

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA BIOQUÍMICA NO CÂNCER INICIAL DE PRÓSTATA: EXPERIÊNCIA UNINSTITUCIONAL COMPARANDO TELETERAPIA EXCLUSIVA OU ASSOCIADA À BRAQUITERAPIA DE ALTA TAXA DE DOSE*

Douglas Guedes de Castro¹, Antônio Cássio Assis Pellizzon², Michael Jenwei Chen¹, Inês Nobuko Nishimoto³, Maria Aparecida Conte Maia², Paulo Eduardo Ribeiro dos Santos Novaes⁴, Ricardo César Fogaroli⁵, Robson Ferrigno⁶, João Victor Salvajoli⁷

Resumo **OBJETIVO:** Análise comparativa da resposta bioquímica em pacientes submetidos à teleterapia exclusiva ou associada à braquiterapia de alta taxa de dose para tumores localizados da próstata. **MATERIAIS E MÉTODOS:** De novembro de 1997 a janeiro de 2000, 74 pacientes foram submetidos à teleterapia com 45 Gy e reforço com braquiterapia de alta taxa de dose com irídio-192 e dose de 16 Gy em quatro inserções (BT). Estes foram comparados a 29 pacientes submetidos à teleterapia com 45 Gy e reforço com arcoterapia e dose mediana de 24 Gy (RT) entre outubro de 1996 e fevereiro de 2000. Nos dois grupos houve associação ocasional de hormonioterapia neoadjuvante. Sobrevida atuarial livre de doença em três anos (SB3) e fatores prognósticos pré-tratamento da resposta bioquímica, como o antígeno prostático-específico inicial (PSAi), escore de Gleason da biópsia de próstata (EG) e estágio clínico (EC), foram analisados. **RESULTADOS:** O seguimento mediano foi de 25 meses para o grupo RT e 37 meses para o BT. Na análise atuarial, a SB3 foi de 51% e 73% ($p = 0,032$) para RT e BT, respectivamente. Na análise estratificada pelo PSAi, a SB3 para RT e BT foi de 85,7% e 79,1% ($p = 0,76$) para PSAi ≤ 10 ng/mL e de 38% e 68% ($p = 0,023$) para PSAi > 10 ng/mL, respectivamente. Quando estratificado pelo EG, a SB3 para RT e BT foi de 37% e 80% ($p = 0,001$) para EG ≤ 6 e 78% e 55% para EG > 6 ($p = 0,58$); estratificando-se pelo EC, a SB3 para RT e BT foi de 36% e 74% ($p = 0,018$) para EC $\leq T2a$ e 73% e 69% para EC $> T2a$ ($p = 0,692$), respectivamente. O risco relativo bruto de recidiva bioquímica foi de 2,3 (95% IC: 1,0–5,1) para os pacientes tratados com RT, em relação à BT; quando ajustado pelo PSAi e EG, o risco relativo de recidiva bioquímica foi de 2,4 (95% IC: 1,0–5,7). **CONCLUSÃO:** A modalidade de tratamento foi fator prognóstico independente de recidiva bioquímica, com maior controle bioquímico associado à BT. Nossos resultados preliminares sugerem que o maior benefício com BT foi obtido nos pacientes com PSAi > 10 ng/mL, EC $\leq T2a$ e EG ≤ 6 . **Unitermos:** Câncer de próstata; Radioterapia; Braquiterapia de alta taxa de dose.

Abstract *Evaluation of biochemical response on early prostate cancer: comparison between treatment with external beam radiation alone and in combination with high-dose rate conformal brachytherapy boost.*

OBJECTIVE: To compare the biochemical response in patients with locally advanced prostate cancer treated with external beam radiation therapy alone or in combination with conformal brachytherapy boost. **MATERIALS AND METHODS:** From November 1997 to January 2000, 74 patients received 45 Gy of pelvic external irradiation and four were treated with high dose rate iridium-192 conformal boost implants of 4 Gy each (BT). These were compared with 29 other patients treated with 45 Gy of pelvic external irradiation followed by a 24 Gy of bilateral ARC boost (RT) from October 1996 to February 2000. Some patients received neoadjuvant androgen deprivation therapy. Three-year actuarial biochemical control rates (BC3) and pretreatment biochemical response predictors such as prostate-specific antigen pretreatment (PSAi), Gleason score (GS) and clinical stage (CS), were evaluated. **RESULTS:** Median follow-up was of 25 months for the RT group and 37 months for the BT group. BC3 was 51% versus 73% ($p = 0.032$) for RT and BT, respectively. Comparisons of biochemical control by treatment group stratified by PSAi showed that BC3

* Trabalho realizado no Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A.C. Camargo, São Paulo, SP

1. Médicos Residentes do Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A.C. Camargo.

2. Médicos Radioterapeutas do Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A.C. Camargo, Mestres em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

3. Centro de Estudos do Hospital do Câncer A.C. Camargo, Mestre em Ciências em Oncologia pelo Hospital do Câncer A.C. Camargo.

4. Médico Radioterapeuta do Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A.C. Camargo, Doutor em Medicina pela FMUSP, Professor Titular da Disciplina de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade Metodista de Santos (Unimes).

5. Médico Radioterapeuta do Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A.C. Camargo, Mestre em Oncologia pelo Hospital do Câncer A.C. Camargo.

6. Médico Radioterapeuta do Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A.C. Camargo, Doutor em Medicina pela FMUSP.

7. Diretor do Departamento de Radioterapia do Hospital do Câncer A.C. Camargo, Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), Professor Assistente da Faculdade de Medicina de Marília.

Endereço para correspondência: Dr. Douglas Guedes de Castro, Rua Borges Lagoa, 710, ap. 51, Vila Clementino, São Paulo, SP, 04038-001. E-mail: dougpepm@uol.com.br

Recebido para publicação em 11/8/2003. Aceito, após revisão, em 26/2/2004.

for RT versus BT was 85.7% versus 79.1% ($p = 0.76$) for PSAi ≤ 10 ng/mL and 38% versus 68% ($p = 0.023$) for PSAi > 10 ng/mL, respectively. For patients with GS ≤ 6 , BC3 was 37% versus 80% ($p = 0.001$) for RT versus BT and, for patients with GS > 6 , BC3 was 78% versus 55% ($p = 0.58$) for RT versus BT, respectively. For patients with CS \leq T2a, BC3 was 36% versus 74% ($p = 0.018$) for RT versus BT and, for patients with CS $>$ T2a, BC3 was 73% versus 69% ($p = 0.692$) for RT versus BT, respectively. The relative risk of biochemical relapse was 2.3 (95% IC: 1.0–5.1) for patients in RT group compared to the BT group. When adjusted for PSAi and GS, the relative risk of biochemical relapse was 2.4 (95% IC: 1.0–5.7). **CONCLUSION:** The treatment modality was an independent prognostic factor for biochemical relapse, with a significant improvement in the biochemical control with BT. These early results suggest that this treatment was most beneficial in patients with PSAi > 10 ng/mL, CS \leq T2a and GS ≤ 6 .

Key words: Prostate cancer; Radiotherapy; High dose rate brachytherapy.

INTRODUÇÃO

Em radioterapia, o controle local está diretamente relacionado à dose administrada^(1,2). Esta, por sua vez, muitas vezes é limitada pela proximidade de estruturas críticas. Especificamente no câncer de próstata, há a limitação imposta pela tolerância de dose do reto e bexiga.

O planejamento tridimensional e o tratamento conformado proporcionam aumento da precisão do tratamento, com maior dose restrita ao volume-alvo e relativa proteção das estruturas adjacentes. Assim, espera-se que o aumento da dose esteja diretamente ligado a um maior controle bioquímico. De fato, alguns protocolos de escalonamento de dose com teleterapia conformada têm mostrado aumento do controle bioquímico e mesmo da sobrevida livre de metástases a distância^(3,4).

Entretanto, no Brasil, poucas instituições dispõem de teleterapia conformada. Nesse contexto, outra estratégia para se obter o escalonamento de dose conformado com baixa toxicidade é a associação de teleterapia convencional (RT) a um reforço de dose com braquiterapia de alta taxa de dose (BT), haja vista que há grande disponibilidade de equipamentos de BT em território nacional, devido à alta incidência de câncer de colo uterino⁽⁵⁾.

Embora o reforço de dose com BT esteja associado a hipotéticas vantagens em relação à RT exclusiva, somente um estudo demonstrou o aumento do controle bioquímico quando utilizada BT em comparação à RT⁽⁶⁾. Portanto, realizamos análise retrospectiva da resposta bioquímica e seus fatores prognósticos pré-tratamento, como o antígeno prostático-específico inicial (PSAi), escore de Gleason⁽⁷⁾ (EG) da bióp-

sia de próstata e estágio clínico (EC), em pacientes submetidos à RT ou à BT para tumores localizados da próstata.

MATERIAIS E MÉTODOS

No período de novembro de 1997 a janeiro de 2000, 74 pacientes com câncer de próstata inicial foram submetidos à BT e, no período de outubro de 1996 a fevereiro de 2000, 29 pacientes com câncer de próstata inicial foram submetidos à RT, com ou sem hormonioterapia neoadjuvante associada, em nossa instituição.

Todos os 103 pacientes elegíveis para radioterapia de próstata nesse período apresentaram EC inicial (T1 a T3a – American Joint Committee on Cancer, 1997)⁽⁸⁾, dosagem sérica do PSA (PSAi) e biópsia comprobatória de câncer de próstata com EG. Além disso, foram solicitados radiografias de tórax e exames de laboratório (hemograma e bioquímico) a todos os pacientes e cintilografia óssea àqueles que apresentavam PSAi > 10 ng/mL. Foram elegíveis para BT aqueles pacientes com condições clínicas para anestesia, volume prostático < 60 cc, sem história de ressecção transuretral prévia e que não recusaram o procedimento.

Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos à teleterapia convencional com megavoltagem (fótons de 6 MeV) e dose de 45 Gy em 25 frações de 180 cGy em quatro campos pélvicos restritos à próstata e vesículas seminais. O grupo RT recebeu reforço de dose com arcoterapia (terapia rotatória) em duplo arco de 120 graus bilaterais e dose mediana de 24 Gy (20–24 Gy) em frações de 200 cGy. O grupo BT recebeu reforço de dose com 16 Gy em quatro inserções de 400 cGy, duas vezes ao

dia e com intervalo de seis horas entre as inserções. O implante de próstata foi realizado 10 a 15 dias após o término da teleterapia com uso de raquianestesia e o paciente em posição de litotomia. Com o auxílio de ultra-sonografia transretal, foram visualizados a base, o ápice e a uretra prostática. Após a inserção, realizou-se tomografia computadorizada da pelve, a fim de se verificar o posicionamento das agulhas e auxiliar na definição do volume prostático e planejamento. Radiografias ortogonais foram utilizadas para o planejamento e cálculo dosimétrico, que foram gerados pelo sistema de planejamento Nucletron. O tratamento foi realizado pelo sistema remoto de pós-carregamento via micro-Selectron-HDR com fonte de ¹⁹²Ir. Em ambas as modalidades de tratamento a dose biológica efetiva foi igual a 133,5 Gy₂.

O seguimento foi realizado com medidas seriadas do PSA a cada três meses até março de 2002. Recidiva bioquímica foi definida como três aumentos consecutivos do PSA após o tratamento e a data da recaída foi definida na metade do período entre o nadir do PSA e o primeiro dos três aumentos consecutivos⁽⁹⁾. Sobrevida atuarial livre de doença em três anos (SB3) e fatores prognósticos pré-tratamento da resposta bioquímica (PSAi, EG e EC) foram analisados através da técnica de Kaplan-Meier⁽¹⁰⁾, teste de log-rank⁽¹¹⁾ e análise multivariada pelo modelo de regressão de Cox⁽¹²⁾, com 95% de significância.

RESULTADOS

O seguimento mediano foi de 25 meses para o grupo RT (4–52 meses) e 37 meses (3–49 meses) para o BT. A idade mediana foi de 69 (56–84 anos) e 68 anos (53–83

anos) para RT e BT, respectivamente. Os grupos mostraram-se homogêneos com relação aos fatores prognósticos e hormonioterapia neoadjuvante (Tabela 1).

Houve recidiva bioquímica em 34,5% dos pacientes (dez casos) submetidos à RT e em 25,7% (19 casos) daqueles submetidos à BT (p = 0,371). Na análise atuarial, a SB3 foi de 51% e 73% (p = 0,032) para RT e BT, respectivamente (Figura 1). Na análise estratificada pelo PSAi, a SB3 para RT e BT foi de 85,7% e 79,1% (p = 0,76) para PSAi ≤ 10 ng/mL e de 38% e 68% (p = 0,023) para PSAi > 10 ng/mL, respectivamente. Quando estratificado pelo EG, a SB3 para RT e BT foi de 37% e 80% (p = 0,001) para EG ≤ 6 e 78% e 55% para EG > 6 (p = 0,58); estratificando-se pelo EC, a SB3 para RT e BT foi de 36% e 74% (p = 0,018) para EC ≤ T2a e 73% e 69% para EC > T2a (p = 0,692), respectivamente (Tabela 2).

O risco relativo bruto de recidiva bioquímica foi de 2,3 (95% IC: 1,0–5,1) para os pacientes tratados com RT, em relação aos que receberam BT, e o risco relativo de recidiva bioquímica foi de 2,4 (95% IC: 1,0–5,7) quando ajustado pelo PSAi e EG (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Diversos estudos suportam que as combinações do EC, EG e PSAi podem ser utilizadas como fatores prognósticos da frequência de neoplasia confinada à próstata e da falha bioquímica em pacientes submetidos ao tratamento local definitivo para o câncer localizado de próstata⁽¹³⁻¹⁵⁾. No entanto, pouco se tem demonstrado a respeito da utilização da modalidade de tratamento como fator prognóstico, ainda menos quando nos restringimos à modalidade de radioterapia.

Stromberg *et al.*⁽⁶⁾ foram os primeiros a sugerir, em um estudo retrospectivo unistitucional, a superioridade do controle bioquímico em pacientes com câncer de próstata localmente avançado tratados com RT e reforço de dose com BT, em comparação àqueles submetidos à teleterapia exclusiva com reforço de dose em arcoterapia. O tratamento com BT e o PSAi mostraram-se como fatores prognósticos isolados da resposta bioquímica, sendo que os pacientes

Tabela 1 Fatores prognósticos e hormonioterapia por grupos de tratamento.

	Grupo RT	Grupo BT	Total	p
PSAi (ng/mL)	≤ 10	37 (50%)	46	p = 0,082
	> 10	37 (50%)	57	
	Total	74	103	
Estádio clínico	T1c	24 (32%)	33	p = 0,256
	T2a	38 (51%)	48	
	T2b	5 (7%)	10	
	T3a	7 (10%)	11	
	Desconhecido	0	1	
	Total	74	103	
Gleason	≤ 6	54 (73%)	75	p = 0,625
	> 6	20 (27%)	26	
	Desconhecido	0	0	
	Total	74	103	
Hormonioterapia	Sim	47 (64%)	69	p = 0,231
	Não	27 (36%)	34	
	Total	74	103	

Tabela 2 Sobrevida livre de recidiva bioquímica em três anos nos grupos de tratamento, estratificada pelos fatores prognósticos.

Variáveis	Categorias	Sobrevida livre de recidiva bioquímica em três anos		p
		Grupo RT	Grupo BT	
Tratamento		51%	73%	0,032
PSAi (ng/mL)	≤ 10	85%	79%	0,760
	> 10	38%	68%	0,023
Estádio clínico	≤ T2a	36%	74%	0,018
	> T2a	73%	69%	0,692
Gleason	≤ 6	37%	80%	0,001
	> 6	78%	55%	0,586

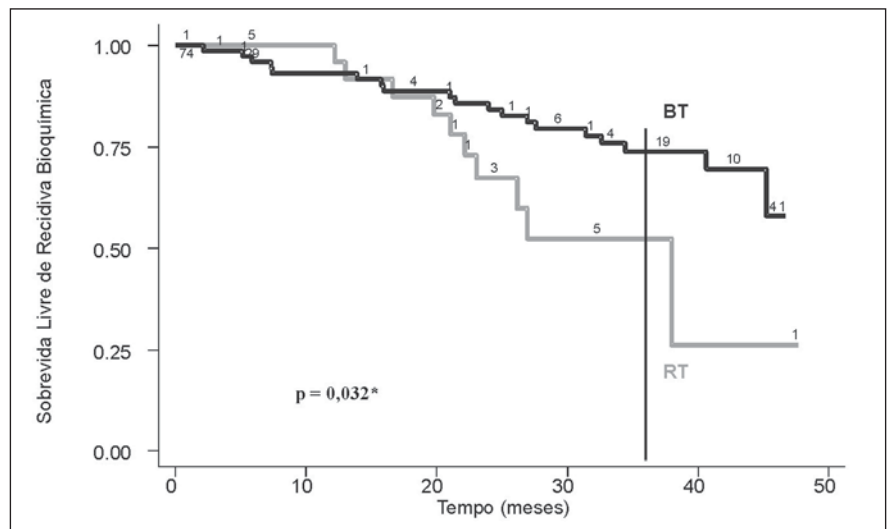


Figura 1. Sobrevida livre de recidiva bioquímica por modalidade de tratamento (*teste de log-rank).

Tabela 3 Risco relativo (RR) de recidiva bioquímica estimado pelo modelo de regressão de Cox.

Variável	Categoria	RR bruto	95% IC*	RR ajustado [†]	95% IC
Tratamento	BT	1,0	Referência	1,0	Referência
	RT	2,3	(1,0–5,1)	2,4	(1,0–5,7)

*Intervalo de confiança de 95%; [†]RR ajustado para PSAi e EG.

com PSAi > 10 ng/mL foram os que mais se beneficiaram do reforço de dose conformado com BT.

No presente estudo observamos a mesma tendência. Mediante análise multivariada, verificou-se que a modalidade de tratamento com BT, independentemente, mostrou-se como fator preditivo da resposta bioquímica, com um risco relativo bruto de recidiva bioquímica de 2,3 (95% IC: 1,0–5,1) para o grupo RT. Esta análise sugere a superioridade da modalidade com BT, mesmo quando ajustada para os potenciais fatores de confusão, como o PSAi e EG, pois o risco relativo de recidiva bioquímica ajustado para esses fatores para o grupo RT foi de 2,4 (95% IC: 1,0–5,7). Na análise estratificada, pacientes com PSAi > 10 ng/mL, EC ≤ T2a e EG ≤ 6 foram os mais beneficiados pelo reforço de dose conformado com BT.

Quando se comparam duas diferentes modalidades de tratamento, a aparente vantagem do tratamento inovador pode estar relacionada ao fato de que o outro braço de tratamento obteve resultado mais pobre do que o esperado. Não é o que se observa neste estudo, quando comparamos com os resultados apresentados por Stromberg *et al.*⁽⁶⁾, que relataram SB3 de 52% para o grupo RT, similar à SB3 de 51% observada em nossa série. Ao estratificarmos o controle bioquímico do grupo RT pelo PSAi, a SB3 apresentada nesta série também é similar a outras grandes séries que relataram resultados estratificados pelo PSAi^(16,17). Por outro lado, ao estratificarmos pelos outros fatores prognósticos pré-tratamento, observamos que aqueles pacientes do grupo RT com EG ≤ 6 e EC ≤ T2a apresentaram resposta bioquímica aquém da demonstrada por outras séries. Tal fato pode ser explicado pelo pequeno número da nossa amostra no grupo RT.

Com relação ao grupo BT, nossos dados também são próximos aos apresentados por Stromberg *et al.*⁽⁶⁾, que relataram SB3 de 85% em pacientes submetidos ao

reforço de dose conformado com BT. Em nossa série, observamos SB3 de 73% no grupo BT. No estudo de Stromberg *et al.* a estratificação pelo PSAi evidenciou SB3 para o grupo BT em relação ao RT de 83% e 72% para PSAi entre 4 e 10 ng/mL, 85% e 47% para PSAi entre 10 e 20 ng/mL e 89% e 29% para PSAi maior que 20 ng/mL, respectivamente.

Considerando-se que a dose biológica efetiva em ambos os grupos foi praticamente a mesma, o maior controle bioquímico observado no grupo BT pode ser explicado pela possibilidade de se evitar a perda geográfica do tumor. A visualização em tempo real no momento do implante permite uma melhor definição do volume-alvo e maior acurácia na inserção das agulhas, a despeito da mobilidade inerente da próstata. Além disso, após o implante, há a possibilidade de se fazer um planejamento otimizado e que permita a verificação das curvas de isodose em relação à próstata, bem como a estimativa de dose na uretra e no reto.

A associação de hormonioterapia neoadjuvante em alguns pacientes é um potencial fator de limitação em nosso estudo, pois está relacionada ao aumento do controle local e da sobrevida livre de recidiva bioquímica em pacientes submetidos à teleterapia⁽¹⁸⁾. Porém, dois estudos falham em demonstrar benefício da hormonioterapia quando associada à radioterapia restrita à próstata, seja na forma de teleterapia⁽¹⁹⁾ ou braquiterapia⁽²⁰⁾ e, além disso, observamos que 75% dos pacientes do grupo RT e 64% do grupo BT receberam hormonioterapia neoadjuvante. Ou seja, ainda que a adição de hormonioterapia tenha sido mais prevalente no grupo RT, tal fato não proporcionou maior controle bioquímico nesse grupo.

Embora a modalidade de tratamento com BT tenha sido um fator preditivo independente do controle bioquímico neste estudo, os fatores prognósticos pré-tratamento, como o PSAi, o EG e o EC, não o

foram. Porém, observamos diferença da resposta bioquímica entre as modalidades de tratamento para os pacientes com PSAi > 10 ng/mL, EG ≤ 6 ou EC ≤ T2a. Alguns estudos com radioterapia externa corroboram esses dados e demonstram o benefício do escalonamento de dose àqueles pacientes com PSAi ≥ 10 ng/mL. Hanks *et al.*⁽²¹⁾ relataram que o escalonamento de dose de 71 a 73 Gy foi benéfico para pacientes com PSA pré-tratamento ≥ 10 ng/mL. Mais recentemente, Pollack *et al.*⁽⁴⁾ demonstraram sobrevida livre de recidiva bioquímica em seis anos de 64% e 78% para doses de 70 Gy e 78 Gy, respectivamente (p = 0,03), sendo que o escalonamento de dose beneficiou preferencialmente os pacientes com PSAi > 10 ng/mL, os quais apresentaram 43% e 62%, respectivamente. Portanto, pacientes com valores reduzidos de PSAi (< 10 ng/mL) possuem melhor prognóstico e obtêm o controle bioquímico com doses menores, verificando-se que não há benefício no controle bioquímico com qualquer modalidade de radioterapia com doses maiores. Em pacientes com PSAi elevado (≥ 10 ng/mL), aparentemente, há uma relação dose-resposta efetiva com o escalonamento de dose.

Da mesma forma que se tem demonstrado o valor de PSAi abaixo do qual o escalonamento de dose não é efetivo, são necessários estudos adicionais para se verificar o valor de PSAi acima do qual o benefício obtido com o escalonamento inexistente. Eventualmente, a associação de hormonioterapia ao escalonamento de dose beneficiaria esse subgrupo de pacientes.

Portanto, ao compararmos a RT à BT, podemos concluir que a modalidade de tratamento foi fator prognóstico independente de recidiva bioquímica, com maior controle bioquímico associado ao reforço de dose com BT. Nossos resultados preliminares sugerem que o maior benefício com BT foi obtido naqueles pacientes com PSAi > 10 ng/mL, EC ≤ T2a e EG ≤ 6. O seguimento mais prolongado e estudos prospectivos adicionais são necessários para consubstanciar os resultados observados nesta série.

REFERÊNCIAS

1. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1299–305.

2. Hanriot RM, Salvajoli JV. Tumores de próstata. *In*: Salvajoli JV, ed. Radioterapia em oncologia. 1ª ed. São Paulo, SP: Medsi, 1999:643–89.
3. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, *et al.* High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876–81.
4. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097–105.
5. Pellizzon AC, Nadalin W, Salvajoli JV, *et al.* Results of high dose rate afterloading brachytherapy boost to conventional external beam radiation therapy for initial and locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003;66:167–72.
6. Stromberg JS, Martinez AA, Horwitz EM, *et al.* Conformal high dose rate iridium-192 boost brachytherapy in locally advanced prostate cancer: superior prostate-specific antigen response compared with external beam treatment. *Cancer J Sci Am* 1997;3:346–52.
7. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma. *In*: Tannenbaum M, ed. Urologic pathology: the prostate. Philadelphia: Lea & Febiger, 1977:171–97.
8. Sobin LH, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997:170–3.
9. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035–41.
10. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
11. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719–48.
12. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972;34:187–220.
13. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–71.
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
15. D'Amico AV, Keshaviah A, Manola J, *et al.* Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting prostate cancer-specific and overall survival after radiotherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:581–7.
16. Lee WR, Hanks GE, Schulteiss TE, Corn BW, Hunt MA. Localized prostate cancer treated by external-beam radiotherapy alone: serum prostate-specific antigen-driven outcome analysis. *J Clin Oncol* 1995;13:464–9.
17. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and post treatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:307–16.
18. Pilepich MV, Winter K, John MJ, *et al.* Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243–52.
19. Roach M III, DeSilvio M, Lawton C, *et al.* Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904–11.
20. Potters L, Torre T, Ashley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1187–92.
21. Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, *et al.* Conformal technique dose escalation for prostate cancer: biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen ≥ 10 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:861–8.