

CAPÍTULO 7.

Tratamiento del Cáncer de Próstata localmente avanzado

Dr. José Manuel Rojas, Dr. Alberto Pieretti, Dr. Mario Marín, Dr. Giuseppe Figurelli

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento del Cáncer de próstata existen muchas dudas clínicas respecto a la mejor manera de abordar este tema; particularmente, en situaciones clínicas donde la evidencia científica es escasa o contradictoria.

El tratamiento del Carcinoma de próstata depende de muchos factores como el estadio, la estratificación de riesgos, basándose en características del tumor, la condición clínica del paciente, su sobrevida estimada y las expectativas del propio paciente.

El Carcinoma de próstata localmente avanzado comprende a los tumores con extensión extracapsular uni o bilateral (**T3a**), con invasión a vesículas seminales (**T3b**) o los tumores que se han fijado o invadido a otras estructuras anatómicas adyacentes como el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared pélvica (**T4**). Incluye también los tumores con cualquier grado de invasión local o no, con evidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales (**N1**). En resumen, corresponde al TNM: **T3 – T4 N0 M0 y T1 – T4 N1 M0.** ^(1, 2, 3)

Actualmente, este grupo de pacientes es considerado generalmente en conjunto con subclasificaciones de riesgo más o menos congruentes entre las distintas sociedades y asociaciones urológicas, incluyendo en el estudio y descripción de este grupo a pacientes con riesgo alto, riesgo muy alto y localmente avanzado como una misma categoría, haciendo entonces recomendaciones que los abarcan en un todo.

De acuerdo a los grupos de riesgo para recurrencia de la EAU 2017, el grupo de Alto Riesgo comprende a los pacientes con PSA > 20 ng/ml o Gleason > 7 (ISUP grado 4/5) o tumores T2c, y pacientes con cualquier nivel de PSA o Gleason (cualquier grado ISUP) con tumores T3 a T4 o Metástasis ganglionar regional N1, estos últimos correspondientes al TNM "Localmente Avanzado" y de Muy Alto Riesgo según la EAU 2019. ^(1, 2, 3)

El reto consiste en identificar adecuadamente a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión y de desarrollar metástasis y muerte, para extraer de ellos a quienes pueden recibir un tratamiento único radical y quienes requieren un tratamiento multimodal. Esto es especialmente crucial en el carcinoma prostático localmente avanzado debido a las limitaciones frecuentes para valorar adecuadamente la afectación extracapsular. Para ello contamos con herramientas que nos ayudan a caracterizar ese riesgo, como estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Tomografía Computarizada (TAC), Tomografías por Emisión de positrones (CT-PET), información de las biopsias, asociación de factores de pronósticos, criterios del antígeno prostático (PSA) como su valor total y la velocidad de duplicación, y herramientas de más reciente introducción como el PET-PSMA.

La RMN es un excelente predictor de extensión extracapsular preoperatoria con una eficacia de 77-80%, y de la invasión a vesículas seminales (Guías EAU-NCCN-ESUR).^(2,3,4,5) El CT-PET tiene utilidad en pacientes con estudios convencionales negativos, pero con una alta sospecha de afectación, con una sensibilidad de 62% y especificidad de 92% para detectar Mt ganglionar.⁽⁶⁾ Para ampliar las posibilidades de precisión diagnóstica se recomienda hacer muestras de vesículas seminales especialmente en los pacientes en los cuales este hallazgo positivo pudiera inferir un cambio de tratamiento; también en pacientes > a T2a, PSA > 10 ng/ml y pacientes con Biopsia positiva en la base prostática.^(2,7)

La gammagrafía ósea y la TAC siguen teniendo utilidad y aceptación general como herramientas de detección de enfermedad extracapsular y N1 para todos los pacientes de alto riesgo y en cualquier tumor T3 o T4, pero también en los pacientes hasta T2 con un nomograma que prediga en más del 10% la probabilidad de Mt ganglionar. Al utilizar PSMA-PET o Resonancia Magnética de cuerpo entero para aumentar la sensibilidad, se debe tener en cuenta la falta de datos y la aún insuficiente evidencia sobre el manejo de este grupo de pacientes únicamente con este tipo de imágenes; aun así, es probable que su uso para estadificar pueda mejorar los resultados clínicos y optimizar el tratamiento sistémico local o adyuvante. Se requiere definir qué nivel de riesgo para Mt es suficiente para realizar la estadificación por PET-PSMA que supere el riesgo de falsos positivos con el potencial manejo perjudicial de un tratamiento excesivo.

(8,9)

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO.

Las opciones terapéuticas para el manejo del carcinoma de próstata de alto riesgo y localmente avanzado incluyen procedimientos quirúrgicos, radioterapia y tratamiento hormonal (terapia de deprivación androgénica) que, en la mayoría de los casos, especialmente los tumores localmente avanzados T3- T4 N0 o N1, consiste en una combinación de los anteriores a modo de “tratamiento multimodal”.

CIRUGIA RADICAL.

La Prostatectomía radical es una opción para pacientes con diagnóstico inicial pretratamiento con enfermedad T3-T4 N0, “siempre como parte de una terapia multimodal”, la cual ha reportado en series retrospectivas más de 60% de sobrevida de cáncer específica a los 15 años y más del 75% de sobrevida global a los 10 años.^(4,10,11,12,13,14,15) Es una opción razonable en un paciente con volumen tumoral bajo, sin fijación tumoral a la pared pélvica ni a estructuras adyacentes (T3) siendo los candidatos un grupo selecto de pacientes de alto riesgo.^(11,16)

En caso de sospecha de positividad en ganglios linfáticos durante la cirugía en un paciente inicialmente catalogado como N0, se recomienda no suspender el curso de la prostatectomía (EAU *Guidelines* 2023).^(10,11) En comparación con la radioterapia los datos que sustentan su recomendación son más limitados y basados especialmente en series retrospectivas.^(17,18,19,20) Tiene como ventaja respecto a la radioterapia la obtención de un espécimen completo para el análisis patológico.⁽¹⁸⁾ La tasa de radioterapia de rescate post prostatectomía radical se sitúa en 76% Vs 43% de tasa de tratamiento de rescate para pacientes tratados inicialmente con RT.

El abordaje “multimodal” incluye, prostatectomía radical + Hormonoterapia adyuvante/rescate y/o radioterapia.⁽¹⁵⁾ En pacientes sin ganglios positivos tras la cirugía (N0) se recomienda radioterapia adyuvante pero no se recomienda hormonoterapia.

En el paciente N1 posterior a Prostatectomía radical si está indicado el tratamiento combinado radiante o con hormonoterapia. En este paciente el tratamiento hormonal debe ser prolongado durante 2 años.⁽²¹⁾ Una excepción podría ser el paciente N1 post cirugía + linfadenectomía, con hallazgo de

ganglios positivos en número ≤ 2 y un PSA $< 0,1$ ng/ml, a quien se puede ofrecer manejo expectante (observación).

LINFADENECTOMIA.

Debido al riesgo estimado de ganglios positivos mayor a 5% se recomienda realizar una linfadenectomía extendida de ganglios pélvicos como procedimiento estándar para este estadio con fuerte recomendación por la EAU, siendo la modalidad más utilizada actualmente. ^(11,15,21)

Con este procedimiento se puede obtener información más precisa para la selección del paciente con indicación de terapia adyuvante. ^(22,23) Algunos estudios le otorgan un potencial curativo en presencia de ganglios con metástasis microscópicas, y varios estudios han reportado una asociación entre el número de ganglios obtenidos y el pronóstico oncológico. ^(24,25,26)

La disección ganglionar incluye a los ganglios obturatrices, iliacos externos e internos. Incluye el tejido fibroaereolar que rodea y se extiende medial a la arteria iliaca externa, arteria iliaca interna y bifurcación de la vena iliaca externa e interna (límite superior), el origen de la vena circunfleja superficial (límite inferior), y la pared lateral de la pelvis en la fosa obturatriz (límite medial). Puede incluir ganglios mediales a la arteria iliaca común hasta el cruce de los uréteres. Dentro de estos límites se encuentra el 75% del drenaje linfático de la próstata comparado con un 38% en la disección tradicional. ⁽²⁷⁾

RADIOTERAPIA.

Para los pacientes con Cáncer de próstata de alto riesgo, internacionalmente se recomienda el tratamiento con RT en la próstata en combinación con hormonoterapia (terapia de deprivación androgénica) a largo plazo, tanto como 2 a 3 años, o una combinación de Cirugía radical más linfadenectomía extendida y radioterapia, como señalado anteriormente, siempre bajo el mismo concepto terapéutico de terapia multimodal. ^(28,29)

Las directrices más recientes de la AEU recomiendan además ofrecer 2 años de Abiraterona más hormonoterapia después de la RT definitiva inicial para pacientes de alto riesgo M0, incluidos aquellos con enfermedad N1. ^(10,29,30)

Como tratamiento adyuvante posterior a cirugía está indicada en pacientes pT3, con márgenes positivos en la pieza quirúrgica, Gleason 8-10 o

con compromiso de las vesículas seminales. ^(31,32) Se recomienda su administración dentro del primer año de la cirugía, una vez el paciente se haya recuperado de los efectos de la misma.

Se ha reportado una mejoría del 20% en supervivencia libre de recidiva bioquímica para pacientes con extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales y/o márgenes positivos, con beneficio en sobrevida libre de progresión clínica o bioquímica ^(32,33,34); se recomienda iniciar la radioterapia de salvataje con valores de PSA $\leq 0,5$ ng/ml lo cual se asocia con una menor progresión. ⁽³⁵⁾

Seguidamente un resumen del tratamiento con radioterapia para pacientes con Carcinoma prostático localmente avanzado no operados y pacientes con cirugía radical con márgenes positivos y, una descripción general del tratamiento radiante.

Definiciones en RT.

Consiste en la aplicación de rayos X de alta energía que se utilizan con fines terapéuticos, a diferencia de los rayos x de baja energía con fines diagnósticos (ejemplo una placa de rayos x). Actualmente la RT utilizada para los tratamientos de tumores en general, a diferencia de la radioterapia en 2d que se usaba hace 15 años, es de tecnología avanzada en 3D dirigida por imágenes a través de una tomografía computarizada, que nos permite identificar el área del tumor (próstata) y al mismo tiempo los órganos adyacentes sanos (en este caso vejiga y recto), que por su localización anatómica están involucrados en los campos de tratamiento.

La finalidad de esta técnica avanzada 3D es involucrar el menor volumen posible de los órganos a riesgo; para así, reducir el mayor porcentaje de daño y por ende de toxicidad aguda (disuria, poliuria, dificultad para orinar, dolores cólicos abdominales, diarrea y proctalgia, rectitis actínica, los cuales eran comunes en los tratamientos de hace 15 años con radioterapia en 2D; por lo que permite administrar a la próstata una dosis tumor curativa que varía entre 7020 (Fx 180cGy) o 7000 (Fx 200cGy).

Esto se logra con un software especial que permite ubicar con precisión la próstata y los órganos a riesgo, de tal manera que el tratamiento va dirigido solo a la próstata y a las áreas ganglionares e involucrando el menor volumen posible de los órganos a riesgo. Esto se logra a través de dos técnicas:

1. **RT en 3D estándar** en la cual se distribuyen los rayos de manera configurada y dirigidos en forma de caja, lo que hace que se involucre un mayor porcentaje de volumen de órganos sanos que se encuentren en el campo de tratamiento, lo cual hace que el paciente presente una mayor toxicidad aguda durante el tratamiento, en comparación con la radioterapia de intensidad modulada (**IMRT**).
2. **RT 3D de intensidad modulada (IMRT)** Es una tecnología más avanzada que reduce los efectos agudos denominada radioterapia de intensidad modulada o IMRT, donde la distribución de los rayos puede modularse y adaptarse propiamente a los contornos previamente demarcados - están dirigidos a la próstata y a los ganglios - disminuyendo así el volumen de órganos sanos involucrados en el campo de tratamiento y reduciendo con ello la toxicidad aguda o crónica del tratamiento.
3. También dentro de la IMRT existe la terapia de arco (VMAT) el cual disminuye el tiempo de tratamiento en la máquina, dado que el equipo se mueve alrededor del paciente.

Los tratamientos de radioterapia a dosis estándar tienen una duración de 39 días hábiles. En la actualidad, y para reducir el tiempo de duración del tratamiento, se utiliza una técnica de hipo fraccionamiento en la cual se aumenta la dosis diaria; para así, reducir el tratamiento total de radioterapia en días, a 30 días hábiles.

En este tipo de tratamiento se distribuye la dosis a un fraccionamiento de 150 cGy día a cadena ganglionar, en total recibiendo 4700cGy, y al mismo tiempo un "boost" integrado solo a la próstata y las vesículas seminales a fracción de 235cGy diarios, para una dosis tumor de 7050cGy que corresponde a 30 aplicaciones.

Hay otros esquemas de hipo fraccionamiento que están en fase 2 y fase 3 de estudio, ejemplo el de 900cGy día x 5 sesiones hasta 4500 cGy, que está recomendado solo en los tumores de riesgo bajo.

TRATAMIENTO DE RT CONFORMADA 3D/ IMRT / VMAT PARA CÁNCER DE PROSTATA.

En este apartado diferenciamos dos tipos de pacientes: Aquellos No operados, sin tratamiento inicial, con evidencia clínica y/o complementaria de tener un CaP localmente avanzado y pacientes reestadiados como "localmente avanzados" tras una cirugía de Prostatectomía radical con hallazgo de márgenes positivos en la pieza quirúrgica:

1. Pacientes no operados, vesícula seminal positiva o negativa, ganglios negativos T3 N0 M0.

PRIMERA FASE: incluye radiación a la próstata (Tumor), Vesículas seminales + 0.5 cm de margen, Ganglios pélvicos + 0.3 cm de margen, para un "Volumen de Planificación Tumoral" de 180 cGy día hasta 4500 cGy., durante 25 días

SEGUNDA FASE: incluye radiación a la Próstata + Vesículas seminales con margen de 0.5 cm, 180cGy día hasta 1460cGy, durante 8 días, para una dosis de 5960cGy.

TERCERA FASE: Incluye radiación a la Próstata + 0.5 cm de margen, 180cGy día hasta 1460cGy durante 8 días, para una **dosis total** tumor de **7400cGy que corresponde a 41 aplicaciones**. En el caso de utilizar el "fraccionamiento" de **200cGy día**", el Volumen de Planificación 1 (1ra Fase) es hasta 4600cGy, el PTV2 (Fase 2) hasta 1400cGy para una dosis de 6000cGy, y el PTV3 (Fase 3) a 1400cGy para una **dosis tumor total de 7400cGy**, que corresponde a **37 aplicaciones**.

En caso que los órganos a riesgo (recto, vejiga, asas intestinales) sobrepasen la dosis de tolerancia, la dosis total se reduce a 7200cGy.

2. Pacientes no operados con ganglios positivos, con vesícula seminal positiva o negativa T3 N1 M0.

PRIMERA FASE: Incluye radiación a la Próstata (Tumor), Vesículas seminales + 0.5 cm de margen, Ganglios pélvicos + 0.3 cm de margen, para un "Volumen de Planificación Tumoral" de 180 cGy día hasta 5040 cGy., durante 28 días

SEGUNDA FASE: incluye radiación a la Próstata + Vesículas seminales con margen de 0.5 cm, 180cGy día hasta 1460cGy para una dosis de 5940cGy.

TERCERA FASE: Incluye radiación a la Próstata + 0.5 cm de margen, 180cGy día hasta 1460cGy para una **dosis total** tumor de **7380cGy** que corresponden a **41 aplicaciones**.

En el caso de utilizar el "fraccionamiento" de **200cGy día**", el Volumen de Planificación 1 (1ra Fase) es hasta 4000cGy, el PTV2 (Fase 2) hasta 2000cGy para una dosis acumulada de 6000cGy, y el PTV3 (Fase 3) a 1400cGy para una **dosis tumor total de 7400cGy**, que corresponde a **37 aplicaciones**.

De igual manera, si los órganos a riesgo (recto, vejiga, asas intestinales) sobrepasen la dosis de tolerancia, la dosis total se reduce a 7200cGy.

3. Pacientes operados (Prostatectomía Radical) con márgenes positivos.

PRIMERA FASE: radiación al "Lecho Prostático" 0,5 cm de margen, Ganglios pélvicos + 0.3 cm de margen, para un "Volumen de Planificación Tumoral" de 180cGy día hasta 4500cGy, durante 25 días.

SEGUNDA FASE: radiación al "Lecho Prostático" 0,5 cm de margen, 180cGy día hasta 2700cGy para una **dosis total** de **7200cGy** que corresponde a 40 aplicaciones.

En el caso de utilizar el "fraccionamiento" de **200cGy día**", el Volumen de Planificación 1 (1ra Fase) es hasta 4600cGy, el PTV2 (Fase 2) hasta 2600cGy para una dosis acumulada de **7200cGy**.

HORMONOTERAPIA O TERAPIA DE DEPRIVACION ANDROGÉNICA COMO MONOTERAPIA.

No se recomienda a pacientes de alto riesgo, incluido el localmente avanzado, de manera general, a menos que el paciente tenga una expectativa

de vida limitada y síntomas locales, para aliviar los síntomas asociados a la progresión de la enfermedad o para prevenirlos. ⁽³⁶⁾

En pacientes con cáncer localmente avanzado puede beneficiar a pacientes con un PSA > 50 ng/ml y con un tiempo de duplicación del PSA < 12 meses, con evidencia que apoya su administración temprana (inmediata) antes de la aparición de los síntomas o de la aparición de metástasis distantes. ⁽³⁷⁾

BIBLIOGRAFÍA.

1. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline (2017): <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-clinically-localized-guideline#x6912>
2. EAU Prostate cancer guidelines (2019): <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Prostate Cancer (version 4.2019): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- 4- Lista, F.; Gimbernat, H.; Cáceres, F.; Rodríguez-Barbero, J.M.; Castillo, E.; Angulo, J.C. Evaluación de la invasión extracapsular y otros parámetros de estadificación mediante resonancia nuclear magnética multiparamétrica en pacientes con cáncer de próstata candidatos a prostatectomía radical. Actas Urológicas Españolas Nov 2013. 38(5): 290–297
- 5- De Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol. 2016 Aug;70(2):233-45.
- 6- Von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun. 2014 Mar;35(3):221-30
- 7- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(6):1164-72.
- 8- Conferencia de consenso: Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. European Urology Volume 83, Issue 3, March 2023, Pages 267-293

- 9- M. Xiang, T.M. Ma, R. Savjani, *et al.* Performance of a prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography-derived risk-stratification tool for high-risk and very high-risk prostate cancer JAMA Netw Open, 4 (2021), p. e2138550
- 10 – EAU ENAM ESTRO ESUR ISUP Guidelines on Prostate cancer 2023-Locally-Advanced Disease, p 86. Disponible en: <https://d56bochluxecloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023%202023-06-13-141145%20owmj.pdf>
- 11- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2021;79(2):243–62.
- 12- Donohue, JF. Et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. J Urol, 2006. 176:991.
- 13- Yossepowitch, O., *et al.* Radical prostatectomy for clinically localized high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol, 2007. 178:493.
- 14- Bastian, P.J., et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer, 2006. 107:1265.
- 15- Delporte G, Henon F, Ploussard G, Briganti A, Rizk J, Rozet F, et al. Radical prostatectomy for locally advanced and high-risk prostate cancer: a systematic review of the literature. Prog Urol. 2018;28(16):875–89.
- 16- Zwergel, U. et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or = 20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol, 2007. 52:1058.
- 17- Patrick W. McLaughlin, et al. ACR Appropriateness Criteria Locally Advanced, High-Risk Prostate Cancer- Expert Panel on Radiation Oncology—Prostate. American Journal of Clinical Oncology Volume 40, Number 1, February 2017.

- 18- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy or = 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/ external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58:25–33.
- 19- Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011;117: 2883–2891.
- 20- Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1508–1513
- 21- Verane Achard; Cédric Michael Panje, et al. Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: Treatment Options. *Oncology* 2021; 99:413–421.
- 22- Abdollah, F., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* **32**, 3939-3947 (2014).
- 23- Touijer, K.A., et al. Survival Outcomes of Men with Lymph Node-positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of Different Postoperative Management Strategies. *Eur Urol* **73**, 890-896 (2018).
- 24- Abdollah, F., et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* **67**, 212-219 (2015).
- 25- Schiavina, R., et al. The extent of pelvic lymph node dissection correlates with the biochemical recurrence rate in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer. *BJU Int* **108**, 1262-1268 (2011).
- 26- Fossati, N., et al. More Extensive Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy is Associated with Improved Outcomes with Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-specific Antigen After Surgery: A Long-term, Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* **74**, 134-137 (2018).
- 27- Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* **53**, 118-125 (2008).

- 28- E Schaeffer, S Srinivas, ES Antonarakis, *et al.* NCCN guidelines: prostate cancer, version 1.2023.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (2022)
- 29- N Mottet, P Cornford, RCN van den Bergh, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer update. *Eur Urol*, 79 (2022), pp. 243-262
- 30- G. Attard, L. Murphy, N.W. Clarke, *et al.* Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*, 399 (2022), pp. 447-460.
- 31- Swanson, G.P., *et al.* Update of SWOG 8794: Adjuvant Radiotherapy for pT3 Prostate Cancer Improves Metastasis Free Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **72**, S31 (2008).
- 32- Thompson, I.M., *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* **181**, 956-962 (2009).
- 33- Weigel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014; 66(2):243–50.
- 34- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858): 2018–27.
- 35- Stephenson, A.J., *et al.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* **25**, 2035-2041 (2007).
- 36- Studer. UE., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*, 2006. 24:1868.

37- Studer. UE., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur Urol, 2008. 53:941-949.