 at the Positive Margin Is Associated with Metastasis and Death Among Patients with Gleason 7 Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2014.
- 20-Savdie R, Horvath LG, Benito RP, Rasiah KK, Haynes AM, Chatfield M, Stricker PD, Turner JJ, Delprado W, Henshall SM, Sutherland RL, Kench JG. High Gleason grade carcinoma at a positive surgical margin predicts biochemical failure after radical prostatectomy and may guide adjuvant radiotherapy. *BJU Int*. 2012 Jun;109(12):1794-800.

- 21-Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Hahn C, Klein E, Michalski J, Roach M, Sartor O, Wolf JS Jr, Faraday MM. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline.
- 22- Stephenson AJ, Bolla M, Briganti A, Cozzarini C, Moul JW, Roach M 3rd, van Poppel H, Zietman A. Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):443-51
- 23- Patel AR, Stephenson AJ. Radiation therapy for prostate cancer after prostatectomy: adjuvant or salvage? *Nat Rev Urol.* 2011 Jun 14;8(7):385-92.
- 24- Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, Blute ML, Buyyounouski MK. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer.* 2011 Jul 1;117(13):2883-91.
- 25- Mitchell CR, Boorjian SA, Umbreit EC, Rangel LJ, Carlson RE, Karnes RJ. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Dec;110(11):1709-13.
- 26- Freedland SJ, Rumble RB, Finelli A, Chen RC, Slovin S, Stein MN, Mendelson DS, Wackett C, Sandler HM. Adjuvant and Salvage Radiotherapy After Prostatectomy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 3. pii: JCO.2014.58.8525.
- 27-Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380:2018.
- 28-Suardi N, Gallina A, Lista G, et al. Impact of adjuvant radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014; 65:546.
- 29- Karlin JD, Koontz BF, Freedland SJ, Moul JW, Grob BM, Wan W, Hagan MP, Anscher MS, Moghanaki D. Identifying appropriate patients for early salvage radiotherapy after prostatectomy. *J Urol.* 2013 Oct;190(4):14105.
- 30- Bartkowiak D, Bottke D, Wiegel T. Adjuvant radiotherapy or early salvage radiotherapy in pT3R0 or pT3R1 prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2013 Jul;23(4):360-5.
- 31-Kim H, Kim JW, Hong SJ, Rha KH, Lee CG, Yang SC, Choi YD, Suh CO, Cho J. Treatment outcome of localized prostate cancer by 70 Gy hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with a customized rectal balloon. *Radiat Oncol J.* 2014 Sep;32(3):187-97.

- 32- Jang JW, Hwang WT, Guzzo TJ, Wein AJ, Haas NB, Both S, Vapiwala N. Upfront androgen deprivation therapy with salvage radiation may improve biochemical outcomes in prostate cancer patients with post-prostatectomy rising PSA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug 1;83(5):1493-9.
- 33- Song C, Kim YS. Treatment failure and clinical progression after salvage therapy in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy: radiotherapy vs androgen deprivation. *BJU Int.* 2010 Jul;106(2):188-93. Hong JH, Kim CS, Ahn H. *BJU Int.* 2010 Jul;106(2):188-93.
- 34- Shipley WU, Hunt D, Lukka HR, et al. Initial report of RTOG 9601, a phase III trial in prostate cancer: Effect of anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) on freedom from progression and incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3,N0 disease and elevated PSA levels. *J Clin Oncol* 2011.
- 35-Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008; 179:1830.
- 36-Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010; 105:1074.