

Radioterapia en cáncer de próstata

María Antonia Gómez-Aparicio

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Toledo. Toledo

Resumen

La radioterapia está muy implicada en el tratamiento del cáncer de próstata y tiene un papel claro en cada una de las etapas de la enfermedad. Los avances tecnológicos, unidos a una mejor comprensión radiobiológica, han permitido la implementación del hipofraccionamiento y del hipofraccionamiento extremo. La combinación con terapia de privación androgénica aumenta el potencial curativo de la radioterapia en diferentes grupos de pacientes y, en aquellos con tumor localmente avanzado, añadir abiraterona ha mejorado la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

En el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, la radioterapia del tumor primario aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de fallo en pacientes con bajo volumen. En este escenario, ensayos fase II han demostrado que la radioterapia estereotáxica (SBRT) es un tratamiento seguro y eficaz como terapia dirigida a la metástasis. Los ensayos fase III en marcha están intentando definir cuál es el papel de la SBRT en el tratamiento de oligometástasis u oligorreurrencias.

El objetivo de este capítulo es conocer el papel de la radioterapia en las diferentes fases de la enfermedad.

Palabras clave:

Cáncer de próstata.
Radioterapia. Terapia de privación androgénica.

Abstract

Radiotherapy is closely involved in the treatment of prostate cancer and has a clear role in each of the stages of the disease. Technological advances combined with a better radiobiological understanding have allowed the implementation of hypofractionation and extreme hypofractionated radiotherapy. The combination with androgen deprivation therapy increases the curative potential of radiotherapy in different groups of patients and, in those with locally advanced tumor, adding abiraterone has improved survival free of biochemical recurrence.

In metastatic hormone-sensitive prostate cancer, radiotherapy to the primary tumour increases overall survival and failure-free survival in patients with low metastatic burden. In this scenario, phase II trials have shown that stereotaxic radiotherapy (SBRT) is a safe and effective treatment as a metastasis-directed therapy. Ongoing phase III trials are trying to define the role of SBRT in the treatment of oligometastases or oligorecurrences.

The aim of this chapter is to review the role of radiotherapy in the different phases of the disease.

Keywords:

Prostate cancer.
Radiotherapy.
Androgen deprivation therapy.

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflictos de interés.

Gómez-Aparicio MA. Radioterapia en cáncer de próstata. Rev Cáncer 2023;37(5):254-263

DOI: 10.20960/revcancer.00059

Correspondencia:

María Antonia Gómez-Aparicio. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Toledo. Avda. Río Guadiana. 45007 Toledo
e-mail: mariangaparicio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La radioterapia desempeña un papel bien establecido en el tratamiento del cáncer de próstata. Sus rasgos característicos y posibles aplicaciones han experimentado una evolución radical a lo largo de las últimas décadas. En este sentido, la radioterapia está intrínsecamente ligada a la continua evolución de la tecnología disponible y a las innovaciones oncológicas actuales.

Algunas aplicaciones de la radioterapia, como la braquiterapia, que desde los inicios históricos de dicha disciplina estuvo profundamente involucrada en el manejo del cáncer de próstata, se han enriquecido con características innovadoras y dedicación multidisciplinaria.

Por último, la presentación clínica oligometastásica u oligometacrónica tiene un impacto directo en los pacientes con cáncer de próstata, con un panorama de oportunidades nunca pensado en los últimos años.

El objetivo de este capítulo es establecer el papel actual de la radioterapia en los diferentes estadios de cáncer de próstata, así como el de la SBRT, tanto en el tratamiento primario como en el tratamiento de las metástasis.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

Las técnicas utilizadas en el tratamiento del cáncer de próstata incluyen la radioterapia de haz externo (EBRT), la braquiterapia y la protonterapia. Las técnicas de EBRT incluyen radioterapia modulada (IMRT) y radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), ambas técnicas guiadas por imagen (IGRT).

En las últimas décadas, las técnicas de EBRT han evolucionado para permitir la administración segura de dosis más altas de radiación. La radioterapia 3D ha dado paso a la IMRT, que a día de hoy es la técnica estándar en el tratamiento del cáncer de próstata. Se han desarrollado y se han adoptado nuevas tecnologías en respuesta a la administración de radiación externa con escalada de dosis para minimizar la morbilidad y las toxicidades relacionadas con el tratamiento. En particular, la posibilidad de utilizar un *software* avanzado capaz de integrar las imágenes de TC obtenidas en la fase de simulación con las imágenes tomadas antes de la aplicación de radioterapia permite utilizar dosis altas con menor riesgo de efectos tardíos.

Viani y cols. muestran una reducción significativa de toxicidad genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) tardía de grado > 2 a favor de la IMRT (1). Un metaanálisis concluyó que la IMRT disminuye significativamente la aparición de

toxicidad GI aguda de grado 2 a 4, la tardía y la tardía, con una mayor supervivencia libre de recaída del PSA en comparación con 3D-CRT (2). Zapatero y cols. encontraron que, en comparación con 3D-CRT, la IMRT se asocia con una tasa más baja de complicaciones urinarias tardías, a pesar de una dosis de radiación más alta (3).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: DEL NORMOFRACCIONAMIENTO AL FRACCIONAMIENTO EXTREMO EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE BAJO RIESGO Y RIESGO INTERMEDIO

En el bajo riesgo (BR), la radioterapia externa y la cirugía han mostrado una supervivencia libre de progresión similar, mientras que en alto riesgo (AR) y en muy alto riesgo, Bolla y cols. demostraron la eficacia de la EBRT en este subgrupo de pacientes (4).

El control local del cáncer de próstata tratado con radioterapia ha sido objeto de diferentes estudios. El fracaso local debido a una dosis insuficiente es un factor pronóstico de muerte en este grupo de pacientes. Varios ensayos clínicos han demostrado que una escalada de dosis (rango 74-80 Gy) tiene un impacto significativo en la recaída bioquímica a 10 años, así como en la supervivencia libre de metástasis y en la mortalidad cáncer específica (5-7).

Hipofraccionamiento

En las últimas décadas, ha existido un gran interés en buscar diferentes esquemas de fraccionamiento para el cáncer de próstata localizado.

Los avances tecnológicos han permitido pasar de un fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy/fracción) a un hipofraccionamiento moderado (2,5-3,4 Gy/fracción) (Tabla I).

El estudio más relevante sobre hipofraccionamiento es el estudio CHHiP, un ensayo fase III aleatorizado, que reclutó a 3216 pacientes con cáncer de próstata localizado (pT1b-T3aNOMO). En este ensayo, los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1:1) a recibir EBRT (74 Gy en 37 fracciones) o uno de dos esquemas hipofraccionados (60 Gy en 20 fracciones o 57 Gy en 19 fracciones) (8). Aunque la toxicidad aguda GU y GI apareció antes en los grupos hipofraccionados, en comparación con el grupo de control (4-5 semanas frente a 7-8 semanas), solo el 2 % de los pacientes experimentó toxicidad de grado 3 o superior. La toxicidad GI, GU y sexual de grado 2 o superior fue similar en todos los grupos de tratamiento, por lo que el hipofraccionamiento ofrece un excelente control tumoral, con simi-

lar toxicidad y mayor beneficio en los pacientes con cáncer de próstata localizado.

SBRT

El hipofraccionamiento extremo en el grupo de pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio (RI) es, actualmente, una alternativa al tratamiento convencional normofraccionado o al hipofraccionado.

Hasta la fecha, solo se han publicado dos estudios aleatorizados fase III: HYPO-RT-PC (12) y PACE-B (13). El ensayo HYPO-RT-PC es un estudio fase III aleatorizado que compara normofraccionamiento y SBRT en cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (89 %) y de alto riesgo (11 %). Tras un seguimiento de 5 años, la supervivencia libre de recidiva fue del 84 % en ambos grupos, sin que se apreciaran diferencias en supervivencia global y toxicidad aguda y tardía GI. En cuanto a la toxicidad GU, se observó un incremento no significativo de la toxicidad aguda \geq II en el grupo de SBRT con respecto al grupo control (28 % frente al 23 %), sin que se apreciaran diferencias entre ambos grupos a los 5 años de seguimiento (14).

El PACE-B compara normofraccionamiento y SBRT en cáncer de próstata localizado de bajo riesgo y riesgo intermedio. Los datos de toxicidad aguda o superior no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en toxicidad gastrointestinal o genitourinaria de grado 2, aunque sí que se observa una tendencia favorable al esquema con SBRT (10 % frente al 12 %, $p = 0,38$, y 23 % frente al 27 %, $p = 0,16$, respectivamente) (15). No hubo diferencias significativas en las tasas de toxicidad GI a 5 años. De manera similar, no hubo diferencias significativas en las tasas de

toxicidad GU a 5 años, con eventos de grado 2 o superior en el 5,4 % de los pacientes con SBRT y en el 3,7 % de los otros grupos ($p = 0,28$) (16). Estamos a la espera de los resultados del control bioquímico.

Tras los resultados de estos dos ensayos, la SBRT entra a formar parte de las alternativas en el tratamiento del cáncer de próstata localizado BR y RI.

Tratamiento hormonal en el riesgo intermedio

Las indicaciones clásicas de terapia de privación androgénica (ADT) en cáncer de próstata de riesgo intermedio se han basado en ensayos clínicos que mayoritariamente incluyen pacientes de alto riesgo. Por ello, definir qué paciente de riesgo intermedio precisa tratamiento hormonal y por cuánto tiempo se ha convertido en un desafío.

D'Amico demostró el beneficio en supervivencia al añadir ADT a este grupo de pacientes (17). Sin embargo, la duración exacta de dicho tratamiento hormonal no ha quedado del todo establecida. El ensayo RTOG 9910 no observó diferencias en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de metástasis o en la incidencia de recidiva bioquímica cuando comparó 4 meses de ADT (neoadyuvante-concomitante con RT) con 9 meses (18). Zapatero y cols. publicaron los resultados tras 10 años de seguimiento del ensayo DART 01/05. ADT de larga duración beneficiaba a los pacientes de alto riesgo, pero no existía beneficio en los pacientes de riesgo intermedio (19).

Las guías de la Asociación Europea de Urología de 4-6 meses de ADT en este grupo de pacientes.

Tabla I. Ensayos de hipofraccionamiento en cáncer de próstata

Ensayo	Año	n	Brazos	Mediana de seguimiento	Objetivo Primario	Resultados	Toxicidad
PROFIT (9)	2017	1206	78 Gy / 39 Fx frente a 60 Gy / 20 Fx	6 años	DFS	HR: 0,6	Sin diferencias
HYPRO (10)	2016	804	78 Gy / 39 Fx frente a 64,6 Gy / 19 Fx	5 años	RFS	HR: 0,86	Mayor toxicidad Grado 2 (GU y GI) en HipoFx
CHHiP (8)	2016	3163	74 Gy / 37 Fx frente a 60 Gy / 20 Fx frente a 57 Gy / 19 Fx	5,2 años	Supervivencia libre de recidiva Bioquímica	HR: 0,84	Sin diferencias
RTOG 0415 (11)	2016	1092	73,8 Gy / 41 Fx frente a 70 Gy / 28 Fx	12,7 años	DFS	HR: 0,85	Sin diferencias en toxicidad tardía

BRAQUITERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA: DE LA MONOTERAPIA EN ENFERMEDAD DE BAJO RIESGO Y RIESGO INTERMEDIO AL BOOST CON EBRT EN PACIENTES CON TUMOR LOCALMENTE AVANZADO

Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)

La braquiterapia LDR es una opción de tratamiento estándar para el tratamiento primario del cáncer de próstata localizado. Este tratamiento implica la inserción de radionúclidos (por ejemplo, yodo-125 [I-125], paladio-103 [Pd-103] o cesio-131 [Cs-131]) en la próstata, guiada por ecografía transrectal.

La monoterapia con braquiterapia podría considerarse para pacientes con enfermedad de bajo riesgo que rechazan la vigilancia activa y enfermedad de riesgo intermedio. Estas recomendaciones se basan en ensayos controlados aleatorios y estudios multiinstitucionales (20,21).

Para la enfermedad de bajo riesgo, dos ensayos institucionales aleatorizados únicos publicados por Giberti y cols. no informaron de diferencias en la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre la braquiterapia LDR y la prostatectomía radical (22,23).

En enfermedad de riesgo intermedio, dos ensayos compararon braquiterapia frente a braquiterapia + EBRT. El ensayo RTOG 0232 asignó aleatoriamente a 588 pacientes con enfermedad clínica T1cT2b y Gleason 6 / PSA 10-20 ng/dL o Gleason 7 / PSA < 10 ng/dL a braquiterapia monoterapia (I-125 145 Gy o Pd-103 125 Gy) frente a braquiterapia BOOST (I-125 110 Gy o Pd-103 100 Gy) con EBRT (45 Gy). El uso de ADT fue un factor de estratificación. No hubo diferencias en la supervivencia libre de progresión bioquímica entre la monoterapia y el tratamiento combinado (86 % frente a 85 %) tras una mediana de seguimiento de 6,7 años (24).

El ensayo 20/0 comparó la monoterapia con la braquiterapia (Pd-103 125 Gy) frente a EBRT (20 Gy) más BOOST LDR (Pd-103 115 Gy) para pacientes con Gleason 7-9 o un PSA de 10 a 20 ng/ml. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, no hubo diferencias en el fallo bioquímico entre ambos brazos (25). En un análisis secundario de este ensayo, en el que se diferenció RI favorable frente a desfavorable según NCCN en combinación con el 44/20, la EBRT no se asoció a menor fallo bioquímico o mortalidad cáncer específica (26).

Braquiterapia LDR como BOOST

El ensayo ASCENDE RT comparó el tratamiento combinado de EBRT más BOOST con braquiterapia LDR frente a

escalada de dosis con EBRT en pacientes con cáncer de próstata con RI y AR (27). En el brazo combinado, los pacientes recibieron 46 Gy a pelvis más próstata y 15 Gy sobre próstata con braquiterapia. En el brazo de tratamiento con EBRT los pacientes recibieron 46 Gy en pelvis y 78 Gy en próstata. Todos los pacientes recibieron terapia de deprivación androgénica durante un año. Tras una mediana de 10 años, la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue superior en el brazo combinado ($p < 0,001$). No se observaron diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de metástasis (28).

Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR)

La monoterapia con braquiterapia HDR está menos establecida que con braquiterapia LDR, pero los resultados entre grupos comparables de riesgo no difieren entre una técnica y otra.

En cuanto a la dosis y al fraccionamiento, se ha variado de 4 o más fracciones a la recomendación actual de 2 fracciones que proporcionen una dosis total de 26-27 Gy (29). En ASTRO 2023 se presentaron los resultados, tras un seguimiento de 10 años, de un ensayo fase II que comparó sesión única frente a 2-3 fracciones (30). No hubo diferencias en control bioquímico y en supervivencia cuando se comparó el tratamiento de fracción única con tratamiento en 2-3 aplicaciones. La toxicidad GU y GI no difirió entre los grupos.

Su papel como BOOST se evaluó en un ensayo fase III que evaluó EBRT frente a EBRT + BOOST con braquiterapia HDR (31). Las dosis empleadas fueron 55 Gy en 20 fracciones en el brazo de EBRT y 35,7 Gy en 13 fracciones con EBRT + 15 Gy con braquiterapia. El 76 % de los pacientes recibió ADT. Tras doce años de seguimiento, se observa una diferencia a favor del brazo combinado en la supervivencia libre de recidiva bioquímica ($p = 0,001$). No hubo diferencias en calidad de vida ni en toxicidad GI o GU (32).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

Radioterapia y terapia de deprivación androgénica

En la última década, han surgido dos conceptos para mejorar el control local y la supervivencia para pacientes con cáncer de próstata localizado de pronóstico desfavorable: la escalada de la dosis con nuevas modalidades de tratamiento radioterápico y el tratamiento combinado con ADT. La suma de ambos tratamientos se traduce en una mejora

del control bioquímico, del control local, de la supervivencia libre de metástasis, de la supervivencia cáncer específica y de la supervivencia global.

Los estudios multiinstitucionales de intensificación de dosis de radioterapia han demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad bioquímica y en el control local a medida que se administra una dosis creciente de radiación ($\geq 75,6$ Gy frente a 70 Gy). Esta mejora se ha evidenciado principalmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo alto. El estudio de escalada de dosis DART (76-78 Gy) es un claro ejemplo, ya que demostró un aumento en la OS a los 5 años en los pacientes de alto riesgo tratados con 24 m de ADT y, aunque el beneficio en estos pacientes fue clínicamente relevante a los 10 años, no se pudo respaldar el resultado estadísticamente significativo informado a los 5 años (19).

En ese sentido, las guías internacionales de práctica clínica, como las de ASCO, ASTRO, EAU y la del American Urologic Association, apoyan ofrecer 24-36 meses de ADT en combinación con RT a pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo (recomendación fuerte; nivel de evidencia: grado A). Dicha recomendación se confirma en el metaanálisis publicado por Kishan y cols. (33), en el que se analizan los datos de 10 853 pacientes, procedentes de 12 ensayos, que muestran, con una mediana de seguimiento de 11,4 años, que la adición de ADT a la radioterapia mejoraba significativamente la supervivencia libre de enfermedad ($p < 0,0001$).

La combinación de EBRT y braquiterapia se presenta como una opción de escalada de dosis, ya que la excelente conformación de la dosis con braquiterapia te permite administrar dosis muy elevadas en próstata con escasa repercusión en los órganos sanos (28,32).

En cuanto a la duración de la terapia de deprivación androgénica en los pacientes tratados con EBRT + braquiterapia, los datos del ASCENDE-RT *trial* sugieren que 12 meses de ADT pueden ser adecuados en los pacientes que se someten a tratamiento combinado. Sin embargo, estos datos no han sido evaluados por un ensayo clínico aleatorizado. Con la intención de aclarar cuál es la duración más idónea de ADT según el tratamiento local, en 2022 se publicó un estudio de 3 cohortes que concluyó que, tras analizar los datos, en los pacientes que se tratan solo con EBRT la duración de ADT debe ser superior a 18 meses, mientras que en los pacientes que reciben tratamiento combinado la duración podría ser menor (34). Hasta que tengamos resultados de ensayos en curso, en los que están analizándose biomarcadores predictivos que nos guían a la hora de decidir la duración de ADT, los metaanálisis de pacientes individuales pueden ser la mejor guía para elegir la duración óptima de la terapia de supresión androgénica.

Combinación de nuevos antiandrogénos y radioterapia en cáncer de próstata localmente avanzado

En los últimos años, con base en los resultados favorables en otros escenarios clínicos, se ha incrementado el interés en evaluar el papel de los ARSi en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. Los resultados de un ensayo fase II, que evaluó el uso corto (6 meses) de abiraterona + ADT + RT en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable y alto riesgo, demostraron un excelente control bioquímico sin toxicidad a largo plazo en estos pacientes (35). Similares resultados se obtuvieron en el ensayo de Koontz y cols. Ambos ensayos sugieren que un tratamiento corto de ADT con abiraterona y RT podría tener resultados beneficiosos sin la toxicidad a largo plazo que puede provocar la exposición prolongada a estos tratamientos (36).

Se han publicado los resultados de un *pool* análisis de dos ensayos aleatorizados fase III en los que se comparó abiraterona + prednisona y ADT o abiraterona + prednisona + enzalutamida y ADT frente a ADT solo en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (37). Entre el 82 y el 89 % de los pacientes recibieron radioterapia sobre el tumor primario como estándar de cuidado en la población incluida. Se evidenció, con una mediana de seguimiento de 72 meses, que los brazos con tratamiento combinado tuvieron mayor supervivencia libre de metástasis que el brazo control de ADT ($p < 0,0001$), sin diferencias entre los brazos experimentales ($p = 0,91$), y que la combinación de enzalutamida y abiraterona se asoció con eventos adversos de grado 3 o superior, más frecuentes durante los primeros 24 meses respecto a la abiraterona sola, por lo que la adición de enzalutamida no supuso diferencia y sí un aumento significativo de la toxicidad.

En estos momentos los ensayos ATLAS (38) y ENZARAD (39) evalúan la adición de apalutamida y enzalutamida, respectivamente, a ADT y RT en pacientes de alto riesgo, marcando como objetivo primario la supervivencia libre de metástasis.

Radioterapia pélvica en pacientes de alto riesgo cNO

Motivo de diferentes ensayos, sigue siendo una cuestión, sin datos que lo determinen, si hay que irradiar o no la pelvis en pacientes con ADC de próstata de AR y cNO por pruebas de imagen.

Tres ensayos aleatorizados compararon RT próstata + pelvis (WPRT) frente a RT próstata solo (PORT). El ensayo GETUG-01 comparó RT en próstata con o sin irradiación de ganglios pélvicos en paciente con cáncer de próstata cT1-T3NOMO. No hubo diferencias en la supervivencia li-

bre de eventos ni en la supervivencia global en el grupo que recibió RT pélvica (40). El ensayo RTOG 9413 utilizó un ensayo multifactorial para comparar WPRT frente a PORT y ADT neoadyuvante o adyuvante. Aunque inicialmente los datos sugirieron un mejor control bioquímico con WPRT, a largo plazo no hubo diferencias entre WPRT y PORT (41). La falta de selección óptima de pacientes, la técnica de radioterapia, el volumen y la dosis, junto con la duración inadecuada de ADT para enfermedades de alto riesgo y su interacción imprevista con la radioterapia, han dejado la cuestión en equilibrio.

El ensayo POP-RT es el único que ha alcanzado resultados estadísticamente significativos en supervivencia libre de recidiva bioquímica y supervivencia libre de metástasis a favor de la WPRT en pacientes con cáncer de próstata de AR o muy alto riesgo cNO, aunque no hubo diferencias en supervivencia global (42).

Tres ensayos están evaluando actualmente el papel de la radioterapia pélvica en este subgrupo de pacientes. Los ensayos RTOG 0924 (NCT01368588) y PivotalBoost (ISRCTN80146950) incluyen pacientes con riesgo intermedio desfavorable y pacientes de alto riesgo favorable. El ensayo francés GETUG-AFU-23 (NCT01952223) tiene una cohorte similar de pacientes con cáncer de alto riesgo desfavorable, pero es un diseño factorial 2 x 2 que estudia el valor del cabazitaxel neoadyuvante, además de la radioterapia pélvica.

RADIOTERAPIA TRAS PROSTATECTOMÍA: ¿ADYUVANTE O DE RESCATE?

La radioterapia adyuvante se administra tras prostatectomía en pacientes con factores de alto riesgo de recidiva bioquímica (por ejemplo: pT2 con bordes afectados e ISUP 3-5 o pT3/4 con o sin márgenes afectados e ISUP 3-5). Tres ensayos evaluaron el papel de la radioterapia inmediata tras la cirugía (43-45) y mostraron resultados favorables en términos de supervivencia libre de progresión bioquímica en los pacientes que recibían RT inmediata frente a aquellos que fueron asignados aleatoriamente al brazo de observación hasta recaída bioquímica.

La radioterapia de rescate se administra cuando hay una recurrencia bioquímica tras un periodo de observación tras prostatectomía. Tres ensayos evaluaron la combinación de radioterapia de rescate con o sin ADT.

La cuestión de cuál es el mejor tratamiento en este escenario ha sido objeto de estudio en tres ensayos aleatorizados (46-48) (Tabla II) y un importante metaanálisis (49).

Según los resultados finales del ensayo RADICALS-RT, la supervivencia libre de metástasis a distancia a 10 años fue del 93 % en el escenario adyuvante frente al 90 % en el grupo de RT de rescate ($p = 0,09$). Tampoco hubo diferencias en la supervivencia global a 10 años entre ambos bra-

Tabla II. Ensayos clínicos que comparan radioterapia adyuvante versus radioterapia de rescate

Ensayo	Criterios de inclusión	Esquema de tratamiento	Inicio de RT adyuvante	Criterios de recaída bioquímica para iniciar RT de rescate	Inicio de RT de rescate	Objetivo primario	Resultados
RADICALS	pT3/4 o Gleason 7-10 o PSA ≥ 10 ng/ml o márgenes quirúrgicos afectados	66 Gy en 33 fC o 52,5 Gy en 20 fracciones	≤ 6 meses desde la prostatectomía radical	PSA $> 0,1$ ng/ml que aumenta o 3 aumentos consecutivos de PSA	≤ 2 meses desde la recaída	Supervivencia libre de metástasis	Sin diferencias entre RT adyuvante frente a RT de rescate
RAVES	Márgenes quirúrgicos afectados o extensión extraprostática o invasión de vesículas seminales	64 Gy en 32 fracciones	≤ 6 meses desde la prostatectomía radical	PSA $\geq 0,2$ ng/m	≤ 4 meses desde la recaída	Recaída bioquímica	Sin diferencias entre RT adyuvante frente a RT de rescate
GETUG-AFU 17	pT3 R1 pN0 o pNx	66 Gy en 33 fracciones	≤ 6 meses desde la prostatectomía radical	PSA $\geq 0,2$ ng/m	Lo antes posible después de la recaída y antes de PSA = 1 ng/ml	Supervivencia libre de progresión	Sin diferencias entre RT adyuvante frente a RT de rescate

zos ($p = 0,92$). En cuanto a los efectos secundarios, tales como incontinencia urinaria o fecal, fueron superiores en el brazo de tratamiento adyuvante ($p \leq 0,001$). Alrededor de un 60 % de pacientes del brazo de radioterapia de rescate aún no había necesitado radioterapia (50). Estos resultados respaldan el uso de radioterapia de rescate tras prostatectomía en lugar de la radioterapia adyuvante.

De manera similar a la personalización y a la complejidad en cuanto a la duración y a la asignación de ADT en el cáncer de próstata localizado, existe este matiz en el escenario posoperatorio. Cuatro ensayos fase III han evaluado el beneficio de añadir ADT a RT tras prostatectomía (Tabla III). El metaanálisis DAD SPORT (51), que combinó los resultados de los cuatro ensayos, aunque no se incluyeron los datos finales del RADICALS-HD, demostró una ventaja en supervivencia libre de metástasis con la adición de 6 meses de ADT en comparación con RT sola (HR 0,82).

Los resultados finales de RADICALS-HD no mostraron una mejora significativa en la supervivencia libre de metástasis o la supervivencia global en el ensayo aleatorizado de 0 frente a 6 meses, ni en el ensayo aleatorio de 0 frente a 6 frente a 24 meses. Sin embargo, en la aleatorización de 6 frente a 24 meses, 24 meses de ADT mostraron una mejor supervivencia libre de metástasis a 10 años en comparación con 6 meses de ADT (78 % frente a 72 %).

TRATAMIENTO DEL TUMOR PRIMARIO EN CÁNCER DE PRÓSTATA HORMONOSENSIBLE METASTÁSICO

Varios ensayos han evaluado recientemente el impacto de la radioterapia de la próstata en el contexto de enfermedad metastásica, dado que el tratamiento del tumor primario puede tener efectos locales y beneficios sistémicos.

El beneficio del tratamiento del tumor primario con radioterapia en pacientes con cáncer de próstata metastásico con baja carga tumoral ha sido establecido por los ensayos HORRAD (52) y STAMPEDE (53). La definición de alta o baja carga tumoral viene dada por una combinación de factores junto con el recuento de metástasis óseas. Sin embargo, no se ha evaluado cuál sería el umbral de dichas metástasis para seleccionar a aquellos pacientes que sí pudiesen beneficiarse de radioterapia de la próstata en este grupo de pacientes, así como tampoco se ha informado del papel de la RT del primario en pacientes con metástasis ganglionares no regionales.

Los resultados de un análisis retrospectivo del STAMPEDE muestra que el beneficio de supervivencia tras la radioterapia del primario disminuye gradualmente cuando aumenta el número de metástasis óseas y que el beneficio más pronunciado es en los pacientes con hasta 3 lesiones (54).

La RT de la próstata se asoció con una mejora absoluta en las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de fallo estimada a 3 años en subpoblaciones con 1, 2 o 3 metástasis. Se llevaron a cabo análisis adicionales en pacientes que solo presentaban metástasis ganglionares extrapelvicas o metástasis viscerales.

En el subgrupo de pacientes con metástasis ganglionares hubo una fuerte relación entre RT del primario y un aumento de supervivencia (HR 0,60; IC 95 %, 0,33-1,09), así

como una mejora de la supervivencia libre de fallo (FFS) (HR 0,63; IC 95 %, 0,42-0,94). No se observó ningún beneficio en OS o en FFS en pacientes con metástasis viscerales.

El ensayo PEACE-1 utilizó un diseño factorial destinado a dar respuesta a dos cuestiones: el papel de la abiraterona

Tabla III. Ensayos clínicos que evaluaron el compararon RT sola frente a RT + ADT

Ensayos	n	Brazo control	Brazo experimental	Objetivo primario	Resultados de experimental frente a control %	Mediana de seguimiento (años)
NRG/RTOG-9601	760	RT + placebo	RT + 24 m de bicalutamida	Supervivencia global	76,3 frente a 71,3	13
GETUG-AFU-16	743	RT sola	RT + 6 m de goserelina	Supervivencia libre de progresión bioquímica	80 frente a 62	9,3
NRG/RTOG-0534	1176	RT sola	RT + ADT (4-6m)		81,3 frente a 70,9	8,2
RADICALS-HD	1480 1523	RT sola RT + ADT 6 m	RT+ 6 m ADT RT + 24 m ADT	Supervivencia libre de metastasis	80 frente a 79 78 frente a 72	9

Tabla IV. Ensayos en marcha que evalúan el papel de la SBRT como terapia dirigida a la metástasis

NCT	Nombre oficial	Tipo	n previsto	Objetivo primario	Estado
NCT03784755	<i>A Randomized Phase III Trial of Local Ablative Therapy for Hormone Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer [PLATON]</i>	Fase III	410	Supervivencia libre de progresión	Reclutando
NCT04983095	<i>Metastasis Directed Stereotactic Body Radiotherapy for Oligo Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer</i>	Fase III	118	Supervivencia libre de progresión	Reclutando
NCT05209243	<i>Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients</i>	Fase III	266	Supervivencia libre de progresión radiologica	Reclutando
NCT05352178	<i>A New Spark in Treating Oligorecurrent Prostate Cancer: Adding Systemic Treatment to Stereotactic Body Radiotherapy or Metastasectomy: Key to Long-lasting Event-free Survival?</i>	Fase III	873	Supervivencia libre de poli-progresion metastasica	Reclutando

y el del tratamiento del primario con radioterapia, sumado todo al tratamiento estándar del paciente hormonosen-sible metastásico *de novo*. En cuanto al tratamiento del primario, la combinación de radioterapia con tratamiento sistémico se asoció con una mayor supervivencia libre de progresión radiológica y retraso a la resistencia a la castración en pacientes con bajo volumen tumoral, aunque no parece que exista beneficio en supervivencia global. Se observó que la radioterapia mejoro la tasa de eventos genitourinarios graves, independientemente del volumen tumoral (55).

Los resultados del ensayo EXTEND, en el que se evalúa la combinación de SBRT con ADT y su tratamiento intermi-tente, abre una puerta a futuros ensayos con la desescala-da sistémica como parte del tratamiento de pacientes con perfiles más favorables (59).

A pesar de los resultados favorables del uso de MDT en pacientes con cáncer de próstata oligometastásico u oligorrecurrente hormonosen-sible, deberemos esperar a la finalización de los ensayos que actualmente están en marcha en este contexto (Tabla IV).

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LA TERAPIA DIRIGIDA A LA METASTÁSIS

Hoy en día no disponemos de resultados de ensayos fase III que hayan evaluado el papel de la SBRT en paciente con enfermedad oligometastásica, pero sí tenemos resultados de ensayos fase II en este contexto. El ensayo STOMP evaluó los efectos de la terapia dirigida a la metástasis (MDT) en pacientes con enfermedad oligometastásica metacrónica. 62 pacientes se asignaron aleatoriamente a seguimiento frente a MDT de las lesiones visibles en PET colina. La supervivencia libre de ADT a los 5 años fue del 8 % en el grupo de seguimiento frente al 34 % en los que se sometieron a MDT (56). Otro ensayo fase II comparó SBRT frente a observación en pacientes con cáncer de próstata hormonosen-sible oligorrecurrente, con resultados a favor del brazo de tratamiento, tanto en la supervivencia libre de progresión de PSA como en la supervivencia libre de progresión (57). Un *pool* análisis de ambos ensayos demostraron un beneficio mantenido en los pacientes que se someten a MDT sobre la observación (58).

BIBLIOGRAFÍA

1. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016;122(13):2004-11. DOI: 10.1002/cncr.29983
2. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One* 2016;11(5):e0154499. DOI: 10.1371/journal.pone.0154499
3. Zapatero A, Roch M, Büchser D, Castro P, Fernández-Banda L, Pozo G, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2017;19(9):1161-7. DOI: 10.1007/s12094-017-1655-9
4. Bolla M, van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirmanoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0
5. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-Response in Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Results of the Dutch Multicenter Randomized

- Phase III Trial Comparing 68 Gy of Radiotherapy With 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530
6. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of Conventional-Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. *JAMA* 2005;294(10):1233. DOI: 10.1001/jama.294.10.1233
 7. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2008;70(1):67-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054
 8. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1047-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4
 9. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1884-90. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7397
 10. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):464-74. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00567-7
 11. Lee WR, Dignam JJ, Amin M, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Long-Term Follow-Up Analysis of NRG Oncology RTOG 0415: A Randomized Phase III Non-Inferiority Study Comparing Two Fractionation Schedules in Patients with Favorable-Risk Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2023;117(2):S3-4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.06.209
 12. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;394(10196):385-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6
 13. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncol* 2019;20(11):1531-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30569-8
 14. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;394(10196):385-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6
 15. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1531-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30569-8
 16. van As N, Tree A, Patel J, Ostler P, Van Der Voet H, Loblaw DA, et al. 5-Year Outcomes from PACE B: An International Phase III Randomized Controlled Trial Comparing Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) vs. Conventionally Fractionated or Moderately Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2023;117(4):e2-3. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.08.027
 17. D'Amico A V., Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen Suppression and Radiation vs Radiation Alone for Prostate Cancer. *JAMA* 2008;299(3). DOI: 10.1001/jama.299.3.289
 18. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. Duration of Androgen Suppression Before Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Randomized Clinical Trial 9910. *J Clin Oncol* 2015;33(4):332-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0662
 19. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Álvarez A, San-Segundo CG, Rodríguez MÁC, et al. High-dose radiotherapy and risk-adapted androgen deprivation in localised prostate cancer (DART 01/05): 10-year results of a phase 3 randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2022;23(5):671-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00190-5
 20. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (Radiation Therapy Oncology Group 98-05). *Int J Rad Oncol*Biophys* 2007;67(1):39-47. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.016
 21. Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, et al. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. *Int J Clin Oncol* 2018;23(6):1148-59. DOI: 10.1007/s10147-018-1309-0
 22. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009;27(5):607-12. DOI: 10.1007/s00345-009-0418-9
 23. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017;24(2):8728-33.
 24. Michalski JM, Winter KA, Prestidge BR, Sanda MG, Amin M, Bice WS, et al. Effect of Brachytherapy With External Beam Radiation Therapy Versus Brachytherapy Alone for Intermediate-Risk Prostate Cancer: NRG Oncology RTOG 0232 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(24):4035-44. DOI: 10.1200/JCO.22.01856
 25. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Fiano R, Orio PF, et al. Is supplemental external beam radiation therapy necessary for patients with higher risk prostate cancer treated with 103Pd? Results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy* 2015;14(5):677-85. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.05.001
 26. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E. Is supplemental external beam radiation therapy essential to maximize brachytherapy outcomes in patients with unfavorable intermediate-risk disease? *Brachytherapy* 2016;15(1):79-84. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.09.011
 27. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2017;98(2):275-85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.026
 28. Oh J, Tyldesley S, Pai HH, McKenzie MR, Halperin RM, Duncan GG, et al. An Updated Analysis of Survival Endpoints for ASCENDE-RT, a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2020;108(3):S62. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.2194
 29. Nagore G, Moreno-Olmedo E, Suárez-Gironzini V, Aakki L, LI RG, Gómez E, et al. Long-term outcomes of ultra-hypofractionated 2 fractions single day HDR brachytherapy in localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2023;186:109807. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109807
 30. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, Hughes R, Alonzi R, Lowe G. Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. *Radiother Oncol* 2017;124(1):56-60. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.06.014
 31. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103(2):217-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.01.007
 32. Hoskin PJ, Rojas AM, Ostler PJ, Bryant L, Lowe GJ. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol* 2021;154:214-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.047

33. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, Pisansky TM, Bolla M, Neven A, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol* 2022;23(2):304-16. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00705-1
34. Kishan AU, Steigler A, Denham JW, Zapatero A, Guerrero A, Joseph D, et al. Interplay Between Duration of Androgen Deprivation Therapy and External Beam Radiotherapy With or Without a Brachytherapy Boost for Optimal Treatment of High-risk Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2022;8(3):e216871. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6871
35. Cho E, Mostaghel EA, Russell KJ, Liao JJ, Konodi MA, Kurland BF, et al. External Beam Radiation Therapy and Abiraterone in Men With Localized Prostate Cancer: Safety and Effect on Tissue Androgens. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2015;92(2):236-43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.020
36. Koontz BF, Hoffman KE, Halabi S, Healy P, Anand M, George DJ, et al. Combination of Radiation Therapy and Short-Term Androgen Blockade With Abiraterone Acetate Plus Prednisone for Men With High- and Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2021;109(5):1271-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.059
37. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, 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. *The Lancet* 2022;399(10323):447-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5
38. Sandler HM, Freedland SJ, Shore ND, Smith MR, Rosales RS, Brookman-May SD, et al. Patient (pt) population and radiation therapy (RT) type in the long-term phase 3 double-blind, placebo (PBO)-controlled ATLAS study of apalutamide (APA) added to androgen deprivation therapy (ADT) in high-risk localized or locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):5084-5084. DOI: 10.1200/JCO2022.40.16_suppl.5084
39. Williams S, Davis ID, Sweeney C, Stockler MR, Martin AJ, Hague W, et al. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy (ADT) with radiation therapy for high risk, clinically localized prostate cancer: ENZARAD (ANZUP 1303). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.6):TPS156-TPS156. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.TPS156
40. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Le Prise E, Wagner JP, et al. Is There a Role for Pelvic Irradiation in Localized Prostate Adenocarcinoma? Update of the Long-Term Survival Results of the GETUG-01 Randomized Study. *Int J Rad Oncol*Biophys* 2016;96(4):759-69. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2455
41. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, Dicker AP, Zeitzer KL, Gore EM, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1504-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30528-X
42. Murthy V, Maitre P, Kannan S, Panigrahi G, Krishnatry R, Bakshi G, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(11):1234-42. DOI: 10.1200/JCO.20.03282
43. 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). *The Lancet* 2012;380(9858):2018-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61253-7
44. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *J Urol* 2009;181(3):956-62. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.032
45. Wiegel 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. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.03.011
46. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2020;396(10260):1413-21. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1
47. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, Fisher R, Frydenberg M, Herschtal A, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROC 08/03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1331-40. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3
48. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1341-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X
49. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *The Lancet* 2020;396(10260):1422-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8
50. Parker C, Clarke N, Cook A, Kynaston H, Meidahl Petersen P, Cross W, et al. 17640 Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): Final results of RADICALS RT randomised controlled trial. *Ann Oncol* 2023;34:S953. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2714
51. Burdett S, Fisher D, Parker CC, Sydes MR, Pommier P, Sargos P, et al. LBA64 Duration of androgen suppression with post-operative radiotherapy (DADSPORT): A collaborative meta-analysis of aggregate data. *Ann Oncol* 2022;33:S1428-9. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.067
52. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
53. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018;392(10162):2353-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3
54. Ali A, Hoyle A, Haran ÁM, Brawley CD, Cook A, Armos C, et al. Association of Bone Metastatic Burden With Survival Benefit From Prostate Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7(4):555. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7857
55. Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, McDermott RS, Flechon A, et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.17):LBA5000-LBA5000. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5000
56. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.6):10-10. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.10
57. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(5):650. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0147
58. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3377-82. DOI: 10.1200/JCO.22.00644
59. Tang C, Sherry AD, Haymaker C, Bathala T, Liu S, Fellman B, et al. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Intermittent Hormone Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol* 2023;9(6):825. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.016