الجمهوريـــــة العربيـــــة السوريـــــة
وزارة التعليـــم العالـــي
جامعـــة دمشـــق
قسم الأورام مشفى البيروني الجامعي

تأثير العلاج الشعاعي المتمم على البقيا الخالية من المرض عند مرضى سرطان البروستات عاليي الخطورة في مشفى البيروني الجامعي

Impact Of Adjuvant Radiotherapy On Disease Free Survival Of Patients With High Risk Prostate Cancer At Al-Beirouni University Hospital

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأورام (المعالجة الشعاعية)

إشراف: **رئاسة:**

المدرس الدكتور مضر بكور **الأستاذ الدكتور ماهر سيفو**

إعداد:

طالب الدراسات العليا: محمد أحمد مازن العبوش العواك

2018/2017

الدراسة النظرية

أولاً : وبائيات

ثانياً: المسح

ثالثاً: عوامل الخطورة

رابعاً: سرطان البروستات الموضع

خامساً: العلاج المساعد أو الإنقاذي بعد استئصال البروستات الجذري

سادساً: نظام التقييم المرحلي TNM لسرطان البروستات

سابعاً: التقييم المرحلي والإنذاري

الدراسة العملية

ملخص البحث:

خلفية الدراسة: إن المرضى الذين يقومون بجراحة لسرطان البروستات ممن لديهم موجودات باثولوجية مرضية إضافية هم أكثر عرضة للنكس الورمي، وهناك العديد من البيانات التي تدعم إعطاء المعالجة الشعاعية المتممة بعد الجراحة مقارنة بالمراقبة لتقليل نسبة النكس وتحسين البقيا الخالية من المرض والبقيا العامة. هدفنا من هذه الدراسة تقييم فعالية العلاج الشعاعي المتمم عند المرضى عاليي الخطورة من خلال تقييم البقيا الخالية من المرض ودراسة عوامل الخطورة المرتبطة بالنكس.

المرضى والطرائق: تم اشتمال 88 مريضاً في هذه الدراسة، مشخص لهم سرطان بروستات ومجرى لهم استئصال بروستات جذري ولديهم عوامل خطورة للنكس. تم إعطاء جميع المرضى علاجاً شعاعياً متمماً. الهدف الأساسي هو تحديد نسبة البقيا الخالية من المرض لـــ 3 سنوات من المراقبة بعد الجراحة. أما الهدف الثانوي فهو دراسة عوامل الخطورة المرتبطة بالنكس.

النتائج: كانت نسبة البقيا الخالية من المرض 68.2% بعد متابعة المرضى لـــ 3 سنوات. أما عوامل الخطورة المرتبطة بالنكس فكانت: الحواف الجراحية المصابة، غزو الحويصل المنوي، الارتشاح خارج البروستات، وإصابة العقد اللمفية.

الاستنتاج: العلاج الشعاعي المتمم يحسن من البقيا الخالية من المرض عند المرضى عاليي الخطورة للنكس الورمي.

Abstract:

Background: Patients undergoing surgery for prostate cancer who have adverse pathological findings experience high rates of recurrence. There are data supporting adjuvant radiotherapy compared to a wait-and-watch strategy to reduce recurrence rates and improve disease free and overall survival. Our goal from this study is evaluating the efficacy of adjuvant radiotherapy in high risk patients through evaluating DFS and studying the risk factors for recurrence.

Patients and Methods: 88 patients are included in this study. All patients are diagnosed prostate cancer, underwent radical prostatectomy, and had risk factors for recurrence. All patients underwent to adjuvant radiotherapy. The primary end point is to evaluate DFS during 3 years of follow-up. The secondary end point is to study the risk factors associated with recurrence.

Results: Disease free survival after 3 years of follow-up was 68.2%. Risk factors associated with recurrence were positive margins, seminal vesicle invasion, extraprostatic invasion, and positive lymph nodes.

Conclusion : Adjuvant radiotherapy improves Disease free survival in high risk patients.

وبائيات:

يقدر عدد المصابين بسرطان البروستات في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2018 حوالي 164,690 حالة، مما يجعله أشيع سرطان يصيب الذكور بنسبة 19%، ومن المتوقع أن يشكل سرطان البروستات ما نسبته 9% من حالات الوفاة عند مرضى السرطان الذكور عام 2018 في الولايات المتحدة الأمريكية.[1] يشكل سرطان البروستات نسبة 9.5% من كل السرطانات التي تصيب الجنسين، مما يجعله ثالث أشيع سرطان يصيب الجنسين بعد سرطان الثدي (15.3%) وسرطان الرئة (13.5%) وذلك حسب برنامج SEER.[2]

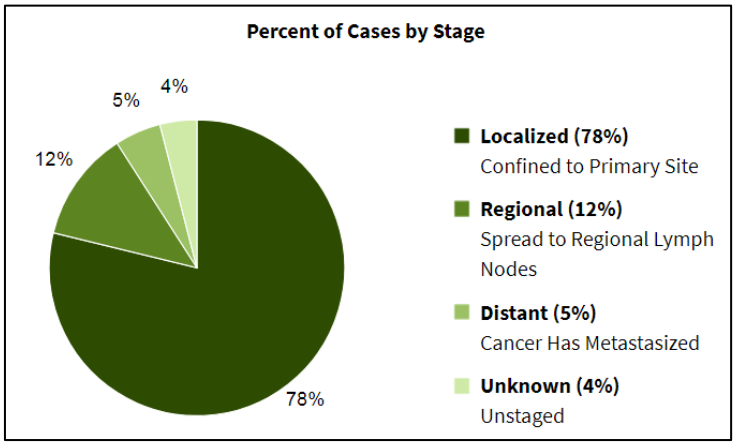
Estimated New Cases

	Males			Females	
Prostate	164,690	19%		Breast	266,120	30%
Lung & bronchus	121,680	14%		Lung & bronchus	112,350	13%
Colon & rectum	75,610	9%		Colon & rectum	64,640	7%
Urinary bladder	62,380	7%		Uterine corpus	63,230	7%
Melanoma of the skin	55,150	6%		Thyroid	40,900	5%
Kidney & renal pelvis	42,680	5%		Melanoma of the skin	36,120	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,730	5%		Non-Hodgkin lymphoma	32,950	4%
Oral cavity & pharynx	37,160	4%		Pancreas	26,240	3%
Leukemia	35,030	4%		Leukemia	25,270	3%
Liver & intrahepatic bile duct	30,610	4%		Kidney & renal pelvis	22,660	3%
All Sites	**856,370**	**100%**		**All Sites**	**878,980**	**100%**

Estimated Deaths

	Males			Females	
Lung & bronchus	83,550	26%		Lung & bronchus	70,500	25%
Prostate	29,430	9%		Breast	40,920	14%
Colon & rectum	27,390	8%		Colon & rectum	23,240	8%
Pancreas	23,020	7%		Pancreas	21,310	7%
Liver & intrahepatic bile duct	20,540	6%		Ovary	14,070	5%
Leukemia	14,270	4%		Uterine corpus	11,350	4%
Esophagus	12,850	4%		Leukemia	10,100	4%
Urinary bladder	12,520	4%		Liver & intrahepatic bile duct	9,660	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%		Non-Hodgkin lymphoma	8,400	3%
Kidney & renal pelvis	10,010	3%		Brain & other nervous system	7,340	3%
All Sites	**323,630**	**100%**		**All Sites**	**286,010**	**100%**

يشخص سرطان البروستات في 78% من الحالات في مرحلة المرض الموضع localized، وفي 12% من الحالات في مرحلة المرض الناحي regional، وفي 5% من الحالات في مرحلة المرض النقائلي، وهناك 4% من الحالات تشخص بمرحلة غير مصنفة (مجهولي المرحلة) حسب إحصائيات SEER.[2]



متوسط العمر عند تشخيص سرطان البروستات 66 سنة، وتعتبر الفئة العمرية بين 65–74 سنة هي الفئة الأكثر إصابة بسرطان البروستات. أما متوسط العمر عند الوفاة فهو حوالي 80 سنة، وتعتبر الفئة العمرية بين 75–84 سنة هي الأكثر عرضة للوفاة من بين المجموعات العمرية لمرضى سرطان البروستات.[2]

المسح:

شهد العقد السابق تحولاً تناقصياً في مرحلة المرض عند التشخيص، أي أن سرطان البروستات أصبح يشخص بمراحل مبكرة أكثر من السابق.

في السابق معظم المرضى كانوا يراجعون بمراحل متقدمة سريرياً، حيث كانوا يشتكون من نقص في الوزن، آلام عظمية، إلحاح بولي وأعراض انسدادية، مما يشير إلى مرض متقدم موضعياً أو نقائلي. أما حالياً فأصبحت الكثير من الحالات تشخص صدفة عن طريق قياس المستضد النوعي للبروستات PSA عند مرضى أصغر عمراً، غير عرضيين.

ومع ذلك فإنه حتى الآن لم يتم _ بشكل نهائي وواضح _ إثبات تحسن معدل الوفيات mortality بسبب مسح الذكور غير العرضيين، ويجب مناقشة الفوائد المحتملة والمخاطر المتوقعة قبل إجراء قياس مستوى الـــ PSA، فعلى سبيل المثال:

- جمعية السرطان الأمريكية ACS توصي باتخاذ قرارات واضحة فيما يخص الذكور ممن لديهم مأمول بقيا يتجاوز 10 سنوات بخصوص المسح بالـــ PSA ومناقشة الفوائد/المخاطر، وذلك بدءاً من:
  - عمر الـــ 50 سنة ممن لديهم خطورة منخفضة average risk.
  - ومن عمر الـــ 45 سنة للأمريكان الأفارقة AA أو من لديهم قريب من الدرجة الأولى مصاب بسرطان البروستات بعمر أصغر من 65 سنة.
  - أو من عمر الـــ 40 سنة ممن لديهم عدة أقارب درجة أولى مصابين بسرطان البروستات بعمر أصغر من 65 سنة.

حيث يجري جميع هؤلاء قياساً سنوياً لمستوى PSA في حال كان مستواه ≤ 2.5 نانوغرام/مل، وإلا فيجرى كل سنتين.[3]

- فرقة العمل المعنية بالخدمات الوقائية في الولايات المتحدة USPSTF توصي بعدم إجراء المسح بالـــ PSA في جميع المجموعات العمرية.[4]
- الكلية الأمريكية للأطباء ACP توصي بإجراء المسح عند الذكور بأعمار بين 55-69 سنة ممن لديهم مأمول حياة يتجاوز 10-15 سنة.[5]

عوامل الخطورة:

1. **العمر**: تزداد خطورة الإصابة مع التقدم بالعمر وخاصة بعد سن الأربعين، إلى العقد التاسع من العمر حيث تبلغ نسبة الإصابة عندها 50-60%، ويندر حدوث سرطان البروستات قبل سن الأربعين.[6]
2. **القصة العائلية:** إن وجود قصة عائلية للإصابة بسرطان البروستات يزيد خطورة الإصابة، فعند وجود قريب من الدرجة الأولى مصاب بسرطان البروستات فإن ذلك يزيد خطورة الإصابة 2-3 أضعاف، وفي حال وجود قريبين أو أكثر من الدرجة الأولى مصابون بسرطان البروستات فإن ذلك يزيد خطر الإصابة 5-11 ضعف.[7]
3. **العرق:** تتشابه نسبة الحدوث والانتشار في معظم البلدان الغربية، ويمتلك الأمريكان الأفارقة أعلى معدلات الحدوث في العالم، حيث يزداد الحدوث بمعدل 1.8 ضعف، وتزداد نسبة الوفاة بمقدار 2.4 ضعف مقارنة بباقي الأمريكيين ذوي الأصول الأوروبية. كما أن الأمريكان ذوي الأصول الإفريقية يشخصون بأعمار أصغر،

ولديهم حمل ورمي أعلى في كل مرحلة من مراحل السرطان، ولديهم ضعفي نسبة حدوث المرض النقائلي عند التشخيص، وأقل معدلات للبقيا.[8]

سرطان البروستات الموضع:

من الصعب التنبؤ بالسير السريري لسرطان البروستات المشخص حديثاً، فالمرضى الذين لديهم نفس المرحلة السريرية، ونفس مستوى PSA، ونفس المظاهر على الخزعة قد يكون لديهم نتائج مختلفة بشكل ملحوظ. وعلى الرغم من أن سرطان البروستات مميت بشكل لا لبس فيه عند بعض المرضى، إلا أن معظم المرضى يموتون بسبب آخر غير السرطان. وهنا يكمن التحدي عند الأطباء في قدرتهم على تحديد المرض العدواني aggressive disease من المرض الموضع، وذلك لتحديد الخيار العلاجي الموضعي الأمثل، فليس كل المرضى ممن لديهم مرضاً موضعاً يحتاجون أو يستفيدون على المعالجة. فبالاعتماد على (مواصفات السرطان، عمر المريض، المراضات المرافقة) يمكن تمييز المرضى الذين يحتاجون لمعالجات عنيفة، عن المرضى الذين قد تكون هذه العلاجات مؤذية لهم.

تتضمن العوامل الإنذارية لسرطان البروستات الموضع سريرياً:

- العمر.
- مستوى PSA.
- المرحلة السريرية بالاعتماد على المس الشرجي DRE والصور الشعاعية.
- درجة غليسون.

- امتداد الورم على الخزعة.

تتضمن الخيارات العلاجية في المرض الموضع:

- المراقبة الفعالة Active Surveillance أو المراقبة Observation.
- العلاج الجراحي (استئصال بروستات) Prostatectomy (مع أو بدون تجريف العقد اللمفاوية الحوضية).
- العلاج الشعاعي الخارجي EBRT (مع أو بدون علاج هرموني ADT).

لنتحدث بشيء من التفصيل عن الخيارات العلاجية السابقة:

<u>أولاً: المراقبة الفعالة Active Surveillance:</u>

- وتتضمن إجراء ما يلي:
  - PSA ليس بأكثر من مرة كل 6 أشهر، إلا في حال الاستطباب السريري
  - DRE ليس بأكثر من مرة كل 12 شهر، إلا في حال الاستطباب السريري
  - تعاد خزعة البروستات ليس بأكثر من مرة كل 12 شهر، إلا في حال الاستطباب السريري

- يؤخذ بعين الاعتبار إجراء multiparametric MRI في حال الشك بوجود سرطان أمامي و/أو عدواني عند ارتفاع الـــ PSA وفي حال خزعات البروستات الجهازية Systematic سلبية

- تستطب عند مرضى مجموعة الخطورة المنخفضة جداً، والمنخفضة، والمتوسطة، ممن لديهم مأمول بقيا أكثر من 10 سنوات.

ثانياً: المراقبة Observation:

- وهي عبارة عن مراقبة سريرية للمرض _بدون إجراء خزعات_ مع توقع تقديم المعالجة التلطيفية في حال تطور أعراض أو تغير في الفحص السريري أو ارتفاع قيم الـــ PSA _> 100 نانوغرام/مل مثلاً_ بما يوحي بأن الأعراض على وشك الحدوث.
- تستطب عند مرضى مجموعة الخطورة المنخفضة جداً، والمنخفضة، والمتوسطة، ممن لديهم مأمول بقيا أقل من 10 سنوات.

ثالثاً: العلاج الجراحي:

- ويتضمن استئصال البروستات الجذري Radical prostatectomy مع أو بدون تجريف العقد اللمفية الحوضية.

- يعتبر استئصال البروستات الجذري خياراً علاجياً مناسباً لأي مريض لديه سرطان بروستات موضع يمكن استئصاله بشكل تام، ممن لديه بقيا متوقعة أكثر من سنوات (بسبب المراضة المحتملة حول الجراحة)، وليس لديه مراضات خطيرة تجعل الجراحة مضاد استطباب.
- يمكن إجراؤها كجراحة مفتوحة أو تنظيرية أو بمساعدة الروبوت.
- قد يترافق هذا النوع من العمليات الجراحية بفقد كبير للدم في إثناء الجراحة، ولكن يمكن التخفيف من ذلك بالسيطرة على الوريد الظهراني dorsal vein والأوعية حول البروستات periprostatic vessels.
- من أهم اختلاطات الجراحة السلس البولي urinary incontinence، والذي يمكن تخفيف حدوثه بالمحافظة على طول الإحليل بعد قمة البروستات وتجنب أذية المعصرة الخارجية. كما أن المحافظة على عنق المثانة يمكن أن يخفف من خطورة حدوث السلس.
- أثبتت الدراسات أفضلية استئصال البروستات الجذري مقارنة بالمراقبة watchful waiting عند مرضى سرطان البروستات الباكر (معظمهم T2)، وذلك بعد مراقبة المرضى لمتوسط فترة 12.8 سنة، حيث أبدى المرضى الذين أجروا الجراحة تحسناً على مستوى البقيا المتعلقة بالمرض disease-specific survival، البقيا العامة Overall survival، خطورة حدوث نقائل بعيدة أو نكس موضعي.[9 10]
- يساهم تجريف العقد اللفية الحوضية الموسع extended PLND في كشف النقائل العقدية ضعف ما يكشفه التجريف المحدود limited PLND، مما يعطينا فكرة أكمل عن التقييم المرحلي للمرض، وقد يشفي بعض المرضى ممن لديهم نقائل مجهرية

microscopic metastases، لذلك عند إجراء تجريف للعقد اللمفية الحوضية يفضل التجريف الموسع على المحدود.

- يتم اتخاذ القرار بإجراء تجريف العقد من عدمه عن طريق حساب احتمال إصابة العقد اللمفاوية، ويتم ذلك عن طريق مخططات nomograms تم تطويرها من قبل مركز Memorial Sloan Kettering Cancer Center وهي موجودة على الرابط التالي (https://www.mskcc.org/nomograms/prostate) ، حيث يتم وضع المعلومات المطلوبة (وهي PSA قبل العلاج، المرحلة السريرية T، مجموع غليسون، عمر المريض، عدد الخزعات الإيجابية) ويتم حساب النسبة آلياً.
- في حال كانت نسبة إصابة العقد اللمفية 2% أو أقل فعندها لا يتم إجراء تجريف العقد اللمفية لانخفاض نسبة إصابتها، أما في حال كانت النسبة أعلى من 2% فهنا يتم تجريف العقد اللمفية.

رابعاً: العلاج الشعاعي:

- يعتبر العلاج الشعاعي هو الخيار الثاني في تدبير سرطان البروستات الموضع، ويمكن إعطاؤه بعدة طرق مثل العلاج الشعاعي الخارجي external beam، أو الكثبي brachytherapy، أو التشعيع بالبروتون proton radiation.
- شهد العلاج الشعاعي تطورات عديدة في الآونة الأخيرة، وأصبح بالإمكان تطبيق جرعات شعاعية أعلى بأمان أكثر من السابق، وهذا ما أدى إلى تحسن البقيا الخالية من المرض Disease-free survival.

- أصبح العلاج الشعاعي ذو الشدة المعدلة Intensity-modulated RT (IMRT) هو العلاج الشعاعي الخارجي الأساسي standard mode،[11] حيث يمكن تطبيق جرعات شعاعية تتجاوز 80 غراي، مع خطورة منخفضة للسمية الشعاعية المتأخرة على المستقيم والمثانة.
- تقترح الدراسات أن العلاج الشعاعي الخارجي EBRT واستئصال البروستات الجذري كلاهما كان فعالاً في علاج سرطان البروستات الموضع. [12] إن تشعيع الورم البدئي أظهر العديد من الفوائد مقارنة بالاستئصال الجذري، فالعلاج الشعاعي يجنب المريض الاختلاطات المرتبطة بالجراحة، مثل النزف والاختلاطات الناجمة عن نقل الدم، والخطورة المتعلقة بالتخدير، مثل احتشاء العضلة القلبية والصمة الرئوية. العلاج الشعاعي يعتبر خياراً مناسباً لشريحة واسعة من المرضى من مختلف الأعمار، كما أن الخطورة أقل من ناحية السلس البولي والتضيقات، والمريض لديه فرصة أفضل للحفاظ على الوظيفة الجنسية (الانتصاب). [13]
- أما مساوئ العلاج الشعاعي فتتضمن طول فترة العلاج التي تمتد من 8-9 أسابيع. أيضاً بعض المرضى (حوالي 50%) يعانون من بعض الأعراض المؤقتة على مستوى المثانة والأمعاء في أثناء فترة العلاج. وهناك خطورة منخفضة لالتهاب المستقيم الشعاعي (ولكن في حال حدوثه فإن الأعراض تستمر لفترة طويلة)، وخطورة إصابة وظيفة الانتصاب تزداد مع مرور الوقت.[13 14] وقد تمت الموافقة من قبل الـــ FDA على وضع مواد حيوية biomaterials بين البروستات والمستقيم، وذلك لتخفيف خطورة الإصابة بالتهاب المستقيم الشعاعي proctitis.[15]

قبل الشروع في معالجة سرطان البروستات الموضّع ينبغي أخذ النقاط التالية بعين الاعتبار :

- لماذا يجب تقديم المعالجة؟
- ما هي الفوائد المحتملة التي يقدمها العلاج مقارنة بالمراضة المحتملة؟
- التكلفة المالية

بعد تشخيص سرطان البروستات يتم اتخاذ قرار المعالجة بناء على رغبة المريض وعلى فريق طبي متعدد الاختصاصات، ويتم بناء القرار عادة عبر تقسيم المرضى إلى خمس مجموعات، كل مجموعة تعبر عن خطورة النكس، وسنذكر في الجدول التالي مواصفات كل مجموعة:

المجموعة	المواصفات
مجموعة الخطورة المنخفضة جداً Very low	▪ T1c ▪ غليسون ≥ 6 ▪ PSA < 10 نانوغرام/مل ▪ أقل من 3 خزعات بروستات إيجابية، الارتشاح الورمي في كل منها ≤50% ▪ PSAD < 0.15 نانوغرام/مل/غرام
مجموعة الخطورة المنخفضة Low	▪ T2a – T1 ▪ غليسون ≥ 6 ▪ PSA < 10 نانوغرام/مل
مجموعة الخطورة المتوسطة Intermediate	▪ T2c – T2b أو ▪ غليسون = 7 أو ▪ PSA = 10–20 نانوغرام/مل
مجموعة الخطورة العالية	▪ T3a أو

High	▪ غليسون = 8–10 ▪ PSA > 20 نانوغرام/مل
مجموعة الخطورة العالية جداً Very high	▪ T4 – T3b أو ▪ درجة غليسون للمجموعة الورمية الأشيع (الأولى) = 5 أو ▪ أكثر من 4 خزع لبية ذات غليسون 8–10

تعتبر المجموعات الأربعة الأولى ذات مرض موضع سريرياً clinically localized، بينما تعتبر المجموعة الأخيرة (الخطورة العالية جداً) ذات مرض متقدم موضعياً Locally advanced.

أما بالنسبة للخيارات العلاجية لكل مجموعة فهي كالتالي:

	خطورة النكس			
	منخفضة	**متوسطة**	**عالية**	**عالية جداً**
استئصال بروستات جذري	✓	✓	✓	**علاجات متعددة**
EBRT	✓	✓		
EBRT + علاج هرموني		✓	✓	✓
مراقبة فعالة	✓			
مراقبة	✓	✓	✓	✓

العلاج المساعد أو الإنقاذي بعد استئصال البروستات الجذري:

معظم المرضى الذين يجرون استئصال بروستات جذري يشفون من سرطان البروستات، ولكن هناك بعض المرضى ممن لديهم موجودات مرضية إضافية، عقد لمفاوية إيجابية، أو مشعرات كيميائية حيوية تدل على بقاء المرض أو على نكسه.

من الصعب اختيار المرضى المرشحين للعلاج المساعد adjuvant أو الإنقاذي salvage، إحدى الدراسات قامت بمقارنة **النكس البيولوجي بعد العلاج الشعاعي**، **غياب النقائل البعيدة freedom from distant metastases**، **والبقيا بشكل عام OS**، وذلك عند 1566 مريض ممن لديهم موجودات مرضية إضافية بعد استئصال البروستات الجذري ممن تلقوا إما علاجاً شعاعياً مساعداً أو علاجاً شعاعياً إنقاذياً باكراً بعد النكس البيولوجي. أظهرت النتائج الثلاث تحسناً عند المرضى الذين تلقوا علاجاً شعاعياً **مساعداً** adjuvant radiation.[16]

العلاج الشعاعي المساعد Adjuvant Radiotherapy:

يمكن إعطاء العلاج الشعاعي المساعد للمرضى الذين ما زال لديهم **مستويات مقيسة من المستضد النوعي للبروستات PSA** (أي في حال فشل PSA في الانخفاض إلى مستويات غير مقيسة بعد الاستئصال الجراحي) أو في حال وجود مظاهر مرضية (مثل: **الحواف الإيجابية، غزو الحويصل المنوي، امتداد خارج المحفظة**) عند مرضى ليس لديهم نقائل عقدية.

لذلك توصي جمعية المسالك البولية الأمريكية AUA والجمعية الأمريكية لطب الأورام الإشعاعي ASTRO بإجراء علاج شعاعي مساعد خارجي adjuvant EBRT بعد استئصال البروستات الجذري في حال وجود واحد أو أكثر من الموجودات المرضية أو المخبرية سابقة الذكر. [17]

هناك العديد من الدراسات التي تبين أهمية العلاج الشعاعي المساعد بعد استئصال البروستات الجذري سنذكر ملخصاً عن أهم نتائجها:

- الدراسة الأولى (دراسة SWOG 8794): تمت دراسة 425 مريض لديهم سرطان بروستات pT3N0M0 بعد الاستئصال الجذري، حيث تم تقسيمهم لمجموعتين، مجموعة تلقت علاجاً شعاعياً والمجموعة الأخرى خضعت للمراقبة، وتمت متابعة المرضى لفترة تقارب 12.6 سنة، وقد أظهرت النتائج أن العلاج الشعاعي المساعد خفض من النكس البيولوجي PSA relapse ومن النكس المرضي disease recurrence. كما أظهرت التحديثات تحسن البقيا الخالية من النكس البيولوجي لعشر سنوات عند المرضى عاليي الخطورة (إيجابية الحويصل المنوي) ممن تلقوا علاجاً شعاعياً مساعداً مقارنة بالمرضى الذين خضعوا للمراقبة (36% مقارنة بـ 12%، P=.001). [18 19 20]
- الدراسة الثانية (دراسة EORTC 22911): تمت دراسة 1005 مرضى، جميعهم لديهم ارتشاح خارج البروستات و/أو حواف جراحية إيجابية. الفترة الحرة الخالية من النكس البيولوجي لخمس سنوات تحسنت بشكل هام إحصائياً عند تلقي العلاج

الشعاعي المساعد مقارنة بالمراقبة (78% مقابل 49%)، وذلك عند مرضى الحواف الإيجابية، في حين لم تلاحظ فائدة عند مرضى الحواف السلبية.

- الدراسة الثالثة (دراسة ARO 96-02/AUO AP 09/95)، وهي دراسة ألمانية، حيث تمت دراسة 268 مريضاً، جميعهم لديهم ارتشاح خارج البروستات مع قيم PSA غير مقيسة بعد الاستئصال الجراحي للبروستات. البقيا الخالية من النكس البيولوجي لخمس سنوات مقارنة بالمراقبة كانت (72% مقابل 54%). [21]

أيضاً يمكن إعطاء العلاج الشعاعي المساعد عند مرضى **العقد اللمفية الإيجابية** التي تم اكتشافها خلال العمل الجراحي أو بعد الجراحة، فالخيار الأول عند مرضى النقائل العقدية هو العلاج الهرموني بالحرمان من الأندروجين ADT، وكخيار آخر يمكن وضع المريض على المراقبة Observation، حيث قد يكون هذا الخيار آمناً عند مرضى N1، حيث أن 28% كانت نسبة البقيا الخالية من النكس الورمي لعشر سنوات عند هؤلاء المرضى.

الخيار الثالث عند مرضى النقائل العقدية هو إضافة تشعيع الحوض pelvic EBRT إلى العلاج الهرموني ADT.

نظام التقييم المرحلي TNM لسرطان البروستات :

Primary tumor (T)		
Clinical		
Tx	الورم البدئي لا يمكن تقييمه	
T0	لا دلائل على وجود ورم بدئي	
T1	الورم غير موجود سريرياً لا بالجس ولا مرئي شعاعياً	
	T1a موجودات نسيجية ورمية مكتشفة صدفة تشكل 5% أو أقل من النسيج المستأصل	
	T1b موجودات نسيجية ورمية مكتشفة صدفة تشكل أكثر من 5% من النسيج المستأصل	
	T1c ورم مكتشف بخزعة الإبرة (بسبب ارتفاع PSA مثلاً)	
T2	الورم محصور ضمن البروستات*	
	T2a الورم يشمل نصف فص أو أقل	
	T2b الورم يشمل أكثر من نصف فص واحد ولكن ليس في كلا الفصين	
	T2c الورم يشمل كلا الفصين	
T3	الورم يمتد عبر محفظة البروستات**	
	T3a ارتشاح خارج المحفظة (أحادي أو ثنائي الجانب)	
	T3b الورم يغزو الحويصل أو الحويصلان المنويان	
T4	الورم مثبَّت أو يغزو البنى المجاورة غير الحويصلين المنويين: المثانة، العضلة الرافعة، و/أو جدار الحوض	

* الورم الموجود في فص واحد أو في كلا الفصين بواسطة خزعة الإبرة، ولكن غير مجسوس وغير مرئي شعاعياً يصنف كـ T1c. ** إن الغزو ضمن رأس البروستات apex أو ضمن محفظة البروستات (بدون تجاوز المحفظة) لا يصنف كـ T3 وإنما كـ T2.

Pathologic (pT)*		
pT2	الورم محصور ضمن البروستات	
	pT2a	أحادي الجانب، يشمل نصف الجهة أو أقل
	pT2b	أحادي الجانب، يشمل أكثر من نصف الجهة، ولكن لا يشمل كلا الجهتين
	pT2c	ثنائي الجانب
pT3	ارتشاح خارج البروستات	
	pT3a	ارتشاح خارج البروستات أو غزو مجهري لعنق المثانة**
	pT3b	غزو للحويصل المنوي
pT4		غزو للمثانة، المستقيم
* لا يوجد تصنيف T1 باثولوجي ** الحواف الجراحية الإيجابية يجب أن يشار إليها بالوصف R1 (أي: مرض متبقي مجهري)		

Regional Lymph node (N)	
Clinical	
Nx	العقد اللمفاوية الناحية غير مقيمة
N0	لا يوجد نقائل في العقد اللمفاوية الناحية
N1	نقائل في عقدة أو عقد لمفاوية
Pathologic	
pNx	العقد الناحية غير موجودة في العينة not sampled
pN0	لا عقد ناحية إيجابية
pN1	نقائل في عقدة أو عقد لمفاوية

Distant Metastasis (M)		
لا نقائل بعيدة	**M0**	
نقائل عقدة أو عقد لمفاوية غير ناحية	**M1a**	**M1**
نقيلة أو نقائل عظمية	**M1b**	
نقيلة أو نقائل في أماكن أخرى مع أو بدون نقائل عظمية	**M1c**	

التقييم المرحلي والإنذاري :

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS *

Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

الدراسة العملية:

مقدمة الدراسة:

يعتبر سرطان البروستات أشيع سرطان يصيب الذكور ، ويعود ذلك للمسح بالمستضد النوعي للبروستات PSA الذي يكشف المراحل الباكرة من سرطان البروستات .

يعتبر العلاج الجراحي هو حجر الأساس في المراحل المبكرة من سرطان البروستات ويكفي استخدامه عند المرضى منخفضي الخطورة ، ولكن عند المرضى ذوي الخطورة العالية للنكس الموضعي فإن إضافة العلاج الشعاعي المتمم بعد الجراحة كانت أفضل حسب الدراسات العالمية المجراة في إطالة فترة البقيا الخالية من المرض DFS وذلك عند مجموعة كبيرة من هؤلاء المرضى .

دراستنا تداخلية استباقية وتقهقرية للمرضى المشخص لهم سرطان بروستات والذين تلقوا علاجاً شعاعياً متمماً بعد الجراحة بسبب وجود عوامل خطورة عالية للنكس الموضعي، والذين راجعوا مشفى البيروني الجامعي منذ الفترة ما بين 2012 وحتى2015، ثم متابعة المرضى حتى حدوث النكس المخبري(البيولوجي) لتقييم فعالية العلاج الشعاعي المتمم في تحسين نسبة البقيا الخالية من تطور المرض.

أهداف البحث:

تقييم استجابة ورم البروستات للعلاج الشعاعي المتمم بعد الجراحة عند المرضى ذوي الخطورة العالية للنكس الموضعي في مشفى البيروني الجامعي، وذلك بحساب الفترة الحرة الخالية من تطور المرض DFS، بالإضافة إلى دراسة عوامل الخطورة المرتبطة بالنكس.

تصميم الدراسة:

- دراسة تداخليه راجعة للمرضى المحققين لمعايير الاشتمال.
- الجمهرة: مرضى سرطان البروستات المعالجين جراحيا ذوي عوامل الخطورة العالية والمراجعين لمشفى البيروني الجامعي في الفترة بين عامين 2012-2015
- مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي.

معايير الاشتمال:

- سرطان البروستات المثبت نسيجياً.
- المرضى الخاضعين للجراحة ذوي الخطورة العالية للنكس الموضعي.
- أن يكون قد مضى على العمل الجراحي مدة لا تقل عن شهر.

معايير الاستبعاد :

- وجود انتقالات ورمية مثبتة.
- لا يوجد عوامل خطورة لنكس موضعي.
- وجود مرض مزمن يؤثر على الحالة العامة ويسيء إلى نتائج العلاج (قصور قلب مرحلة 3- 4.قصور كلوي مزمن مرحلة 3-4-5.مرض رئوي مزمن – تنشؤ ثاني).

جمع البيانات:

يتم العودة إلى أضابير المرضى المصابين بسرطان البروستات والمعالجين جراحيا والذين لديهم عوامل خطورة عالية للنكس الموضعي بعدها يتم متابعة المرضى لمدة ثلاث سنوات اعتبارا" من تاريخ بدء المعالجة وحتى حدوث النكس المخبري (البيولوجي).

تحليل البيانات:

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS v23 وبإشراف اختصاصي مستقل بتحليل البيانات، استخدم الاختبارات التالية:

- تحليل التكرارات Frequency Analysis
- لحساب تأثير عوامل الخطورة بالنكس: استخدم اختبار كاي مربع

- البقيا الحرة بدون مرض DFS: باستخدام منحنيات البقيا Kaplan–Meier

الفروق عند عتبة الدلالة p–value أقل أو تساوي 0.05 اعتبرت هامة احصائياً.

النتائج والمناقشة:

أولاً: صفات المرضى:

شملت الدراسة 88 مريضاً، بين عامي 2012 و 2015، تراوحت أعمارهم بين 57 و 85 سنة، بمتوسط قدره 70 سنة، وانحراف معياري قدره 6.803 سنة. تم إعطاء المعالجة الشعاعية المتممة عند جميع المرضى بعد الاستئصال الجذري للبروستات.

تراوحت قيم المستضد النوعي للبروستات PSA بعد الجراحة لجميع المرضى بين 0.01 و 0.9 نانوغرام/مل، بمتوسط قدره 0.1 نانوغرام/مل.

جميع المرضى كانت لديهم عوامل خطورة للنكس على الشكل التالي:

- قيم مقيسة من الـــ PSA (بين 0.2–0.9 نانوغرام/مل): 14 مريضاً
- إصابة الحواف: 34 مريضاً
- غزو أغماد الأعصاب: 22 مريضاً
- غزو الحويصل المنوي: 40 مريضاً
- امتداد خارج المحفظة (بما فيها غزو الحويصل المنوي): 50 مريضاً
- إصابة العقد اللمفية: 38 مريضاً

مع ملاحظة أن بعض المرضى لديهم أكثر من عامل خطورة واحد.

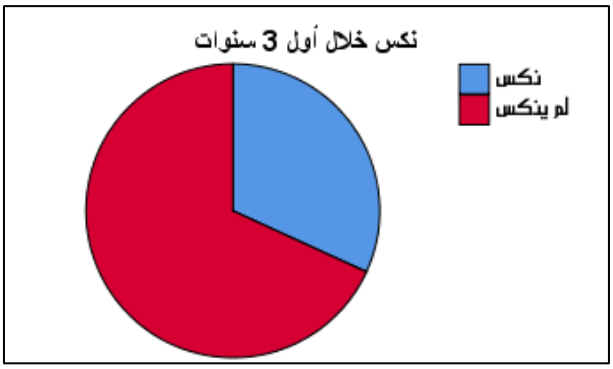
والجدول التالي(الجدول 1) يوضح خصائص المرضى:

الخاصية	تفصيل الخاصية	العدد (٪)
عدد المرضى		88
العمر	الوسطي	70 سنة
	المجال	57–85 سنة
عيار PSA بعد الجراحة	الوسطي	0.1 نانوغرام/مل
	المجال	0.01–0.9 نانوغرام/مل
عوامل الخطورة:	امتداد خارج المحفظة	50 (56%)
	غزو الحويصل المنوي	40 (45%)
	إصابة العقد اللمفية	38 (43%)
	إصابة الحواف	34 (38%)
	غزو أغماد الأعصاب	22 (25%)
	قيم مقيسة من الـــ PSA	14 (15%)

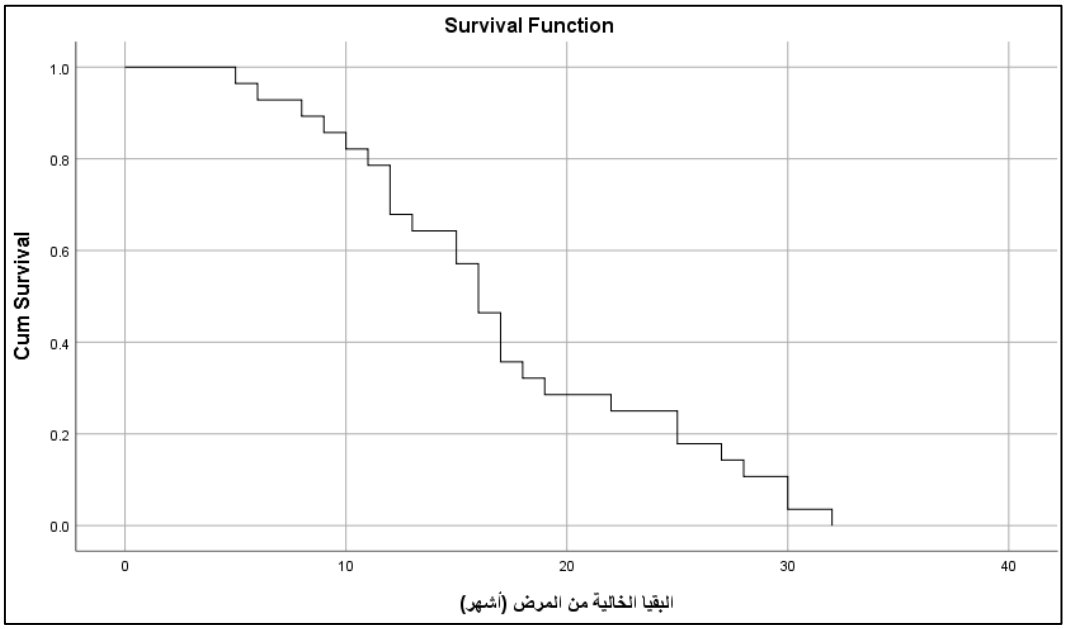
الجدول 1: خصائص المرضى

ثانياً: تقييم الفترة الحرة الخالية من المرض DFS:

خلال فترة متابعة المرضى (3 سنوات) كانت نسبة DFS (68.2%)، حيث حدث النكس عند 28 مريضاً (31.8%).



ويظهر الشكل التالي منحنى الفترة الخالية من المرض لكابلان ماير Kaplan-Meier curve لمجموعة المرضى المدروسة.



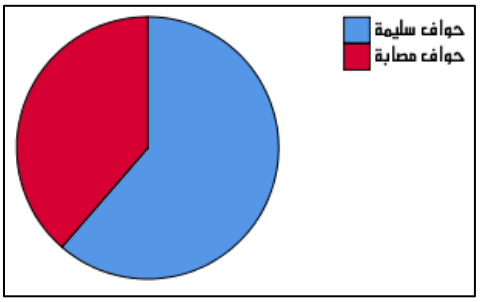
تراوحت الفترة الخالية من المرض عند المرضى الناكسين بين 5–32 شهراً، بمتوسط مقداره 16 شهراً، وانحراف معياري قدره 7.54 شهراً.

ثالثاً: العلاقة بين عوامل الخطورة والبقيا الخالية من المرض DFS:

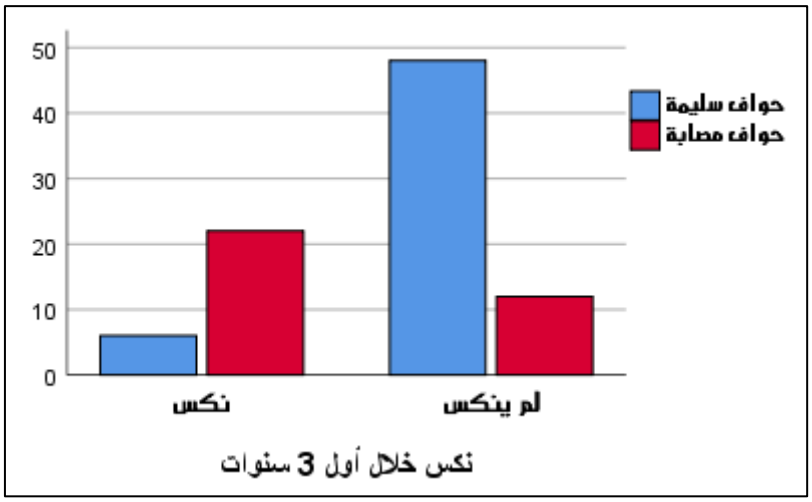
تمت دراسة ستة عوامل خطورة للنكس، تضمنت: حواف القطع الإيجابية، غزو أغماد الأعصاب، غزو الحويصل المنوي، الارتشاح خارج البروستات (pT3)، الواسم الورمي بعد الجراحة، إصابة العقد اللمفية.

A. حواف القطع المصابة (الإيجابية):

- 38.6% (34 مريضاً) من مرضى الدراسة كانت لديهم حواف القطع مصابة.

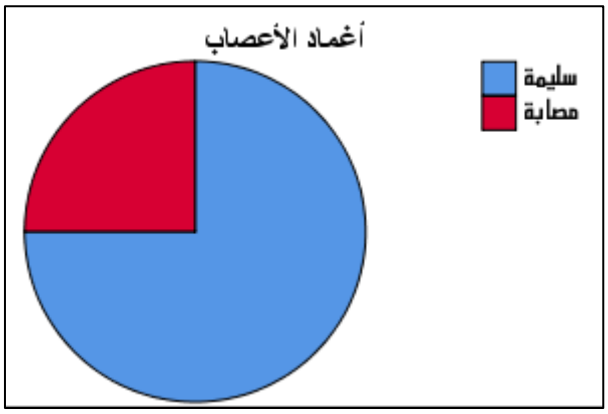


- حدث النكس عند 22 مريضاً منهم خلال 3 سنوات بعد الجراحة.
- كانت هناك علاقة مهمة إحصائياً (*P=0.0001*) بين النكس وحواف القطع المصابة.



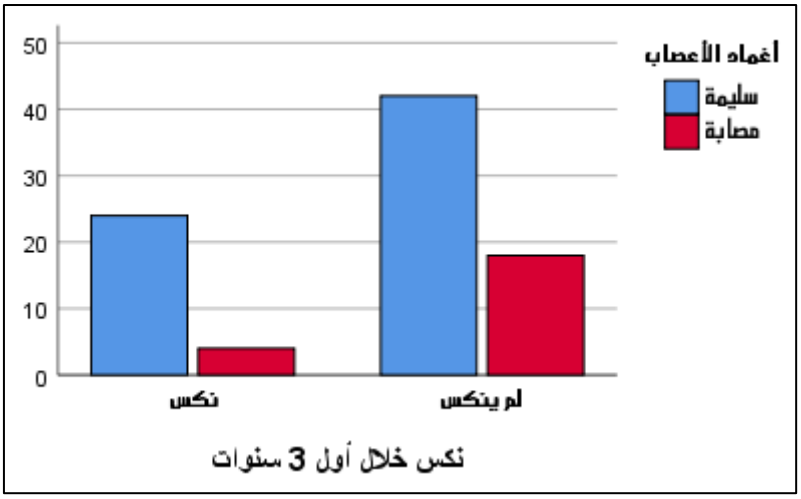
B. <u>غزو أغماد الأعصاب:</u>

- 25% (22 مريضاً) من مرضى الدراسة كان لديهم غزواً لأغماد الأعصاب.



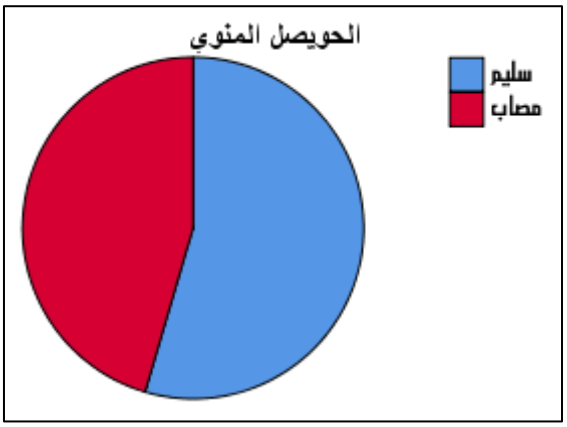
- حدث النكس عند 4 مرضى منهم فقط خلال 3 سنوات بعد الجراحة.

- لم تكن هناك علاقة مهمة إحصائياً (*P=0.113*) بين النكس وغزو أغماد الأعصاب.

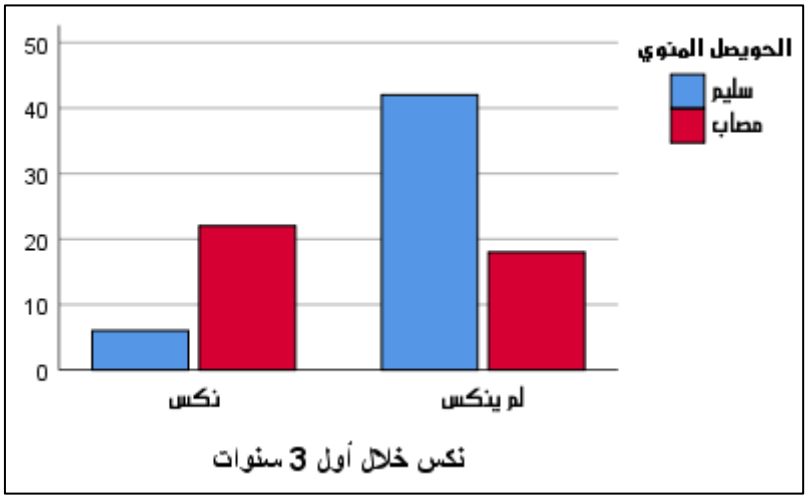


C. <u>غزو الحويصلين المنويين:</u>

- 45.5% (40 مريضاً) من مرضى الدراسة كان لديهم غزواً للحويصل المنوي.

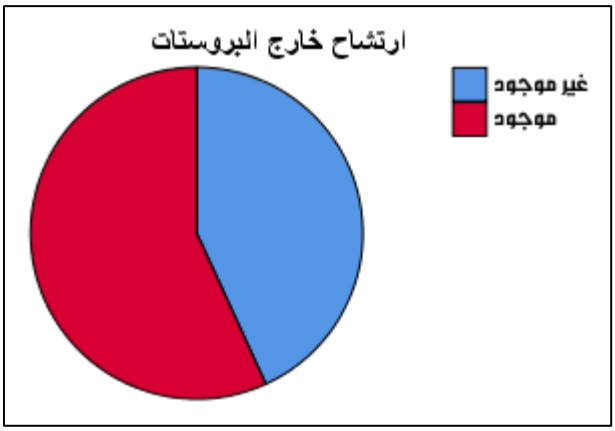


- حدث النكس عند 22 مريضاً خلال 3 سنوات بعد الجراحة.
- كانت هناك علاقة مهمة إحصائياً (*P=0.0001*) بين النكس وغزو الحويصل المنوي.

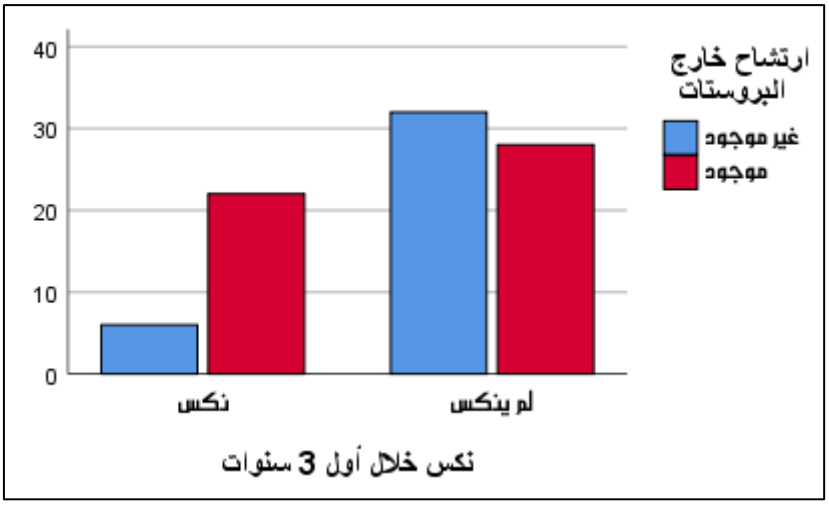


D. <u>الارتشاح خارج البروستات:</u>

- 56.8% (50 مريضاً) من مرضى الدراسة كان لديهم ارتشاحاً ورمياً خارج البروستات.

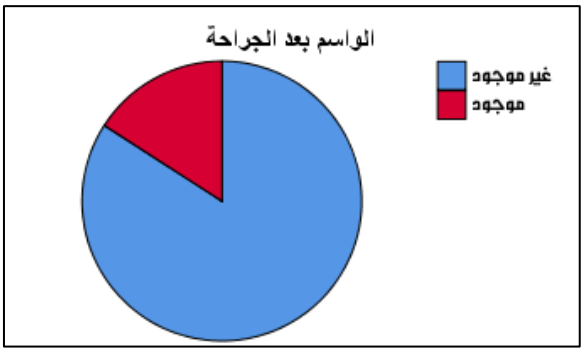


- حدث النكس عند 22 مريضاً خلال 3 سنوات بعد الجراحة.
- كانت هناك علاقة مهمة إحصائياً (*P=0.005*) بين النكس والارتشاح خارج البروستات.

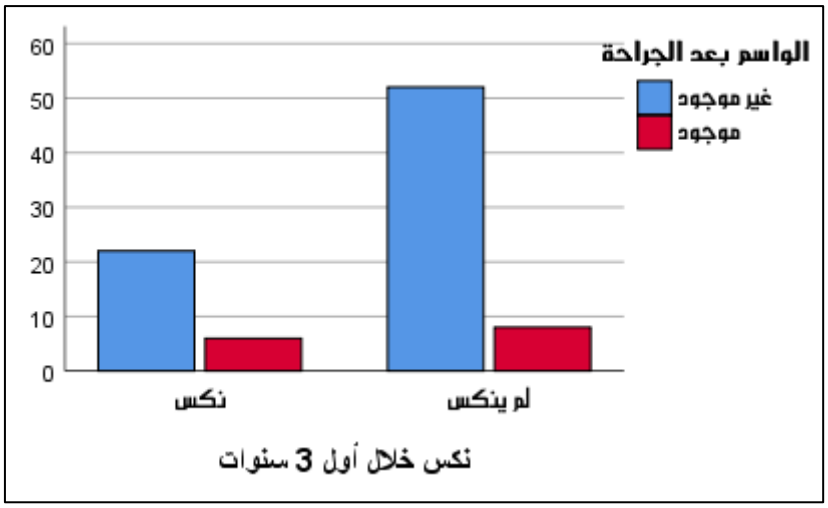


E. <u>المستضد النوعي للبروستات بعد الجراحة:</u>

- 15.9% (14 مريضاً) من مرضى الدراسة كان لديهم مستوى PSA بعد الجراحة أكثر من 0.2 نانوغرام/دل، وأقل من 0.9 نانوغرام/دل.

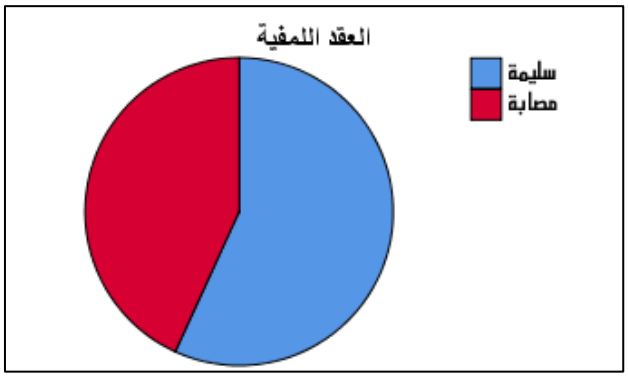


- حدث النكس عند 6 مرضى خلال 3 سنوات بعد الجراحة.
- لم تكن هناك علاقة مهمة إحصائياً (*P=0.334*) بين النكس وارتفاع الواسم الورمي بعد الجراحة.

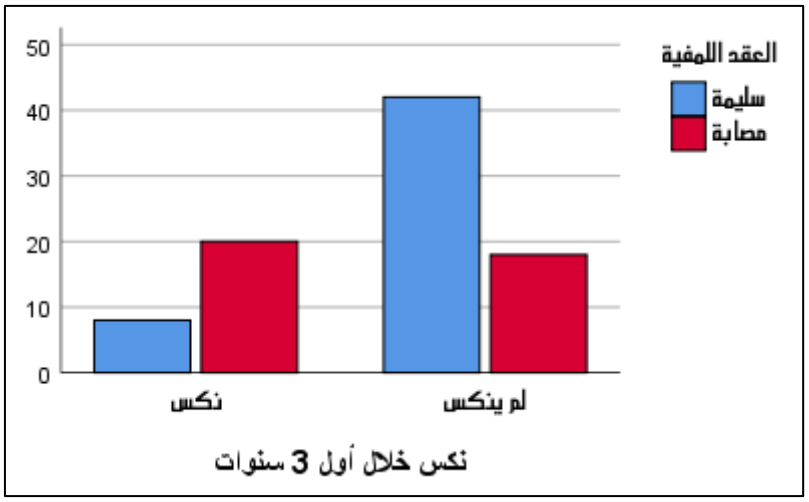


F. <u>إصابة العقد اللمفية:</u>

- 43.2% (38 مريضاً) من مرضى الدراسة كانت لديهم عقد لمفية مصابة.



- حدث النكس عند 20 مريضاً خلال 3 سنوات من الجراحة.
- كانت هناك علاقة مهمة إحصائياً (*P=0.0001*) بين النكس وإصابة العقد اللمفية.



والجدول التالي (الجدول 2) يلخص ما سبق:

العوامل		النكس خلال 3 سنوات		P.Value
		نكس	لم ينكس	
حواف الاستئصال	سليمة	6	48	0.0001
	مصابة	22	12	
أغماد الأعصاب	سليمة	24	42	0.113
	مصابة	4	18	
الحويصل المنوي	سليم	6	42	0.0001
	مصاب	22	18	
ارتشاح خارج البروستات	غير موجود	6	32	0.005
	موجود	22	28	
الواسم بعد الجراحة	≥ 0.2	22	52	0.334
	< 0.2	6	8	
العقد اللمفية	سليمة	8	42	0.0001
	مصابة	18	20	

الجدول 2: علاقة النكس بعوامل الخطورة

المناقشة:

- أظهرت نتائج هذه الدراسة فعالية المعالجة الشعاعية المساعدة بعد الاستئصال الجذري للبروستات عند المرضى عاليي الخطورة، حيث حققت نسبة بقيا خالية من المرض (DFS) 68.2%، وتراوحت الفترة الخالية من المرض عند المرضى الناكسين بين 5–32 شهراً، بمتوسط مقداره 16 شهراً.
- كانت هناك علاقة مهمة إحصائياً بين النكس وعوامل الخطورة: حواف القطع المصابة، غزو الحويصل المنوي، الارتشاح خارج البروستات، وإصابة العقد اللمفية.
- في حين لم تكن هناك علاقة مهمة إحصائياً بين النكس وإصابة أغماد الأعصاب، ووجود قيم مقيسة من الـ PSA (أكثر من 0.2 نانوغرام/مل وأقل من 0.9 نانوغرام/مل) بعد الجراحة.

نتائج الدراسات العالمية:

دراسة EORTC trial 22911[22]:

وهي دراسة فرنسية، نشرت عام 2005، تم فيها دراسة فعالية العلاج الشعاعي المتمم عند مرضى سرطان البروستات(1005 مريضاً) بعد الاستئصال الجذري للبروستات، ممن لديهم حواف جراحية مصابة أو ممن لديهم ارتشاحاً ورمياً خارج البروستات pT3، وذلك بالمقارنة مع مجموعة شواهد تم وضعهم على المراقبة بعد الاستئصال الجذري للبروستات.

في هذه الدراسة تمت متابعة المرضى لمدة خمس سنوات، تبين من خلالها وجود تحسن هام إحصائياً على مستوى البقيا الخالية من المرض عند المجموعة التي تلقت المعالجة الشعاعية المتممة مقارنة بمجموعة المراقبة، حيث كانت نسبة البقيا الخالية من المرض 74% مقابل 52.6% على الترتيب (P<0.0001).

دراسة Aoki M, et al[23]:

وهي دراسة يابانية، نشرت عام 2014، تم فيها دراسة فعالية العلاج الشعاعي المتمم عند مرضى سرطان البروستات عاليي الخطورة، وتم أيضاً دراسة العوامل الإنذارية، وذلك على عينة من المرضى بلغت 87 مريضاً.

في هذه الدراسة تمت متابعة المرضى على مدى 62 شهراً (5.1 سنة)، تبين من خلالها أن نسبة البقيا الخالية من المرض لـــ 3 سنوات و 5 سنوات هي 66.5% و 57.1% على الترتيب.

أيضاً تمت دراسة عوامل الخطورة، حيث تبين وجود علاقة هامة إحصائياً بين النكس ومشعر غليسون، حالة الحواف الجراحية، غزو الحويصل المنوي، والارتشاح خارج البروستات.

دراسة ARO 96-02/AUO AP 09/95[24]:

وهي دراسة ألمانية، نشرت عام 2009، تم فيها دراسة فعالية العلاج الشعاعي المتمم مقارنة بمرضى الاستئصال الجراحي فقط، وذلك على عينة بلغت 388 مريضاً.

في هذه الدراسة تمت متابعة المرضى على مدى 5 سنوات، تبين خلالها تحسن البقيا الخالية من المرض عند مرضى العلاج الشعاعي المتمم مقارنة بمرضى الجراحة فقط، حيث بلغت نسبة البقيا الخالية من المرض عند مرضى العلاج الشعاعي ومرضى الجراحة فقط 72% و 54% على الترتيب (P=0.0015).

مقارنة نتائج دراسة مشفى البيروني مع الدراسات العالمية:

المقارنة مع الدراسة الفرنسية:

	دراستنا	الدراسة الفرنسية	
		الحالات	الشواهد
عدد المرضى	88	502	503
متوسط العمر	70 سنه	68 سنه	
الجرعة الشعاعية	66-60 غري	66-60غري	
3y DFS	%68.2		
5y DFS		%74	%52.6

عوامل الخطورة	P value	P value دراستنا
قيم مقيسة PSA	0.905 غير هامة	0.334 غير هامة
حواف مصابة	0.05 هامة	0.0001 هامة
ارتشاح خارج البروستات	0.84 غير هامة	0.005 هامة
غزو الحويصل المنوي	0.05 هامة	0.0001 هامة

المقارنة مع الدراسة اليابانية :

	دراستنا	الدراسة اليابانية
عدد المرضى	88	87
العمر الوسطي	70 سنه	66 سنه
الجرعة الشعاعيه	66-60 غري	66-60 غري
3y DFS	%68.2	%66.5
5y DFS		%57.1

عوامل الخطورة	P value	P value دراستنا
ارتشاح خارج المحفظة	0.95 غير هامة	0.005 هامة
حواف مصابة	0.5 غير هامة	0.0001 هامة
غزو حويصل منوي	0.01 هامة	0.0001 هامة
قيم مقيسة من PSA	0.02 هامة	0.334 غير هامة

المقارنة مع الدراسة الألمانية:

	دراستنا	الدراسة الألمانية	
		الحالات	الشواهد
عدد المرضى	88	194	194
العمر الوسطي	70 سنه	64 سنه	
الجرعة الشعاعية	66-60 غري	60 غري	
3y DFS	%68.2		
5y DFS		%72	%54

عوامل الخطورة	P value	P value دراستنا
ارتشاح خارج البروستات	0.0003 هامة	0.005 هامة
غزو الحويصل المنوي	0.009 هامة	0.0001 هامة

محددات الدراسة:

1. قلة عدد المرضى المشمولين بالدراسة مقارنة مع الدراسات العالمية.
2. لم يتم أخذ مجموعة للمقارنة.
3. المقارنة المجراة بين دراستنا والدراسات العالمية هي مقارنة لمرضى من مجموعات عرقية مختلفة، كما أنه قد تختلف تقنيات إعطاء المعالجة الشعاعية، مع اختلاف بالجرعات المعطاة.
4. الاعتماد بشكل أساسي على النكس البيولوجي متمثلاً بارتفاع المستضد النوعي للبروستات PSA.
5. الاقتصار على متابعة المرضى لمدة 3 سنوات فقط.

الاستنتاج:

- إن إعطاء المعالجة الشعاعية المتممة يحسن من البقيا الخالية من المرض DFS عند المرضى عاليي الخطورة.
- تعتبر الحواف الجراحية المصابة، غزو الحويصل المنوي، الارتشاح خارج البروستات، إصابة العقد اللمفية عوامل خطورة لحدوث النكس بعد الاستئصال الجذري للبروستات.
- لا يعتبر غزو أغماد الأعصاب أو وجود قيم مقيسة (بين 0.2-0.9 نانوغرام/مل) من الواسم الورمي بعد الجراحة عوامل مهمة للنكس.

التوصيات:

- يجب إعطاء المعالجة الشعاعية المتممة لمرضى الاستئصال الجذري للبروستات ممن لديهم عوامل خطورة للنكس، متمثلة بـــ الحواف الجراحية المصابة، غزو الحويصل المنوي، الارتشاح خارج البروستات، وإصابة العقد اللمفية.
- إجراء دراسات مقارنة متعددة المراكز بين مجموعتين أو أكثر من المرضى.

المراجع:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30.
2. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html
3. Wolf AM, Wender RC, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin. 2010 Mar-Apr;60(2):70-98.
4. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012 Jul 17;157(2):120-34.
5. Qaseem A, Barry MJ, et al. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013 May 21;158(10):761-769.
6. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 2012;61:1079–1092.
7. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. Science 1996;274:1371–1374.
8. Vertosick EA, Poon BY, Vickers AJ. Relative value of race, family history and prostate-specific antigen as indications for early initiation of prostate cancer screening. J Urol 2014 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.032

9. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:1144-1154.
10. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2014;370:932-942 .
11. Jacobs BL, Zhang Y, Schroeck FR, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. JAMA 2013;309:2587-2595.
12. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. Eur J Cancer 2015;51:2345-2367
13. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst 2004;96:1358-1367 .
14. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 2008;358:1250-1261 .
15. Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:971-977.

16. Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, et al. Comparison between adjuvant and early-salvage postprostatectomy radiotherapy for prostate cancer with adverse pathological features. JAMA Oncol 2018;4:e175230.
17. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. J Urol 2013;190:441-449.
18. Hompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009;181:956-962.
19. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2006;296:2329-2335 .
20. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, et al. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. J Urol 2008;180:2453-2457; discussion 2458 .
21. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with

postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. J Clin Oncol 2009;27:2924-2930 .

22. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005 Aug 13-19;366(9485):572-8.
23. Aoki M, Mizowaki T, Akimoto T, et al. Adjuvant radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey study of the JROSG. J Radiat Res. 2014 May;55(3):533-40.
24. WIEGEL, Thomas, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. Journal of Clinical Oncology, 2009, 27.18: 2924-2930.