

W poniższym artykule przedstawiono teleterapię jako jedną z opcji leczenia miejscowo zaawansowanego raka stercza, gdyż obecnie nie ma jednoznacznie ustalonej metody postępowania w raku stercza bez przerzutów odległych. Znaczący postęp w jakości napromieniania, jaki dokonał się w ostatnich latach, wraz z wprowadzeniem nowej techniki napromieniania trójwymiarowego (3D) stwarza możliwość jej efektywnego zastosowania w samodzielnej terapii raka stercza. Również samodzielna radioterapia stanowi jedyną formę leczenia radykalnego u chorych z zaawansowaniem choroby określonym jako T1/T2 N0 M0 i jednocześnie nie wyrażających zgody na wykonanie zabiegu operacyjnego (radykalnej prostatektomii). W związku z tym, że możliwości leczenia chirurgicznego ograniczają się w zasadzie do stadium T2b N0M0, obecnie leczenie napromienianiem w większym zaawansowaniu procesu chorobowego, tj. T3-4 N0M0 może stanowić alternatywę leczenia hormonalnego. Natomiast u pacjentów po leczeniu operacyjnym w zaawansowaniu pT2/3 N0M0, uzupełniająca radioterapia poprawia wyniki leczenia, zwłaszcza w grupie chorych, u których występuje znaczne ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, radioterapia 3D, leczenie skojarzone.

Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego

– radioterapia jako jedna z opcji leczenia

Localized prostate cancer – high-dose conformal radiotherapy as one of treatment modality

Piotr Milecki¹, Grażyna Stryczyńska¹, Sergiusz Nawrocki¹, Tomasz Stachowski², Zbigniew Kwias²

WSTĘP

W Polsce narastający problem raka gruczołu krokowego, obecnie trzeciego co do częstości występowania nowotworu złośliwego u mężczyzn (zachorowalność 13,7/100 tys., a umieralność 10,3/100 tys. rocznie) staje się coraz większym wyzwaniem dla urologów i onkologów [1]. Niestety, Polska wśród krajów europejskich charakteryzuje się najniższym, 5-letnim przeżyciem względnym chorych, sięgającym zaledwie 37 proc., podczas gdy średnia europejska wynosi 55 proc. [2].

W miejscowo zaawansowanym raku stercza (T1-4 N0 M0) spośród metod leczenia można zastosować:

- ▶ radykalną prostatektomię,
- ▶ teleterapię,
- ▶ obserwację w skojarzeniu z hormonoterapią.

W 1995 r. w Baltimore Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne podczas sesji panelowej podjęło próbę wskazania najlepszej metody leczenia. W tym celu poddano analizie 12 501 publikacji związanych z tą tematyką, z tego zaledwie 165 uznano za posiadające dostateczną wartość merytoryczną. Przyjęto, że obecnie nie ma wystarczających danych, które wskazywałyby jednoznacznie na przewagę jednej z metod postępowania. W związku z tym pacjent winien być traktowany indywidualnie, z uwzględnieniem przewidywanego czasu przeżycia, chorób współistniejących, stopnia klinicznego zaawansowania raka stercza oraz możliwości terapeutycznych ośrodka [3]. Uważa się, że we wczesnych stadiach zaawansowania (T1-2 N0 M0), tj. raka ograniczonego do stercza, równorzędnymi metodami leczenia są radykalna prostatektomia i radioterapia. Natomiast w stadium zaawansowania T3-4 N0 M0 najlepsze wyniki leczenia można uzyskać, stosując radioterapię często skojarzoną z hormonoterapią lub samodzielnie z hormonoterapią. Jednak ta ostatnia opcja jest jedynie postępowaniem paliatywnym.

TELETERAPIA

Początki współczesnego leczenia napromienianiem raka gruczołu krokowego sięgają lat 50., kiedy Malcolm Bagshaw ze Stanford University jako jeden z pierwszych onkologów zastosował napromienianie megawoltowe. Wcześniejsze próby stosowania promieniowania ortowoltowego (niskoenergetycznego) powodowały nieakceptowalnie duże odczyny popromienne ze strony sąsiadujących narządów krytycznych (pęcherz moczowy, odbytnica). Przełomowym wydarzeniem w radioterapii było wprowadzenie w latach 50. terapeutycznych aparatów megawoltowych (bomba kobaltowa, przyspieszacz liniowy) zamiast tradycyjnych lamp rentgenowskich. Współcześnie podobne znaczenie może mieć wprowadzenie nowej techniki konformalnego napromieniania przestrzennego – trójwymiarowego (3D). Dzięki postępowi komputerowych technik obliczeniowych, możliwy stał się rozwój wysoko zaawansowanych technologicznie aparatów radioterapeutycznych i systemów obliczania rozkładu dawki, co stwarza możliwości poprawy wyników leczenia poprzez zdeponowanie większej dawki w objętości guza nowotworowego przy jednoczesnym ograniczeniu napromieniania tkanek zdrowych.

Eskalacja dawki

Rak gruczołu krokowego należy do tej grupy nowotworów, w których wykazano zależność efektu leczenia od wysokości zaplanowanej dawki. Uważa się, że główną przyczyną niepowodzenia w leczeniu napromienianiem jest mikrorozsiew komórek nowotworowych, mający miejsce przed rozpoczęciem leczenia lub odrost radioopornych klonów komórkowych raka. Ten ostatni czynnik można w znaczący sposób ograniczyć właśnie poprzez eskalację dawki w guzie nowotworowym. Wg Zagarsa i wsp. [4] zastosowanie dawek poniżej 68 Gy w stopniu T3NX/N0M0 jest mało efektywne. W takiej sytuacji wprowadzenie le-

¹ Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

² Katedra I Klinika Urologii Akademii Medycznej Im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

The high-dose 3D conformal radiotherapy as one of treatment mode in the localized prostate cancer has been presented, since the generally accepted treatment strategy in this stage of disease has not been established yet. The technological advance in the quality of irradiation (calculating and delivery of dose in the target and organ at risks) that could be observed in the last few years together with introducing of a new 3D conformal radiation therapy may lead to significant therapeutic gain. The outcomes of treatment of the prostate cancer in early stage of disease (T1-2 N0 M0) by applying the high-dose conformal three dimensional radiotherapy (3D CRT) alone are comparable to radical prostatectomy. In the group of patients who refused surgery, radiotherapy is only radical mode of treatment. In advanced stage of disease (T3-4 N0 M0) combined radiotherapy with hormoneotherapy may increase the survival of patients. The postoperative radiotherapy in the group of patients with high risk of local recurrence (pT2/3N0M0) also improves outcomes of the treatment.

Key words: prostate cancer, three dimensional conformal radiotherapy, combined treatment.

czenia napromienianiem 3D i zastosowanie wyższych dawek może spowodować poprawę wyników leczenia. Z danych z piśmiennictwa wynika również, że zastosowanie typowej (2D) techniki napromieniania może doprowadzić do niepełnego objęcia dawką napromienianą stercza u 20–40 proc. tak leczonych pacjentów. Wystąpienie błędu geograficznego prowadzi w oczywisty sposób do niepowodzenia w leczeniu [5]. Również przy stosowaniu techniki konwencjonalnej 2D mogą wystąpić przypadkowo rozmieszczone objętości, które otrzymują zwiększoną (*hot spot*) lub zmniejszoną dawkę napromieniania (*cold spot*). Te pierwsze nie wpływają na zwiększenie opanowania procesu nowotworowego, ponieważ mogą dotyczyć obszaru, który nie wymaga tak wysokiej dawki. Natomiast drugie mogą w istotny sposób przyczynić się do wystąpienia wznowy spowodowanej niedopromienieniem guza. Ponadto istnieje większe ryzyko przekroczenia dawki tolerancji dla narządów krytycznych, zwiększając ryzyko wystąpienia ostrych i późnych odczynów popromiennych ze strony odbyticy i pęcherza moczowego, co jednocześnie ogranicza podanie wyższej dawki na guz. Odpowiedzią na powyższe niedoskonałości techniki 2D (ang. *2-dimensional*) jest planowanie leczenia w technice konformalnej 3D – trójwymiarowej (ang. *3-dimensional*), pozwalającej na dopasowanie rozkładu dawki promieniowania do przestrzennego zarysu guza i narządów krytycznych.

Jednym z wiodących ośrodków onkologicznych, który wprowadził do rutynowej praktyki leczenie 3D, był Memorial Sloan z Kettering Cancer Center. W pierwszym etapie badań dokonano oceny tolerancji leczenia (badanie I/II fazy) w przedziale dawek 64,8–70,2 Gy, która wykazała, że jest ona dobra zarówno jako wczesna, jak i późna [6]. Następnie w latach 1991/92 u chorych w klinicznym zaawansowaniu raka stercza T2c–T3 NXM0 zastosowano dawkę 75,6 Gy, a w dalszej kolejności, w latach 1992/93 zwiększono dawkę do 81 Gy, a ostatnio do 86,4 Gy. Tolerancja leczenia napromienianiem u wszystkich pacjentów była dobra. Istotne późne powikłania popromienne (wg EORTG III i IV) ze strony przewodu pokarmowego i układu moczowego przy zastosowaniu dawki 70 Gy w radioterapii w technice konwencjonalnej (2D) wynoszą ok. 7 proc., natomiast przy zastosowaniu terapii 3D obniżają się do ok. 2 proc.

Inną taktykę leczenia napromienianiem zastosowano w ośrodku w Kalifornii [7], modyfikując technikę radioterapii 3D w ten sposób, że napromienia się dodatkową dawką zmieniony nowotworowo obszar stercza, jeżeli zmiana jest jednoogniskowa. W pierwszym etapie leczenia napromieniany jest cały gruczoł krokowy dawką 70 Gy. Następnie przy zastosowaniu endorektalnego rezonansu magnetycznego (EMR) lub

spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS), lokalizowany jest zmieniony nowotworowo obszar stercza, który jest *dopromieniany* dodatkowo do dawki całkowitej ok. 90 Gy. Powyższa technika nosi nazwę *dose painting* – malowanie dawką.

W Houston w MD Anderson Cancer Centre od 1993 r. rozpoczęto badanie randomizowane, mające na celu porównanie wyników leczenia przeprowadzonego techniką 2D do dawki 70 Gy z wynikami napromieniania techniką 3D do dawki 78 Gy. Wstępne wyniki wskazują, że u pacjentów z poziomem PSA >10 ng/ml (przed leczeniem) leczonych radioterapią 3D dawką przekraczającą 77 Gy, uzyskano znamienne lepsze wyniki. Natomiast nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami chorych, u których poziom PSA przed leczeniem nie przekraczał 10 ng/ml [8].

Również dane pochodzące z Fox Chase Cancer, Centre (Philadelphia) wskazują, że eskalacja dawki możliwa dzięki technice 3D pozwala na osiągnięcie zysku terapeutycznego. Wg Hanksa i wsp. [9] na podstawie porównania wyników leczenia napromienianiem u 653 chorych w podgrupie, która otrzymała dawkę przekraczającą 74 Gy, stwierdzono istotnie lepsze wyniki leczenia niż u napromienianych niższą dawką.

Regionalny układ chłonny

Urologom i onkologom radioterapeutom wiele problemów stwarza miarodajna ocena stanu regionalnego układu chłonnego przed rozpoczęciem leczenia radykalnego – napromieniania. Praktycznie niewiele wnoszącymi są metody diagnostyczne, takie jak: TRUS, KT, NMR, a jedynie wykonanie biopsji pod kontrolą KT może nieznacznie zwiększyć swoistość tej metody [10]. Ostatnio nastąpił wzrost popularności zwiadowczej laparoskopowej limfadenektomii (LAP), przede wszystkim ze względu na małą ilość powikłań oraz krótką hospitalizację w porównaniu do otwartej limfadenektomii, co powoduje, że stanowi ona istotne narzędzie oceny układu chłonnego [11]. Wg Stone'a i wsp. [12] przerzuty w węzłach chłonnych miednicy można stwierdzić u ponad 26 proc. badanych z poziomem PSA >20 ng/ml, a u 16 proc. chorych w stadium klinicznego zaawansowania T2b–T3a. Uzasadnia to, wg tych badaczy, wykonanie LAP praktycznie u wszystkich pacjentów, u których planuje się radykalną terapię. Ci sami badacze [13] uważają również, że limfadenektomia laparoskopowa (LAP) ma szczególne znaczenie w grupie chorych z zajętymi pęcherzykami nasiennymi, w której stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych u 50 proc. osób. Ponadto w grupie pacjentów, u których poziom PSA przekracza 20 ng/ml, u 24 proc. stwierdzono zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych. Natomiast u tych, u których PSA jest niższe od 20 ng/ml zastosowanie LAP może być dyskusyjne, ponieważ zmienione przerzutowo węzły chłonne stwierdza się zaledwie u 3 proc. badanych.

W przypadku niestwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych miednicy (N0), leczenie napromienianiem koncentruje się wyłącznie na sterczu z jednoczesnym objęciem pęcherzyków nasiennych. Nie znajduje uzasadnienia w oparciu o wyniki dotychczasowych doświadczeń klinicznych – badanie RTOG 7706, zastosowanie elektrycznego napromieniania układu chłonnego miednicy, ponieważ nie poprawia ono wyników leczenia [14].

Problematyczne staje się objęcie w polu napromienianym zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych miednicy, głównie z powodu złych wyników leczenia w tej grupie pacjentów. Spowodowane jest to najczęściej obecnością przerzutów poza obszarem regionalnym [15]. Wg Gerbera i wsp. [16] przeprowadzenie limfadenektomii laparoskopowej i usunięcie w ten sposób części zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych nie wpływa w żaden sposób na wyniki leczenia napromienianych chorych. Jak dotychczas nie oceniono w żadnym badaniu randomizowanym roli napromieniania przerzutowych węzłów chłonnych (N+). W większości ośrodków onkologicznych w takiej sytuacji napromienia się jedynie stercz oraz pęcherzyki nasienne lub odstępuje od leczenia radykalnego. Ostatnio coraz więcej zwolenników pozyskuje skojarzenie radioterapii skoncentrowanej miejscowo (stercz i pęcherzyki nasienne) z leczeniem hormonalnym.

Radioterapia pooperacyjna

Wydłużenie przeżyć chorych po radykalnej prostatektomii prawdopodobnie można również osiągnąć poprzez zastosowanie uzupełniającej radioterapii w przypadku mikroskopowej nieradykalności zabiegu operacyjnego i oznaczalnego poziomu PSA. Pooperacyjna radioterapia może wpłynąć na osiągnięcie zysku terapeutycznego, zwłaszcza w grupie pacjentów bez przerzutów do regionalnego układu chłonnego. Wielu badaczy nie zaleca uzupełniającej radioterapii w przypadku spadku po zabiegu PSA do wartości 0 ng/ml [17]. Jednak w sytuacji, gdy pooperacyjny poziom PSA jest podwyższony, a jednocześnie nie jest określona przyczyna – wznowa czy przerzut – pojawia się problem z zastosowaniem uzupełniającej radioterapii. Z tego też powodu część urologów zaleca wykonanie biopsji, jednak nie jest to stanowisko powszechnie akceptowane. Niedawno ukończono kliniczne badanie randomizowane SWOG, mające na celu ocenę wpływu pooperacyjnej radioterapii (dawka 60–64 Gy) na przeżycie chorych, u których stwierdzono jedną z poniższych cech:

- ▶ przejście nacieku poza torebkę stercza,
- ▶ pozytywny margines operacyjny,
- ▶ nacieczenie pęcherzyków nasiennych.

Jednak do chwili obecnej nie ma potwierdzenia celowości uzupełniającej radio-

terapii w wynikach (wydłużenia przeżyć) tego badania, z uwagi na zbyt krótki czas obserwacji od daty zamknięcia naboru chorych. Można jednak liczyć się z faktem, że poprawa efektu miejscowego może ulec zniweczeniu w wyniku wystąpienia przerzutów odległych, zwłaszcza w grupie pacjentów o znacznym zaawansowaniu. Wg Petrovicha i wsp. [18] już dawka 48 Gy podana na łożę pooperacyjną pozwala w okresie kilkuletnim ograniczyć wystąpienie klinicznej wznowy miejscowej do 11 proc., a wznowy ocenianej biochemicznie (PSA) nawet do 19 proc. W kilku innych badaniach, w których zastosowano uzupełniającą radioterapię pooperacyjną odnotowano znaczną redukcję wznów miejscowych o ok. 18 proc., aczkolwiek nie stwierdzono jednocześnie wydłużenia przeżyć w analizowanej grupie chorych [19]. Taka sytuacja może sugerować, że istniały przerzuty odległe, które niweczyły efekt miejscowy radioterapii. Ten fakt zwrócił uwagę na możliwość poprawy wyników leczenia poprzez zastosowanie leczenia hormonalnego, analogicznie do skojarzonego leczenia z samodzielną radioterapią. Eulau i wsp. [20] w retrospektywnym badaniu ocenili przeżycia 5-letnie u chorych uzupełniająco napromienianych, u których zastosowano czasową hormonoterapię *versus* samodzielną pooperacyjną radioterapię. Stwierdzono, że w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony, przeżycia 5-letnie wynoszą 77 proc. vs 34 proc. (leczeni tylko uzupełniająco radioterapią).

Radioterapia a hormonoterapia

Znaczne zainteresowanie wzbudza radioterapia skojarzona z leczeniem hormonalnym. Przesłanki do takiego postępowania wynikają z faktu, że neoadjuwantowa hormonoterapia może doprowadzić do zmniejszenia się objętości zmienionego nowotworowo gruczołu (częściowa odpowiedź na leczenie). Umożliwia to *zaoszczędzenie* napromienienia tkanek zdrowych (mniejsze odczyny popromienne), jak również daje możliwość podania większej dawki na guz. Prawdopodobnie istnieje również dodatkowe zwiększenie efektu przeciwnowotworowego napromieniania poprzez uaktywnienie apoptozy pod wpływem hormonoterapii – *działanie synergistyczne*. Uważa się także, że pod wpływem radioterapii dochodzi do apoptozy w tej grupie komórek nowotworowych, w której może nie uaktywnić się pod wpływem hormonoterapii – *działanie komplementarne*. Wstępne wyniki radioterapii, poprzedzonej 3-miesięczną kuracją hormonalną wskazują na poprawę wyników leczenia [21]. Również zastosowanie hormonoterapii w pooperacyjnej radioterapii może wpływać korzystnie na wyniki leczenia. Ostatnie dane pochodzące z prospektywnego badania randomizowanego EORTC 22863 wskazują na wydłużenie przeżyć i zwiększenie czasu wolnego od nawrotu choroby w grupie chorych napromienianych

w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym [22]. Również badanie RTOG 8610 wykazało poprawę wyników skojarzonego leczenia (samodzielną radioterapię + hormonoterapię) vs samodzielna radioterapia [23]. Wg Zagarsa i wsp. [24] leczenie skojarzone u chorych (NX/N0) w znaczący sposób poprawia wyniki leczenia, redukując w okresie 5-letnim odsetek niepowodzeń biochemicznych z 82 proc. w przypadku samodzielnej radioterapii do 15 proc. w leczeniu skojarzonym. Również w grupie chorych N+/N0 uzyskano podobne rezultaty; samodzielna radioterapia (71 proc. niepowodzeń 6-letnich) vs radioterapia w skojarzeniu z hormonoterapią (13 proc. niepowodzeń 6-letnich).

Ocena efektów leczenia po radioterapii

Nadal problemem jest ocena wystąpienia niepowodzenia po zakończonym napromienianiu, tj. określenie czasu wystąpienia wznowy czy przerzutu. Przyjmuje się powszechnie, że pojawienie się wzrostu poziomu PSA w stosunku do nadiru w kolejnych oznaczeniach, najczęściej 3, jest klasyfikowane jako niepowodzenie w leczeniu. Istotnym elementem oceny leczenia napromienianiem jest wysokość poziomu nadiru po jego zakończeniu. Im niższy poziom PSA (< lub = 0,5 ng/ml), tym spodziewany efekt terapeutyczny jest bardziej prawdopodobny. Znaczenie prognostyczne ma również okres utrzymywania się nadiru po zakończonym leczeniu [25]. Również znaczącym faktem jest to, że wzrastający poziom PSA na długo wyprzedza wystąpienie objawów klinicznych wznowy miejscowej. Należy jednak mieć świadomość, że PSA nie jest specyficznym markerem wznowy miejscowej, co może utrudniać wczesną interpretację wzrostu jego poziomu [26]. Nieporównywalnie mniejszą rolę odgrywa biopsja po zakończonej radioterapii. Interpretacja patologiczna uzyskanego w ten sposób materiału nastręcza patologowi wiele problemów z uwagi na pojawienie się zmian popromiennych również w tkance nienowotworowej, mogących prowadzić do pomyłek diagnostycznych [27].

WNIOSKI

Wnioski są następujące:

- ▶ eskalacja dawki możliwa dzięki nowej technice konformalnej radioterapii trójwymiarowej (3D) pozwala na osiągnięcie zysku terapeutycznego,
- ▶ we wczesnych stadiach raka stercza prawdopodobnie można odstąpić od przeprowadzenia weryfikacji histologicznej układu chłonnego miednicy przed przeprowadzeniem radykalnej radioterapii. Nadal brak oceny wpływu selektywnej radioterapii zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych na wyniki leczenia,
- ▶ leczenie skojarzone (prostatektomia radykalna + uzupełniająca radioterapia) u chorych zagrożonych nawrotem miejscowym wpływem istotnie na obniżenie ryzyka wznowy miejscowej. Brak jednak bezpośrednich dowo-

dów, że takie postępowanie przyczynia się do wydłużenia przeżyć pacjentów,

▶ radioterapia skojarzona z leczeniem hormonalnym pozwala na uzyskanie poprawy wyników leczenia (obniżenie wznów miejscowych i wydłużenie przeżyć chorych).

PIŚMIENNICTWO

- Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Centrum Onkologii, Warszawa 1993.
- Coebergh JW, Sant M, Berino F. *Survival of adult cancer patients in Europe diagnosed from 1978-1989: The Eurocare II study*. EJC 1998; 34: 14.
- The American Urological Association Prostate Cancer Clinical guidelines panel. Baltimore, American Urological Association, 1995.
- Zagars GK, Pollack A, Smith LG. *Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3, Nx/NO, MO) adenocarcinoma of the prostate*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 1: 809-19.
- Roach M, Pickett B, Phillips TL. *The advantages and limitation of three-dimensionally (3D) based coplanar external beam irradiation (XRT) in the treatment of localized prostate cancer*. In European Association of Radiology Workshop, Chicago, Oct. 19-20, 1993.
- Zelevsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jacson A, Venkatramen ES, Leibel SA. *Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma*. 1999; 1: 2460-8.
- Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J, Vehey L, Roach M. *Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 1: 921-9.
- Pollack A, Zagars GK. *External beam radiotherapy dose response of prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 1011-18.
- Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horowitz EM, Schulthesiss TE. *Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy*. Cancer J Sci Am 1999; 5: 152-8.
- Larner J, Spencer G, Grizos W. *Significance of CT scan detected seminal vesicle enlargement in prostate cancer: a pilot study*. Urology 1993; 41: 259.
- Effert P, Boeckmann W, Wolff J, Jakse G. *Laparoscopic lymphadenectomy in prostate carcinoma. Experiences with 120 patients*. Urologia 1996; 35: 413-7.
- Stone NN, Stock RG. *Laparoscopic pelvic lymph node dissection in the staging of prostate cancer*. Mt Sinai J Med 1999; 66: 26-30.
- Stock RG, Stone NN, Ianuzzi C, Unger P. *Seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection: implications for patient selection in the radiotherapeutic management of prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 815-21.
- Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. *Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of prostate: analysis of RTOG 77-06*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15: 1307.
- Stock RG, Ferrari AC, Stone NN. *Dose pelvic irradiation play a role in the management of prostate cancer?* Oncology 1998; 12: 1475-76.
- Gerber GS, Bales GT, Gornik HL, Haraf DJ, Chodak GW, Rukstalis DB. *Treatment of prostate cancer using external beam radiotherapy after laparoscopic pelvic lymph node dissection*. Br J Urol 1996; 77: 870-5.
- Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Nowicki DE, Ferringi RG. *The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy*. J Urol 1996; 156: 1725-9.
- Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Formenti S, Baert L, Streeter O, Skinner DG. *Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 1: 139-47.
- Mazeron JJ, Bolla M. *Localized prostatic adenocarcinoma: role of pelvic radiotherapy following radical prostatectomy*. Cancer Radiother 1997; 1: 423-30.
- Eulau SM, Tate DJ, Stamey TA, et al. *Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostatic cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 735-40.
- Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, et al. *Beneficial effect of combination therapy administered prior to and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 247.
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. *Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin*. N Engl J Med 1997; 337: 295-300.
- Pilepich MV, Sause WT, Shipley WU, et al. *Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group*. Urology 1995; 45: 616-23.
- Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. *Management of unfavorable locoregional prostate carcinoma with radiation and androgen ablation*. Cancer 1997; 15: 764-75.
- Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA. *Prostate specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer*. J Clin Oncol 1996; 14: 2893-900.
- Conell PP, Ignacio L, McBride RB, Weichselbaum RR, Vijayakumar S. *Caution in interpreting biochemical control rates after treatment of prostate cancer: Leght of follow-up influences results*. Urology 1999; 54: 875-9.
- Cheng L, Chevillie JC, Bostwick DG. *Diagnosis of prostate cancer in needle biopsies after radiation therapy*. Am J Surg Pathol 1999; 23: 1173-83.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Piotr Milecki
Zakład Radioterapii
Wielkopolskiego Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań