

# 前列腺癌根治术后 IGRT 疗效分析

钟秋子 李高峰 修霞 高鸿 徐勇刚 吴钦宏 李明 赵婷

100730 北京医院放疗科

通信作者:李高峰,Email:lgf6243@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.06.000

**【摘要】** 目的分析前列腺癌根治术后辅助性及挽救性放疗的临床疗效、不良反应,同时对 PSA 变化水平和意义进行分析。**方法** 回顾分析 2008—2015 年间收治的前列腺癌根治术后行放疗患者 58 例资料(IGRT 50 例,IMRT 8 例),辅助性放疗 21 例,挽救性放疗 37 例。前列腺精囊 95%PTV 中位处方剂量为 74 Gy,盆腔 95%PTV 中位处方剂量为 50 Gy。*Kaplan-Meier* 方法计算生存率,*Pearson* 法行相关分析。**结果** 中位随访 36.2 个月。3 年 BRFS 率为 82%,3 年 OS 率为 96%。全组 PSA 放疗后降至最低点的中位时间为 3 个月,平均值为 0.04 ng/ml。辅助性放疗前 PSA 中位数 0.034 ng/ml,手术至放疗中位时间 5.4 个月,放疗后 PSA 降至最低点平均需 4.6 个月。挽救性放疗前 PSA 中位数 0.540 ng/ml,手术至放疗中位时间 69.7 个月,放疗后 PSA 降至最低点平均需 9.4 个月。1、2 级急性泌尿生殖和胃肠道反应发生率分别为 55%、2% 和 30%、8%;1、2 级晚期泌尿生殖和胃肠道反应发生率分别为 10%、16% 和 9%、3%。直肠  $D_{50}$  与早晚期胃肠道反应发生率明显相关 ( $P=0.012,0.026$ )。**结论** 辅助性放疗比挽救性放疗 PSA 降至最低点时间短,二者早期晚期不良反应小。

**【关键词】** 前列腺肿瘤/术后放射疗法; 放射疗法,图像引导; 放射疗法,辅助性; 放射疗法,挽救性; 前列腺特异抗原; 不良反应

**基金项目:**国家自然科学基金(81372415,81101694)

## Efficacy of adjuvant and salvage image-guided radiotherapy in post-radical prostatectomy patients

Zhong Qiuzi, Li Gaofeng, Xiu Xia, Gao Hong, Xu Yonggang, Wu Qinhong, Li Ming, Zhao Ting

Department of Radiation Oncology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Gaofeng, Email: lgf6243@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical efficacy and toxicity of adjuvant (ART) and salvage radiotherapy (SRT) after prostatectomy for prostate carcinoma, and to investigate the variation and significance of prostate-specific antigen (PSA) level. **Methods** A retrospective study was performed on the clinical data of 58 patients receiving intensity-modulated radiotherapy after prostatectomy from November 2008 to August 2015. In those patients, 21 received ART and 37 SRT. The median dose delivered to the 95% planning target volume (PTV) of the prostate and seminal vesicles tumor bed was 74 Gy, and 95% PTV of the pelvic lymph nodes was 50 Gy. The survival rate was calculated by *Kaplan-Meier* method. Used *Pearson* correlation analysis. **Results** The median follow-up time was 36.2 months. The 3-year biochemical relapse-free survival, tumor-specific survival, and overall survival rates were 81.8%, 100%, and 96%, respectively. In all patients, the median time to PSA nadir after radiotherapy was 3 months with a mean level of PSA nadir of 0.04 ng/ml. In patients treated with ART, the median PSA level before radiotherapy was 0.034 ng/ml; the median time from surgery to radiotherapy was 5.4 months; the mean time to PSA nadir after radiotherapy was 4.6 months. In patients treated with SRT, the median PSA level before radiotherapy was 0.540 ng/ml; the median time from surgery to radiotherapy was 69.7 months; the mean time to PSA nadir after radiotherapy was 9.4 months. The incidence rates of grade 1 and 2 short-term genitourinary (GU) toxicity were 55% and 2%, respectively, while the incidence rates of grade 1 and 2 long-term GU toxicity were 10% and 16%, respectively. The incidence rates of grade 1 and 2 short-term gastrointestinal (GI) toxicity were 30% and 8%, respectively, while the incidence rates of grade 1 and 2 long-term GI toxicity were 9% and 3%, respectively. No patients had grade 3 or 4 toxicity. Rectum  $D_{50}$  was significantly related with acute and late GI side effects ( $P=0.012,0.026$ ). **Conclusions** Both ART and SRT achieve satisfactory treatment outcomes and low short-and long-term toxicity. Compared with ART, SRT has a longer time to PSA nadir.

**【Key words】** Prostate neoplasms/postoperative radiotherapy; Radiotherapy, image-guided;

前列腺癌是男性常见恶性肿瘤,根治性切除术及放疗均是局限期前列腺癌根治治疗手段。前列腺癌根治术后部分患者需要行辅助性放疗或挽救性放疗。PSA 作为前列腺癌最有效的外周血肿瘤标志物,在前列腺癌的诊断、治疗、随访过程中具有参考价值。目前关于根治性切除术后放疗后的 PSA 变化水平的相关研究较少。北京医院放疗科从 2001 年 7 月开展前列腺癌 IMRT 和 IGRT 临床研究,通过回顾性分析 58 例根治性切除术后放疗患者资料,总结前列腺癌根治术后放疗的临床疗效及不良反应;通过监测放疗前、后 PSA 资料分析其变化水平及意义,为临床工作提供指导经验。

### 材料与方 法

1.一般临床资料:2008 年 11 月至 2015 年 8 月,共 58 例局限期前列腺癌根治术后患者行 IMRT,其中 50 例患者采用 IGRT。患者年龄 50~81 岁,平均值 68.48 岁,中位数 68.5 岁。放疗前总 PSA 范围 0~15.26 ng/ml,中位数 0.36 ng/ml。均经病理证实诊断为前列腺癌,根据 T 分期、Gleason 评分、疗前 PSA 进行危险分组,余见表 1。

**表 1** 58 例前列腺癌患者一般临床特点

项目	例数(%)	项目	例数(%)
放疗前总 PSA		T 分期	
<0.2 ng/ml	19(34)	T <sub>1</sub> 期	0
+0.2~2.0 ng/ml	24(41)	T <sub>2</sub> 期	38(65)
>2.0 ng/ml	15(25)	T <sub>3</sub> 期	18(31)
Gleason 评分		T <sub>4</sub> 期	2(4)
2~4	0	N 分期	
5~6	11(19)	N <sub>0</sub> 期	53(91)
7	24(41)	N <sub>1</sub> 期	5(9)
8~10	23(40)	M 分期	
危险分组		M <sub>0</sub> 期	58(100)
局限期低危	6(10)	M <sub>1</sub> 期	0
局限期中危	17(29)		
局限期高危	35(60)		

### 2. 治疗方法

(1)一般情况:58 例患者中 IGRT 50 例、IMRT 8 例,术后辅助性放疗 21 例、术后挽救性放疗 37 例。挽救性放疗患者中 24 例(65%)术后影像学或生化复发,其余 13 例(35%)术后生化复发。9 例(16%)根治术前行内分泌治疗,30 例(52%)术后放疗前接

受内分泌治疗,内分泌治疗在放疗前 0.1~135 个月(中位数 6 个月)开始。放疗期间 31 例(53%)患者同步内分泌治疗,放疗后 26 例(45%)患者继续内分泌治疗。根治术后至辅助性放疗中位时间 5.4 个月,放疗前 PSA 中位数 0.034 ng/ml,手术至挽救性放疗中位时间为 69.7 个月,放疗前 PSA 中位数 0.540 ng/ml。

2.靶区勾画:CTV 主要包括前列腺及精囊瘤床,17 例患者 CTV 除包括前列腺精囊瘤床外,还包括盆腔淋巴引流区。IGRT 的 PTV 为 CTV 基础上外放 4~5 mm;IMRT 的 PTV 为 CTV 基础上直肠方向外放 6 mm,其余方向外放 8 mm。IGRT 患者中 44 例患者前 3 次治疗、每周及后 5 次治疗均行 CBCT 检查,校正摆位误差;6 例患者采用 VMAT 技术,前 3 次治疗、隔日治疗均行 CBCT 检查。

3.放疗方法:采用瓦里安 IX/True beam 直线加速器 10 MV X 线照射。患者定位前排空直肠,饮水 400~500 ml,憋尿 30 min。仰卧体位,真空气垫固定,Philips CT 模拟定位机扫描定位,从第 5 腰椎上缘到肛门缘下 5 cm,扫描层厚 5 mm,将图像传输至 CT 模拟工作站,勾画靶区和 OAR 并传输至瓦里安 Eclipse TPS。为减少因膀胱直肠充盈引起靶区位置变化等误差对剂量分布的影响,12 例(21%)放疗中行 2 次 CT 模拟定位,52 例(90%)放疗中修改 1 次以上治疗计划。前列腺精囊 95%PTV 中位处方剂量为 74 Gy,盆腔 95%PTV 中位处方剂量为 50 Gy,单次照射剂量 1.8~2.0 Gy。放疗时间为 36~97 d,平均治疗时间 52 d,中位时间 51 d。直肠剂量限制为 25%直肠体积≤65 Gy 和 30%膀胱体积≤60 Gy。余见表 2。

**表 2** 58 例前列腺癌患者 95%PTV 及直肠和膀胱平均受照体积剂量(Gy)

部位	平均剂量	中位剂量	最小剂量	最大剂量
前列腺(精囊)	73.6	74.0	64.0	84.0
盆腔	50.7	50.0	46.0	59.0
直肠D <sub>25</sub>	57.7	58.7	33.1	74.4
直肠D <sub>50</sub>	43.1	43.0	29.1	62.1
膀胱D <sub>30</sub>	53.8	57.5	10.3	73.0
膀胱D <sub>50</sub>	39.9	41.7	8.1	65.6

4.观察指标:根治性切除术后 PSA 复发定义根据 2007 年美国泌尿协会发布的前列腺癌治疗指南

定义为经重复检测, PSA > 0.2 ng/ml 且不断上升。根治性切除术后放疗后生化复发定义为经重复监测 PSA 升至 0.2 ng/ml 以上<sup>[1-2]</sup>。OS 时间指从放疗结束至死于任何疾病、最后随诊日期或截止观察日期。肿瘤特异生存指从放疗结束至死亡原因为前列腺癌或放疗并发症、最后随诊日期或截止观察日期。BRFS 时间定义为放疗结束到 PSA 复发、死亡、最后随诊日期或截止观察日期的时间。放疗不良反应根据 RTOG 急性、晚期放射损伤分级标准分级。

5. 统计方法: 采用 SPSS 16.0 软件行 Kaplan-Meier 方法计算生存率, 对临床因素与 PSA 最低点、剂量体积参数与不良反应行 Pearson 法相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 随访情况: 截至 2015 年 8 月 30 日, 随访时间 2.5~101.8 个月, 中位数 36.2 个月。随访率 100%。

2. 生存情况: 58 例患者中 3 例分别因脑梗死、第二原发肺癌、消化道出血死亡, 4 例骨转移(辅助性放疗组 1 例, 挽救性放疗组 3 例), 1 例盆腔淋巴结转移, 余 51 例均无远处转移生存。9 例放疗后生化复发, 其中辅助性放疗组 2 例、挽救性放疗组 7 例。3、5 年 BRFS 率分别为 82%、78%; 5 年 CSS 率 100%; 5、8 年 OS 率分别为 96%、69%。辅助性放疗组 3 年 BRFS 率为 84%, 挽救性放疗组为 81% (P = 0.628)。

3. 根治性切除术后放疗后 PSA 最低点及相关分析: PSA 降至最低点时间为 1~45 个月, 中位数 3 个月, 平均值 7.7 个月。全组放疗后 PSA 最低点范围 0~0.548 ng/ml, 平均值 0.04 ng/ml, 中位数 0.008 ng/ml。辅助性放疗组放疗前 PSA 中位数为 0.034 ng/ml, 手术至放疗中位时间 5.4 个月, 放疗后 PSA 降至最低点平均时间为 4.6 个月。挽救性放疗组放疗前 PSA 中位数 0.540 ng/ml, 手术至放疗中位时间 69.7 个月, 放疗后 PSA 降至最低点平均时间为 9.4 个月。

T 分期与 PSA 最低点无相关性 (P = 0.819), 危险分组与 PSA 最低点有相关性 (P = 0.000), 但与降至 PSA 最低点的时间无相关性 (P = 0.766)。

4. 生化复发及相关治疗: 58 例患者中 9 例 (16%) 放疗后出现生化复发, 其中 2 例为辅助性放疗者, 7 例为挽救性放疗者。生化复发中位时间为 24.3 个月。在生化复发患者中 5 例为放疗后持续内分泌治疗者, 经临床检查其中 3 例骨转移、1 例盆腔淋巴结转移, 均继续内分泌治疗。另 1 例骨转移

患者未出现生化复发, 行局部骨转移灶放疗。

5. 不良反应及相关分析: 57 例 (98%) 患者直肠、膀胱受照体积统计有效, 直肠 D<sub>25</sub>、D<sub>50</sub> 分别为 57.7、43.1 Gy, 膀胱 D<sub>30</sub>、D<sub>50</sub> 分别为 53.8、39.9 Gy。照射盆腔对早期、晚期放疗不良反应发生率差异无统计学意义 (P = 0.125、0.256)。在整个疗程中 PTV 的修改次数、CT 模拟定位次数对早期直肠、膀胱不良反应发生差异无统计学意义 (P > 0.100)。

58 例患者早期泌尿系统不良反应主要症状为尿频和夜尿增多。5 例发生急性 2 级直肠不良反应, 主要表现为腹泻及里急后重感。晚期不良反应中 9 例出现间断肉眼血尿, 行膀胱镜检查可见毛细血管扩张; 2 例出现较多直肠黏液及间断便血, 肠镜均提示直肠黏膜充血及多发浅溃疡, 余详见表 3。

直肠 D<sub>50</sub> 与早、晚期直肠不良反应发生率明显相关 (P = 0.012、0.026), D<sub>25</sub> 则无相关性 (P = 0.385、0.176)。膀胱 D<sub>30</sub>、D<sub>50</sub> 与发生早期、晚期泌尿系统不良反应发生率也无相关性 (P > 0.100)。

表 3 58 例前列腺癌患者根据 RTOG 标准的放疗急性  
和晚期不良反应评价 [例 (%) ]

项目	0 级	1 级	2 级	3 级
早期反应				
泌尿系统	25 (43)	32 (55)	1 (2)	0
直肠反应	36 (62)	17 (29)	5 (9)	0
晚期反应				
泌尿系统	43 (74)	6 (10)	9 (16)	0
直肠反应	51 (88)	5 (9)	2 (4)	0

## 讨 论

近年我国前列腺癌发病率逐年升高, 且病例构成以局限期为主<sup>[3]</sup>。根治性切除术是前列腺癌主要治疗手段之一, 30%~40% 患者会出现 PSA 水平升高至可检出水平 (生化复发)<sup>[4]</sup>。根治术后从 PSA 生化复发至因癌症死亡的中位时间 > 16 年。若 PSA 失败后未做任何治疗, 34% 患者将出现远处转移, 其发生时间约为 8 年, 从转移至死亡约 5 年。根治性切除术后的治疗主要包括放疗、内分泌治疗等。根治性切除术后放疗主要分为辅助性放疗和挽救性放疗, 辅助性放疗指征包括病理 T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub> 期、Gleason ≥ 8 分或切缘阳性; 挽救性放疗指征包括根治性切除术后生化复发或临床复发。

关于辅助性放疗的相关研究很多, 如经典的 EORTC22911 研究<sup>[5]</sup>, 将 1 005 例切缘阳性或 pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub> 期患者随机分为辅助性放疗 (60 Gy 6 周完成, 根治术后 4 个月内开始) 和观察组, 中位随访 10.6 年; 结

果显示辅助性放疗可降低生化复发率( $P < 0.01$ ); 10年BRFS率和RFS率两组分别为60.6%、70.3%和41.1%、64.8%;辅助性放疗将10年局部及区域复发率由16.6%降至7.3%( $P < 0.01$ ),对DM率和OS率则无影响(两组10年DM率和OS率分别为10.1%、76.9%和11.0%、80.7%)。RTOG-9601 III期研究收集771例PSA水平高、前列腺癌根治术后pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub>期或切缘阳性的pT<sub>2</sub>N<sub>0</sub>期患者<sup>[6]</sup>,双盲比较了单纯辅助放疗(64.8 Gy分36次)和放疗联合内分泌治疗(比卡鲁胺150 mg/qd,共24个月)的疗效;中位随访7.1年,两组7年OS率相近(分别为86%和91%),但联合内分泌治疗将7年BRFS率由单纯放疗的40%提升至57%( $P < 0.001$ ),将7年DM率由12.6%降至7.4%( $P < 0.04$ ),两组3—4级晚期不良反应发生率相近<sup>[7]</sup>。Morgan等<sup>[8]</sup>将SWOG8794、EORTC22911、ARO96-02研究的1627例患者数据进行Meta分析,发现辅助性放疗可改善切缘阳性、前列腺包膜或精囊受侵患者的生存率。本研究8年OS率为69%,明显低于RTOG-9601研究,5年BRFS率为78%高于上述研究的7、10年BRFS率,考虑与病例数较少且3例患者因非前列腺癌原因死亡有关。

Showalter等<sup>[9]</sup>对意大利数据库的研究显示,接受根治性切除术患者约60%存在与复发相关的高危特征,术后放疗有利于提高治愈率。临床工作中仍有许多泌尿外科医生对术后放疗时机存在疑问,是术后尽快辅助性放疗还是等待PSA升高再进行挽救性放疗,主要是担心不良反应的发生;而放疗科因担心转移复发风险,更倾向于对高危患者行辅助性放疗。目前有两项前瞻性随机研究(RADICALS和RAVES)正在进行,但仍需要等待很长时间,例如RAVES至少要到2023年才能有结果。最近除意大利数据库的研究显示放疗时机与放疗不良反应无关,还有针对SEER-Medicare数据库的分析也显示辅助性放疗与挽救性放疗相比,胃肠道不良反应较低,同时未增加泌尿生殖系统的不良反应;而且辅助性放疗和挽救性放疗后性功能障碍概率相似,且与只接受根治性切除术的患者相同<sup>[10]</sup>;两项研究均支持术后对有高危因素的患者尽早行辅助性放疗。本研究术后辅助性放疗的中位时间为5.4个月,略长于国际各项研究的时间,对疗效可能有一定影响。

关于挽救性放疗,2007年美国泌尿协会发布的前列腺癌治疗指南定义为前列腺癌根治术后PSA复发标准为经重复检测,PSA>0.2 ng/ml并且不断

上升。但是欧洲泌尿协会则认为应该在PSA<0.5 ng/ml时开始挽救性放疗<sup>[11]</sup>。根据多项回顾性研究结果显示,挽救性放疗开始时机应在术后PSA不断上升且处于较低水平时,但因各种临床原因限制,多数单位及相关研究均不能及时开始。本研究结果显示,挽救性放疗前PSA中位数0.540 ng/ml,接近欧洲泌尿协会指南标准。

根治性切除术后放疗范围应包括前列腺瘤床区,部分患者需要包括盆腔淋巴引流区<sup>[12]</sup>。众所周知,前列腺癌在一定范围内提高放疗剂量可提高LC率。2015年NCCN推荐根治性切除术后放疗64~72 Gy,如果在活检阳性情况下可适当提高剂量。本研究前列腺精囊瘤床95%PTV的平均处方剂量为73.6 Gy,因64%患者(37例)为挽救性放疗,其中23例为临床影像学复发,采用IGRT或IMRT技术,利用多次CBCT缩小照射范围,减少摆位误差,适当增加照射剂量,既保证了疗效又不增加不良反应。

放疗后行挽救性放疗是否须同步内分泌治疗,仍有争议<sup>[11]</sup>。目前回顾性研究显示,挽救性放疗同步内分泌治疗能提高5年BRFS率,对高危患者能提高PFS率<sup>[13]</sup>。故建议根治性切除术后生化复发或临床复发患者予放疗,可根据既往内分泌治疗情况、危险分组,选择性联合应用内分泌治疗。

放疗作为根治性切除术后局部复发的挽救性治疗时,放疗后PSA值不应再次升高。临床治疗有效被定义为PSA降低至0.2~0.3 ng/ml<sup>[14-15]</sup>。Pazona等<sup>[16]</sup>对307例根治性切除术后PSA不断升高者放疗,73%患者PSA达到<0.3 ng/ml。通常残存肿瘤位于放疗靶区内才有效,但Pazona等<sup>[16]</sup>发现即使前列腺部活检阴性者经局部放疗,其中70%患者PSA降至不能测出。Macdonald等<sup>[14]</sup>分析4563例根治性切除术后生化复发接受放疗患者,中位随访时间66个月,放疗后再次出现PSA复发的中位时间为20个月,其中放疗前PSA水平是唯一影响因素。本研究放疗后再次出现生化复发的时间为24.3个月,和Macdonald等<sup>[14]</sup>的研究结果相近。

随着IMRT和IGRT的普遍开展,放疗能更好的保护周围正常组织,减轻放疗引起的早晚期不良反应。本研究不良反应发生率较低,未出现≥3级急性反应,所以患者均能完成放疗。本研究不良反应较低原因有三:①均采用IGRT或IMRT技术,通过多次CBCT降低摆位误差,减轻不良反应<sup>[17-18]</sup>;②统计结果显示靶区的修改次数、CT模拟定位次数对早期不良反应的发生无影响,但理论上放疗中行多次

CT 模拟定位能减少因膀胱充盈引起靶区位置变化或疗中肿瘤缩小等误差对剂量分布影响,减轻放疗不良反应;③选用国内外多数研究机构采用的直肠  $D_{25} \leq 65 \text{ Gy}$  和膀胱  $D_{30} \leq 60 \text{ Gy}$ <sup>[19]</sup>。Kutcher 等<sup>[20]</sup>认为接受 70 Gy 照射的直肠体积  $\leq 30\%$ ,则 RTOG  $\geq 2$  级晚期并发症可控制在 10% 内。Pollack 等<sup>[21]</sup>的结果显示直肠  $D_{25} \leq 70 \text{ Gy}$  时,则 RTOG  $\geq 2$  级晚期并发症可控制在 16% 内。本研究直肠  $D_{25}$ 、膀胱  $D_{30}$  均低于国外标准。

综上所述,根治性切除术后高危患者应行辅助放疗,放疗后 PSA 将至最低点的平均时间为 4.6 个月;挽救性放疗应在术后 PSA 不断上升且处于较低水平时开展;根据既往内分泌治疗情况、危险分组,选择性联合应用内分泌治疗,放疗后 PSA 将至最低点的平均时间为 9.4 个月,再次出现生化复发的时间约为 2 年。采用 IMRT、IGRT 技术不良反应轻,症状经处理后可缓解。

#### 参 考 文 献

[1] Chen CH, Lin TX, Zhou Y, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9 ( 8 ) : e104918. DOI: 10.1371/journal.pone.0104918.

[2] Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT<sub>3,4</sub>N<sub>0</sub> prostate cancer [J]. Urology, 2008, 72 ( 6 ) : 1298-1302. DOI: 10.1016/j.urology.2008.05.057.

[3] Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? [J]. J Urol, 2001, 165 ( 4 ) : 1146-1151. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66452-X.

[4] Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs. observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy [J]. JAMA, 2008, 299 ( 23 ) : 2760-2769. DOI: 10.1001/jama.299.23.2760.

[5] 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) [J]. Lancet, 2012, 380 ( 9858 ) : 2018-2027. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61253-7.

[6] Denham JW, Kumar M, Gleeson PS, et al. Recognizing false biochemical failure calls after radiation with or without neo-adjuvant androgen deprivation for prostate cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 74 ( 2 ) : 404-411. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.047.

[7] Denham JW, Steigler A, Kumar M, et al. Measuring time to biochemical failure in the TROG 96.01 trial: when should the clock start ticking? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75 ( 4 ) : 1008-1012. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.085.

[8] Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T<sub>3</sub> or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J].

Radiother Oncol, 2008, 88 ( 1 ) : 1-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.04.013.

[9] Showalter TN, Hegarty SE, Rabinowitz C, et al. Assessing adverse events of postprostatectomy radiation therapy for prostate cancer: evaluation of outcomes in the Regione Emilia-Romagna, Italy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91 ( 4 ) : 752-759. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.038.

[10] Hegarty SE, Hyslop T, Dicker AP, et al. Radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: evaluation of complications and influence of radiation timing on outcomes in a large, population-based cohort [J]. PLoS One, 2015, 10 ( 2 ) : e0118430. DOI: 10.1371/journal.pone.0118430.

[11] Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline [J]. J Urol, 2013, 190 ( 2 ) : 441-449. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.032.

[12] Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76 ( 2 ) : 361-368. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.006.

[13] Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82 ( 3 ) : 1227-1232. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.030.

[14] Macdonald OK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Predicting PSA failure following salvage radiotherapy for a rising PSA post-prostatectomy: from the CaPSURETM database [J]. Urol Oncol, 2008, 26 ( 3 ) : 271-275. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.04.006.

[15] Ost P, De Troyer B, Fonteyne V, et al. A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80 ( 5 ) : 1316-1322. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.039.

[16] Pazona JF, Han M, Hawkins SA, et al. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates [J]. J Urol, 2005, 174 ( 4 ) : 1282-1286. DOI: 10.1097/01.ju.0000173911.82467.f9.

[17] Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84 ( 1 ) : 125-129. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.047.

[18] Zhong QZ, Gao H, Li GF, et al. Significance of image guidance to clinical outcomes for localized prostate cancer [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014 : 860639. DOI: 10.1155/2014/860639.

[19] 徐勇刚, 李高峰, 吴钦宏, 等. 前列腺癌放疗方法的剂量学研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16 ( 2 ) : 125-128.

Xu YG, Li GF, Wu QH, et al. Dosimetry study of radiotherapy for prostate cancer [J]. Chin J Radiat Oncol, 2007, 16 ( 2 ) : 125-128.

[20] Kutcher GJ, Leibel SA, Ling CC, et al. New wine in an old bottle? Dose escalation under dose-volume constraints: a model of conformal therapy of the prostate [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 35 ( 2 ) : 415-416. DOI: 10.1016/0360-3016(96)00139-3.

[21] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53 ( 5 ) : 1097-1105. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02829-8.