

Cerrahi sonrası radyoterapi: Endikasyon, etkinlik ve zamanlama

Dr. Şefik İğdem

Metropolitan Hastanesi ve İstanbul Bilim Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul

ABSTRACT

Radical prostatectomy is the most common initial treatment for prostate cancer. Patients with high risk pathologic features, such as a positive margin or seminal vesicle involvement, have a 40-50% risk of developing biochemical failure at some point in the future. Radiotherapy to the prostate bed has been used both adjuvantly and for salvage. There continues to be an active debate regarding when radiation should be administered, although 3 recent randomized trials show a consistent improvement in biochemical failure when adjuvant radiotherapy is administered as compared with radical prostatectomy alone. Because the morbidity of postoperative radiotherapy is relatively low, when pathologic high risk factors are present adjuvant radiotherapy should be considered. The role of androgen deprivation postprostatectomy is less well defined

ÖZET

Radikal prostatektomi erken evre prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan tedavi modalitesidir. Patolojik değerlendirme-lerinde yüksek risk karakterleri taşıyan olgular %40-50'ye varan biyokimyasal nüks riski taşımaktadır. Prostat yatağına yapılan radyoterapi hem adjuvan hem geç dönemde kurtarma radyoterapisi uygulanmıştır. Son zamanlarda adjuvan radyoterapinin sadece prostatektomiyle karşılaştırıldığında daha iyi biyokimyasal kontrol sağladığına dair üç randömise çalışma olmasına rağmen, radyoterapinin ne zaman kullanılması gerektiği üzerine tartışmalar devam etmektedir. Postoperatif radyoterapinin yan etki potansiyeli düşük olduğundan, yüksek risk faktörleri varlığında postoperatif adjuvan radyoterapinin uygulanması önerilmektedir. Prostatektomi sonrası dönemde androjen deprivasyonunun rolü halen araştırma konusudur.

Radikal prostatektomi organa sınırlı prostat kanserinin tedavisinde başarıyla uygulanan bir yöntemdir. Tarama programları sayesinde dünya genelinde prostat kanserinin yakalanmasında erken evreye, dolayısıyla düşük tümör volümüne doğru bir kayma olsa da radikal prostatektomi spesimenlerinin yaklaşık %50'sinde lokal nüks riskini arttıran bir veya daha çok faktör saptanmaktadır (1). Tümörün prostat kapsülünü aştığı T3 olgularda lokal nüks riski %50'lere kadar varabilmektedir (2). Bu olguların takibinde PSA sayesinde postoperatif biyokimyasal nüks erken dönemde saptanabildiğinden radyoterapinin operasyon sonrası hemen adjuvan olarak mı yoksa erken dönemde kurtarma amacıyla mı devreye girmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir (3). Bu derlemede özellikle son yıllarda yayınlanan randomize çalışmaların ışığı altında cerrahi sonrası radyoterapinin endikasyonları, etkinliği ve zamanlaması irdelenmiştir.

Adjuvan radyoterapi

Ekstrakapsüler uzanım, cerrahi sınırlarda tümör varlığı ve seminal vezikül tutulumu nüks, progresyon ve ölüm riskini arttıran bağımsız patolojik kriterlerdir (4). Ekstrakapsüler uzanım riski %14-20, cerrahi sınırlarda tümör varlığı %16-28 ve seminal vezikül tutulumu %9 olarak bildirilmektedir (5). Yüksek risk kabul edilen bu olgularda lokal nüks olasılığı %40-50'dir. Radikal prostatektomi sonrası PSA değerlerinin ölçülemeyecek düzeylere (≤ 0.1 ng/ml)

indiği yüksek risk faktörlerine sahip olgularda uygulanan adjuvan tedavinin amacı geride kalan olası mikroskopik hastalığı yok etmektir.

Yüksek maliyet, yan etkilerin yüksek oluşu, olguların %50-60'ına gereksiz tedavi verilmesi ve seçilmiş olgularda yüksek kurtarma şansı adjuvan radyoterapinin tercih edilmeme sebeplerindendir (6). Prostat kanserli olgular hastalıklarıyla uzun bir yaşam sürerler ve biyokimyasal nüks gözlenen her olguda klinik progresyon ortaya çıkılabilmektedir. Bu nedenle adjuvan radyoterapi gereksizmiş gibi görünebilir. Fakat, adjuvan tedavi sonrası yan etki profili oldukça düşüktür (7,8), prostatektomi uygulanan olguların yaşam beklentisi uzundur ve kurtarma radyoterapisinin daha az etkili olduğuna dair yayınların sayısı giderek artmaktadır (9). Kurtarma radyoterapisi ile tedavi edilen olgularda biyokimyasal sağkalım eğrileri 5-10 yıl arasında bir plato oluşturmadan düşmeye devam etmektedir ve bu olgularda anlamlı bir uzak metastaz riski gösterilmiştir (10). Diğer bölgelerin tümörlerinde ve prostat kanserinde lokal kontrolün artırılması ve uzak metastazın önlenmesi radyoterapinin adjuvan kullanımını ön plana çıkarmaktadır (11).

Retrospektif çalışmalarda adjuvan radyoterapi, sadece radikal prostatektomiye göre artmış biyokimyasal sağkalım farkı göstermiştir (12,13). Fakat bu tür çalışmaların özelliği nedeniyle gruplar arasında oluşan inhomojenite sonuçlara olan güveni azaltmıştır. Son yıllarda yayınlanan üç randomize çalışma cerrahi sınır tutulumu ve/veya T3 hastalıkta adjuvan radyoterapinin radikal prostatektomiye üstünlüğünü vurgulamaktadır (7,8,14).

Bolla ve ark. EORTC'nin 22911 çalışmasında 1992-2001 yılları arasında 1005 olguyu radikal prostatektomi sonrası hemen radyoterapiye ve "bekle ve gör" kollarına randomize etmişler (8). Olgular pN0M0 tümöre ve bir veya birden fazla patolojik risk faktörüne (kapsül perforasyonu, cerrahi sınırlarda tümör varlığı, seminal vezikül tutulumu) sahipmiş. Postoperatif radyoterapi konvansiyonel tekniklerle prostat yatağına 6 haftada 60Gy verecek şekilde uygulanmış. Gözlem altındaki olgularda kurtarma tedavisi olarak 70Gy radyoterapi ve androjen deprivasyonu önerilmiş. 5 yıllık medyan takip sonrası biyokimyasal sağkalım adjuvan radyoterapi kolunda anlamlı derecede daha iyi bulundu. (%74 vs %52.6, $p<0.0001$) Lokorejyonel nüksler (%15 vs %5) ve klinik nüksler (%19 vs %9) adjuvan radyoterapi kolunda anlamlı derecede azalmıştı. Klinik progresyonsuz sağkalım da anlamlı derecede artmıştı. Radyoterapi kolunda geç grad 2-3 yan etkilerde küçük fakat anlamlı bir artış gösterildi. Ayrıca gözlem kolundaki olguların %23'üne kurtarma radyoterapisi uygulandığı bildirilmiştir.

Bu çalışmadaki olguların patoloji spesimenleri merkezi olarak tekrar değerlendirildiğinde Theodoros ve ark.(15) cerrahi sınır pozitifliğinin biyokimyasal sağkalım için en kuvvetli faktör olduğunu bildirmektedir.

Southwestern Oncology Group (SWOG) tarafından yapılan çalışmada Thompson ve ark (7) 1988-1997 yılları arasında patolojik yüksek risk faktörlerine sahip (ekstrakapsüler uzanım, pozitif sınırlar, seminal vezikül tutulumu) pN0M0 425 olguyu radikal prostatektomi sonrası randomize etmişler. Radyoterapi kolunda 60-64Gy prostat yatağına uygulanmıştır. 10.6 yıllık medyan takip sonrasında uzak metastazsız sağkalım adjuvan radyoterapi ile %43'den %57'ye ($p=0.06$), nüksüz sağkalım da %39'dan %53'e ($p=0.001$) yükselmiştir. Androjen deprivasyonuna başlama süresinde de bir avantaj sağlanmıştır ($p=0.001$). Genel sağkalımda bir fark gözlenmemiştir. İzlem kolundaki olguların %33'üne kurtarma radyoterapisi uygulanmıştır.

Daha sonra yapılan ek analizde Swanson ve ark (16) izlem grubunda lokal başarısızlığın daha ön planda olduğunu göstermişlerdir. İzlem grubunda klinik lokal başarısızlık %22 iken, adjuvan radyoterapi kolunda bu oran %8'e düşmüştür. İzlem kolundaki 11 olguda lokal ve uzak başarısızlık gözlenirken adjuvan kolda sadece 1 olguda gözlenmiştir.

Wiegel ve ark (14) 385 yüksek riskli olguyu randomize etmiş ve 4 yılda biyokimyasal sağkalımı adjuvan radyoterapi alan kolda

%81, izlem kolunda da %60 ($p<0.0001$) olarak bildirmektedir.

Kurtarma radyoterapisi

Prostatektomi sonrası PSA değerinin düşmeden yüksek kalması veya ölçülemeyen değerlere ulaştıktan sonra zaman içinde yavaşça yükselmesi, en azından bazı olgularda, prostat yatağında persistan hastalığın varlığına işaret etmektedir. Ekstrakapsüler uzanım olması, cerrahi sınırlarda mikroskopik tümör varlığı ve seminal vezikül tutulumu gibi bazı patolojik faktörlerin varlığı lokal tümör kalıntısı veya nüksünü desteklemektedir. Dolayısıyla bu tarz olgularda kurtarma radyoterapisinin yararlı olacağı düşünülmektedir. Oysa prostat yatağında lokal hastalığa işaret eden kötü patolojik faktörler bulunmadan da radyoterapi sonrası bir PSA cevabı elde edilebilmektedir. Bu yüzden farklı faktörler dikkate alınmalıdır. Yapılan çalışmalarda radyoterapi öncesi PSA değeri kurtarma radyoterapisi sonrası sağkalımı etkileyen önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Kurtarma radyoterapisi öncesi PSA değeri ne kadar düşükse sonuç o kadar iyi olmaktadır (6,17,18). En uygun PSA değerini saptamak amacıyla 0.5-4ng/ml arasındaki değerler denenmiş, ama preradyoterapi PSA değeri ile sağkalım arasındaki ilişkinin sürekli olduğu, başarısızlığı belirleyecek herhangi bir eşik değerinin bulunmadığı gözlenmiştir (4). Ama gene de 1ng/ml'nin üstündeki değerlerde genel başarısızlık daha fazladır.

Kurtarma tedavisine kötü cevabı öngören diğer faktörler kısa PSA ikilenme süresi ve PSA nüksüne kadar olan süredir. 10-12 aydan kısa bir PSA ikilenme süresi ve 2-3 yıldan önce ortaya çıkan PSA nüksünde başarısızlık şansı yükselmektedir (19). Kurtarma radyoterapisi için en ideal hasta cerrahi sınırları pozitif, seminal vezikül tutulumu bulunmayan, PSA ikiye katlanma süresi <10ay olan, radyoterapi öncesi PSA değeri düşük olan (<1ng/ml), ve radikal prostatektomi Gleason skoru ≤ 7 olan olgulardır. Bu faktörlerin tümü uzak metastaz olasılığı olmadan lokal nüks varlığını işaret etmektedir. Bu yüzden bu olgularda kurtarma radyoterapisi ile uzun süreli biyokimyasal kontrol elde etmek mümkün olmaktadır (20).

Kurtarma radyoterapisinde prostat yatağı 64-70Gy ile tedavi edilmelidir. Anscher ve ark çok değişkenli analizde 65Gy ve üzeri dozların daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir (21). ASTRO'nun 1999 yılında yayınladığı konsensüs bildirisinde ise 64 Gy tavsiye edilmektedir (22).

Adjuvan Radyoterapi ve Kurtarma Radyoterapisinin Karşılaştırılması:

Günümüzde adjuvan ve kurtarma radyoterapisini karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Yapılan retrospektif karşılaştırmaların neredeyse tamamında kurtarma radyoterapisi sonuçları daha kötüdür. 5 yıllık biyokimyasal nüks oranları adjuvan radyoterapi sonrası %69-89 iken kurtarma radyoterapisi sonrası %39-68'e düşmektedir. Lokal kontrol oranları ise adjuvan radyoterapi ile %96-100, kurtarma radyoterapisi ile %79-93 bildirilmektedir (23).

Medical Research Council ve National Cancer Institute of Canada'nın yeni başlattıkları bir çalışmada olguların cerrahi sonrası erken veya geç radyoterapiye randomize edilmesi planlanmaktadır. Geç radyoterapi PSA>0.1'in üzerine ardarda iki kez çıktığında uygulanacaktır.

Androjen deprivasyonu

Küratif ışınlanan yüksek riskli prostat kanserli olgularda tedaviye androjen deprivasyonunun eklenmesinin sağkalım avantajı sağladığını gösteren prospektif randomize çalışmalar mevcuttur (24,25). Prostatektomi uygulanan olgularda da androjen deprivasyonunun bazı durumlarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Örneğin nod pozitif olgularda prostatektomi sonrası uzun dönem adjuvan hormonoterapi kullanılması sağkalımın artmasına neden olmuştur (26). RTOG 8531 çalışmasının alt grup analizinde de 141 yüksek riskli olgu hemen veya geç hormonoterapi ile birlikte postoperatif radyoterapiye randomize edilmiştir. 60-65Gy postoperatif radyoterapi uygulanan bu grupta 5 yıllık biyokimyasal sağkalımın adjuvan hormonoterapi uygulanan olgularda anlamlı derecede daha iyi olduğu gözlenmiştir (%65 vs %42). Uzak metastaz sıklığında ve genel sağkalımda her iki grup arasında bir fark gösterilememiştir. Tedaviye adjuvan hormonoterapinin eklenmesi toksisiteyi arttırmamıştır (27).

Kurtarma radyoterapisi sırasında kısa dönem hormonoterapi kullanılması da bazı küçük retrospektif çalışmalarda olumlu sonuç vermiştir (28).

Prostatektomi sonrası sadece radyoterapi ve radyoterapiye 2 yıl bicalutamid 150mg monoterapisinin eklenmesini karşılaştıran RTOG 9601 çalışmasının sonuçları halen beklenmektedir.

Net sonuçlar oluşmamasına rağmen özellikle yüksek riskli olgularda (preRT PSA>1ng/ml, seminal vezikül tutulumu, Gleason skoru>7) kurtarma radyoterapisi ile eşzamanlı kısa dönem hormonoterapi uygulanması tavsiye edilmekte, hormonoterapiye bağlı toksisite artışına dikkat çekilmektedir (20).

Radyoterapi tekniği

2-Boyutlu planlama döneminde konvansiyonel radyoterapi teknikleri kullanılmış, yapılan retrograd üetrogramla prostatik difram lokalize edilerek alanlar belirlenmiştir. Genellikle prostat yatağını ve periprostatik bölgeyi kapsayan 10x10cm'lik ön/arka ve lateral alanlar kullanılarak tedavi gerçekleştirilmiştir. Ön/arka alanlarda alan alt sınırı iskiyal tüberküllere kadar, lateral alanlarda ise üst sınır pubik simfizün üstünden arkada rektumun yarısına kadar uzanmaktaydı.

Üç Boyutlu konformal teknikler alanların daha net belirlenmesine yardımcı olmuştur. Hedef volümler ve risk altındaki organlar CT kesitlerinde tek tek belirlenerek kişiye özgü hedef volümler oluşturulmaktadır. Böylelikle hedef volümdeki doz arttırılırken risk altındaki organlar daha iyi korunabilmektedir. Üç boyutlu planlamada hedef volüm mesane boynunu, periprostatik doku ve klipleri, seminal veziküllerin yatağını (eğer geride seminal vezikül bırakılmışsa bu kalıntıyı) içermelidir. Penil bulbus ve vas deferenslerin klinik hedef volüm dışında tutulması önerilmektedir (29).

RTOG 9413 çalışmasında küratif ışınlanan orta ve yüksek riskli prostat kanserli olgular- da pelvik ışınlamanın daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Bu bilgilerin ışığı altında bazı araştırmacılar postoperatif radyoterapi hedef volümlerine pelvik lenf nodlarını da dahil etmiş ve toksisitenin kabul edilebilir sınırlar

lar içinde olduğunu göstermiştir (30). Fakat morbiditenin artma olasılığı ve kanıtlanmış bir yararı henüz gösterilemediğinden postoperatif dönemde tüm pelvisin ışınlanması klinik çalışmalar dışında tavsiye edilmemektedir (11).

Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi hedef volüm ve risk altındaki organ arasında ani doz düşmeleri sağladığından ve düzensiz şekilli hedefleri istenilen dozla daha iyi sarabildiğinden postoperatif prostat radyoterapisinde de avantajlar sunmaktadır. Hedefler ve risk altındaki organlar üç boyutlu konformal radyoterapideki gibi belirlenmektedir. Tekniğin özellikleri nedeniyle mesane, rektum arka duvarı ve erektile dokular Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi ile daha iyi korunabilmektedir (31).

Yan etkiler

Prostatektomi sonrası adjuvan radyoterapi hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmektedir. SWOG çalışmasında (7) herhangi bir komplikasyon riski adjuvan radyoterapi kolunda anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir (%24 vs %12). Rektal komplikasyonlar %3.3'e karşın %0, üretral darlık %18'e karşın %9, total üriner inkontinans %6.5'a karşın %2.8 olguda rapor edilmiştir. Bu çalışmada postoperatif komplikasyonların iyileşmesi ile radyoterapi zamanlaması arasındaki ilişki belirtilmediğinden, zamanlamanın komplikasyonların artışında bir etken olabileceği

düşünülmektedir. EORTC çalışmasında (8) ise üriner fonksiyonların tamamıyla yerine gelmesinden sonra radyoterapiye başlanmış ve grad 3 üriner toksisite riski açısından gruplar arasında fark gösterilememiştir. Ama gene de 5 yıllık kümülatif grad 3 toksisite oranı radyoterapi kolunda yüksek bulunmuştur. Feng ve ark.da (32) kurtarma radyoterapisi ile karşılaştırıldığında adjuvan tedavinin genitoüriner yan etki riskini arttırdığını bildirmektedir. Bu çalışmada adjuvan radyoterapi kolundaki bazı olgular prostatektomi sonrası ilk üç ay içinde tedaviye alınmıştır. Yazarlar adjuvan radyoterapinin üriner fonksiyonların stabilize oluncaya kadar ertelenmesini tavsiye etmektedir.

Sonuçlar

Radikal prostatektomi sonrası lokal risk açısından yüksek risk kriterleri taşıyan olgularda adjuvan radyoterapi biyokimyasal sağkalımı arttırmakta, klinik başarısızlık oranını düşürmektedir. Ayrıca uzak metastaz riskinde bir azalmaya da eğilim göstermektedir. Adjuvan radyoterapide prostat yatağına 60-64Gy uygulanması önerilmektedir. Kurtarma radyoterapisine ise olabildiğince erken başlanması gereklidir ve tavsiye edilen doz en az 64.8Gy'dir. Postoperatif radyoterapi ile androjen supresyonunun beraber kullanılması hakkında henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. Stage T1-2 prostate cancer: A multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1043-1052.
2. Lennemas B, Edgren M, Haggman M, et al. Postoperative radiotherapy after prostatectomy. A review. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:10-15.
3. Schild SE: Radiation therapy after prostatectomy: The case for salvage therapy as opposed to adjuvant therapy. *Int J Cancer* 2001;96:94-98.
4. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10 year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:7005-7012.
5. Swanson GP, Riggs M, Hermans M. Pathologic findings at radical prostatectomy: Risk factors for failure and death. *Urol Oncol* 2007;25:110-114.
6. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291: 1325-1332.
7. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomised clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-2335.
8. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-578.
9. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-2041.
10. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433-439.
11. Abramowitz MC, Pollack A. Postprostatectomy radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:15-22.
12. Pacholke HD, Wajzman Z, Algood CB, et al. Postoperative adjuvant and salvage radiotherapy for prostate cancer: Impact on freedom from biochemical relapse and survival. *Urology* 2004;64:982-986.
13. Petrovich Z, Lieskovsky G, Stein JP, et al. Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. *BJU Int* 2002;89:604-611.
14. Wiegel T, Bottke D, Willich N, et al. Phase III results of adjuvant radiotherapy versus wait and see in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:381 (abstr 4513).
15. Theodorus H, Bolla M, van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25:4178-4186.
16. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007;25:2225-2229.
17. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, et al. The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1725-1729.
18. Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL, et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: Analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 2002;59:726-731.
19. Lee AK, D'Amico AV. Utility of prostate specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8192-8197.
20. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8204-8211.
21. Anscher MS, Clough R, Dodge R. Radiotherapy for rising prostate specific antigen after radical prostatectomy: The first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:369-375.

22. Cox J, Gallagher M, Hammond E, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: Guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate specific antigen levels and radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17:1155-1163.
23. Vargas C, Kestin LL, Weed DW, et al. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:714-724.
24. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. 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;61:1285-1290.
25. Roach M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression. *RTOG 9413. J Clin Oncol* 2003;21:1904-1911.
26. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
27. Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 8531. *Urology* 1999;54:495-502.
28. King CR, Presti JC, Gill H, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: Does transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:341-347.
29. Witshire KL, Brock KK, Haider MA, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1090-1099.
30. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli GL, et al. Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: A single institute experience of 415 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:674-683.
31. Pinkawa M, Siluscheck J, Gagel B, et al. Postoperative radiotherapy for prostate cancer: Evaluation of target motion and treatment techniques (intensity modulated vs conformal radiotherapy). *Strahlenther Onkol* 2007;183:23-29.
32. Feng M, Hanlon AL, Pisansky TM, et al. Predictive factors for late genitourinary and gastrointestinal toxicity in patients with prostate cancer treated with adjuvant or salvage radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1417-1423.