

Radioterapia Externa como Rescate en Pacientes con Cáncer de Próstata Post Prostatectomía Radical en Recaída Bioquímica, Experiencia de 10 Años

Carmen Alicia Sánchez Bolívar¹ , Andrés Vera¹ , Sara Ott¹ , María José Sarmiento Godoy¹ .

Resumen

Objetivo: Presentar los resultados de nuestra experiencia durante el período 2010-2020 en pacientes con PR en recaída bioquímica utilizando RT como tratamiento de rescate, en los servicios de Radioterapia Oncológica. **Método:** se seleccionaron 119 pacientes durante el periodo 2010-2020 que cumplieran con los criterios de inclusión, tratados con RT como rescate. **Resultados:** La mediana de edad fue de 66 años. En relación a la clasificación de riesgo, el Intermedio Desfavorable se representó el 38,7%, Intermedio Favorable 28,6%, Bajo riesgo 15,1%, Alto 14,3%, Muy Alto y No Precisa 1,7% respectivamente. La técnica de irradiación más utilizada fue VMAT con el 94,1%, seguido IMRT fue 5,0% con, y RTC3D 0,8%. El 83,2% de los pacientes no presentaron complicaciones GI agudas, el 12,6% presentó complicaciones Grado 1 y el 4,2% Grado 2. Las complicaciones GU el 68,1% (No presentaron), el 28,6% Grado 1 y 3,4%, Grado 2. La SG a los 5 años es de 98,5% $\pm$ 1,5%, y a los 10 años fue 92,4% $\pm$ 7,6%. La SLRL a los 5 años fue 98,6% $\pm$ 1,4%; y a los 10 años 86,2% $\pm$ 6,1%; SCE a los 5 años fue 100% y a los 10 años 97,3% $\pm$ 2,7%. La SLRD a los 5 años fue de 98,5% $\pm$ 1,5%, a los 10 años 74,4% $\pm$ 24,6%. **Conclusión:** nuestros resultados demuestran que la administración de RT como tratamiento de rescate en pacientes post PR en recaída bioquímica es un tratamiento seguro y efectivo en el CL de la enfermedad, SG y SCE.

Palabras clave: Radioterapia Externa, Recaída Bioquímica, Rescate, Prostatectomía Radical.

External Radiation Therapy as Rescue in Patients with Post Radical Prostatectomy Prostate Cancer in Biochemical Relapse, 10 Years Experience

Abstract

Objective: To present the results of our experience during the period 2010-2020 in patients with PR in biochemical relapse using RT as rescue treatment, in the Oncological Radiotherapy services. **Method:** 119 patients were selected during the period 2010-2020 who met the inclusion criteria, treated with RT as rescue. **Results:** The median age was 66 years. In relation to the risk classification, Intermediate Unfavorable represented 38.7%, Intermediate Favorable 28.6%, Low risk 15.1%, High 14.3%, Very High and Not Accurate 1.7% respectively. The most used irradiation technique was VMAT with 94.1%, followed by IMRT with 5.0%, and CRT3D with 0.8%. 83.2% of patients did not present acute GI complications, 12.6% presented Grade 1 complications and 4.2% Grade 2. GU complications occurred in 68.1% (Did not occur), 28.6% Grade 1 and 3.4%, Grade 2. The OS at 5 years is 98.5% $\pm$ 1.5%, and at 10 years it was 92.4%, $\pm$ 7.6%. The SLRL at 5 years was 98.6%, $\pm$ 1.4%; and at 10 years 86.2%, $\pm$ 6.1%; SCE at 5 years was 100% and at 10 years 97.3%, $\pm$ 2.7%. The SLRD at 5 years was 98.5%, $\pm$ 1.5%, at 10 years 74.4%, $\pm$ 24.6%. **Conclusion:** Our results demonstrate that the administration of RT as rescue treatment in post-RP patients in biochemical relapse is a safe and effective treatment in the CL of the disease, OS and CSS.

Keywords: External Radiotherapy, Biochemical Relapse, Rescue, Radical Prostatectomy.

Introducción

El cáncer de próstata es la neoplasia más común en la población masculina a nivel mundial¹. El cáncer

de próstata en Venezuela tiene una importancia debido a su evolución anual. Según el último estudio de los pronósticos de la mortalidad e incidencia del cáncer en Venezuela (2021), ocupó el primer lugar

¹Centro Médico Docente la Trinidad. Servicio de Endocrinología. Caracas -Venezuela.

Autor Correspondiente: Carmen Alicia Sánchez Bolívar. e-mail: carmensanchez1356@gmail.com

Recibido: 04/12/2023- Aceptado: 17/07/2024

por mortalidad (3.792 fallecidos) y por incidencia, también el primer lugar (8.277 casos nuevos)². El antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés) es un marcador sérico sensible y específico del tejido prostático, la importancia de su realización como método de despistaje en hombres mayores de 40 años, nos permite diagnosticar de forma temprana si existe enfermedad. El tratamiento debe ser enfocado por un equipo multidisciplinario que incluya urología, anatomía patológica, oncología médica y radioterapia oncológica. En la enfermedad localizada las opciones terapéuticas son: cirugía radical, radioterapia externa, y braquiterapia. Para la clasificación en grupos de riesgo del cáncer de próstata localizados utilizamos el sistema de red nacional de cáncer (NCCN por sus siglas en inglés) publicado en el 2022, al igual que ha sido considerada por la Asociación de Urología Americana (AUA), la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Oncología Clínica (ASCO por sus siglas en inglés), ellos toman en cuenta la extensión de la enfermedad según el (TNM), donde la T indica el tamaño y la extensión del tumor, N el número de ganglios linfático afectados, M si hay metástasis a distancia; además de la extensión anatómica para evaluar riesgo se incluyen el examen dígito rectal, estudios imagenológicos, el grado histológico mediante la puntuación de la escala de Gleason, los niveles del PSA, el porcentaje de afectación de la muestra en los cilindros de la biopsia por punción y en algunos casos se complementa con pruebas genéticas³⁻⁵. El cáncer de próstata se diagnostica cada vez más en individuos jóvenes y en etapa temprana de la enfermedad, cuando el tumor aún se encuentra confinado a la próstata, siendo ellos candidatos para una prostatectomía radical (PR). En la evaluación anatomopatológica de la pieza quirúrgica hay que tomar en cuenta extensión extra prostática, márgenes positivos, afectación de ganglios linfáticos, extensión extracapsular, invasión a vesículas seminales entre otros factores, para evaluar el uso de Radioterapia externa adyuvante⁷.

Posterior a la PR el nivel del PSA debe ser $< 0,04$ ng/ml ya que ha extirpado todo el tejido prostático; el aumento del PSA permite identificar la existencia de recaída bioquímica, un valor mayor o igual a $0,20$ ng/ml en dos mediciones sucesivas, ameritando el tratamiento con radioterapia externa como rescate⁸. Daremos a conocer nuestra experiencia en los diferentes servicios de Radioterapia Oncológica GURVE.

Materiales y métodos

Es un estudio clínico, retrospectivo, observacional, descriptivo de corte transversal que se desarrolló previa autorización del Comité de Bioética del Centro Médico Docente La Trinidad, en conjunto con su Dirección de Investigación y del Servicio de Radioterapia La Trinidad y el Instituto Médico la Floresta, durante el periodo 2010-2020.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.
- Pacientes con de PR en falla bioquímica
- Histología Adenocarcinoma (ADC).
- Gleason 6 -10.
- $PSA \geq 0,02$ ng/ml

Criterios de exclusión:

- Paciente con Mt ganglionar o distancia.
- Otras histologías no ADC.
- Segundos primarios.
- Aquellos que no culminaron el tratamiento radiante.
- Radioterapia previa

Se revisaron 288 historias clínicas durante el periodo de 2010 - 2020, evaluados en las unidades de Radioterapia Oncológica GURVE. Se seleccionaron 119 pacientes con ADC de próstata, que fueron inicialmente tratados con PR, los cuales posteriormente presentaron recaída bioquímica; y se excluyeron 169 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión.

Los pacientes fueron tratados en acelerador lineal (AL) con planificación de VMAT, o RTC3D. Para la planificación y administración de tratamiento radiante se realizó Tomografía de abdomen y pelvis, con contraste oral y endovenoso, con protocolo de radioterapia (cortes milimétricos 2 - 3 mm). El paciente debe estar en decúbito supino, con el uso de

inmovilizador, (colchón al vacío Vac-Lok™), la vejiga debe estar confortablemente llena (Figura 1). Para la planificación de tratamiento radiante Se debe delimitar los volúmenes a tratar: lecho prostático, regiones ganglionares, órganos a riesgo como vejiga, recto, asas intestinales, colon sigmoide, médula ósea de la pelvis, cabezas femorales.

La planificación se realiza de acuerdo al Comisión Internacional de Unidades Radiológicas 96 (ICRU 96 por sus siglas en inglés)¹⁵ definiendo los volúmenes a continuación:

CTV (por sus siglas en inglés): Volumen Blanco Clínico, que corresponde al lecho quirúrgico. PTV (por sus siglas en inglés) Volumen de planificación que incluye el CTV, más un margen para corregir la incertidumbre del posicionamiento.

OAR: órganos a riesgo

En el CTV50: se incluye el lecho prostático con un margen de 1,5 cm, hacia recto 1 cm, drenaje ganglionar: iliacos comunes, iliacos externos, iliacos internos, presacros y obturadores; más un margen de 0,7 cm a los ganglios linfáticos.

CTV60: Lecho prostático, con un margen de 1,5 cm, (excluir drenaje ganglionar).

CTV70: Lecho prostático más 1cm de margen y 0,5 cm hacia el recto.

PTV50: CTV50 más margen 0,6 - 1,5 cm.

PTV60: CTV60 más margen 1,5 cm.

PTV70: CTV70 más margen 1 cm.

El seguimiento se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas de nuestro servicio de radioterapia; de no estar algún dato en la historia clínica, nos comunicamos con el paciente vía telefónica o con su médico tratante.

Tratamiento estadístico propuesto: Para caracterizar la población se utilizaron datos estadísticos como:



Figura 1: Paciente posicionado en decúbito supino, con el uso de colchón al vacío como inmovilizador para el tratamiento radiante.

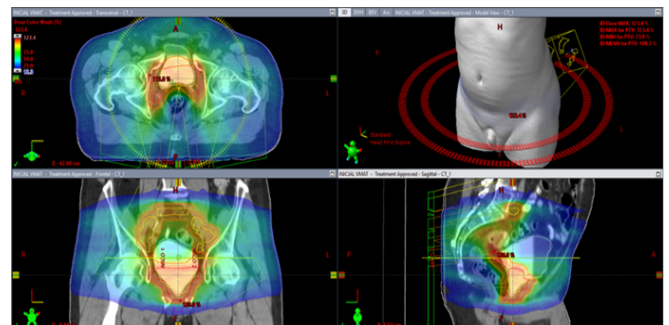


Figura 2: Paciente masculino con diagnóstico de ADC de próstata, en estatus post PR. En tratamiento con Radioterapia externa con técnica de VMAT. Se observa adecuada distribución de la dosis en el área blanco (color Rojo) con disminución en la irradiación en los tejidos normales (colores verde y azul)

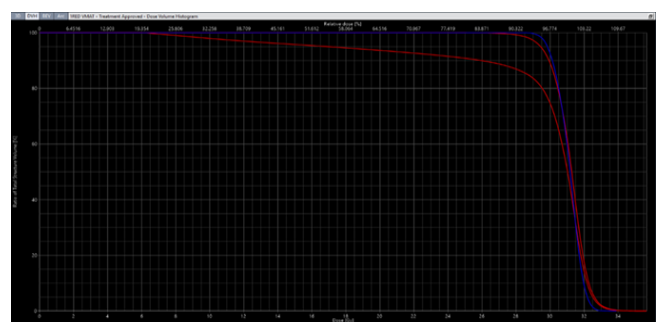


Figura 3: Histograma dosis volumen, restricción de los órganos a riesgo.

media, mediana y desviación estándar. Las variables cualitativas se representarán mediante su frecuencia relativa y se expresarán en porcentaje (%). Las edades comprendidas de los pacientes, antecedentes personales, tipos de biopsia, tamaño tumoral,

clasificación de riesgo, diferentes características de anatomía patológica, técnicas de tratamiento, fraccionamiento diario y dosis total; complicaciones agudas y crónicas serán representada por tablas. Para el análisis de sobrevida se utilizó el método estadístico de Kaplan Meier¹⁶, a fin de obtener curvas de SG, SCE, SLRL, SLRD y el método empleado para comparación en las curvas fue el *Long Rank Test*.

Resultados

Se analizaron 119 pacientes con ADC de próstata en estatus post-PR, en recaída bioquímica donde se utilizó la RT como rescate, quienes cumplieron los criterios de inclusión de nuestro estudio durante el periodo 2010 - 2020, en nuestros servicios de Radioterapia Oncológica. Las características de la población serán descritas a continuación.

La mediana de edad fue de 66 años; con respecto a los antecedentes personales 57% la hipertensión arterial con un de los casos. El tipo de biopsia más utilizado fue transrectal en el 95,8%.

En relación al tamaño tumoral el 49,6% fueron T2c, T3b fue 14,3%, T3a 12,6%, T2a y T1c con 8,4%, T3 2,5%, T2b y No precisa 1,7% respectivamente, y por último el T4 con 0,8%.

Referente a la clasificación de riesgo, el grupo Intermedio Desfavorable se representó en 38,7% de los pacientes, Intermedio Favorable 28,6%, Bajo fue 15,1%, Alto 14,3%, Muy Alto y No precisa 1,7% respectivamente.

En el 68,1% no hubo invasión extracapsular solo el 20,2% lo presentaron, el 8,11% No Precisa.

Tabla 1: Características

Características de la población	N	%
Población	119	
Edad (años)		
Mediana (min - max.)	66 (46 - 84)	
Antecedentes personales		
HTA	68	57,1
Diabetes	11	9,2
Tabaco	5	4,2
Síndrome de Guillain-Barré	1	0,8
Nefropatía	1	0,8
Arritmia	1	0,8
Niega	32	26,9
Tipo de Biopsia		
Transrectal	114	95,8
Transuretral	5	4,2
Tamaño		
T2c	59	49,6
T3b	17	14,3
T3a	15	12,6
T2a	10	8,4
T1c	10	8,4
T3	3	2,5
T2b	2	1,7
T4	1	0,8
No Precisa	2	1,7
Clasificación por riesgo		
Intermedio Desfavorable	46	38,7
Intermedio Favorable	34	28,6
Bajo	18	15,1
Alto	17	14,3
Muy alto	2	1,7
No Precisa	2	1,7
Invasión extracapsular		
No	81	68,1
Si	24	20,2
No Precisa	14	11,8
Invasión vesículas seminales		
No	87	73,1
Si	16	13,4
No Precisa	16	13,4
IPN		
Si	65	54,6
No	39	32,8
No Precisa	15	12,6
IVL		
Si	10	8,4
No Precisa	18	15,1
No	91	76,5

No se observó invasión a vesículas seminales el 73,1%, el 13,4% si la presentaron y No Precisa 13,4%.

La invasión perineural se presentó en 54,6%, 32,8% no la presentaron, y No Precisa 12,6%. La invasión linfovascular no se presentó en 76,5%, 15,1% No Precisa, y solo en el 8,4% de los pacientes estuvo presente.

Como la técnica de tratamiento más utilizada tenemos a VMAT con el 94,1% de los tratamientos realizados, seguido de 5,0% de IMRT, y RTC3D con un 0,8%.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con fraccionamiento convencional de 200 cGy/ con represento el 95,8%, seguido del hipofraccionamiento con dosis diaria de 310 y 300 cGy, 2,5% y 0,8% respectivamente, y 180 cGy el 0,8%. La mediana de dosis 7.000 cGy (tabla 2).

Tabla 2: Técnica de tratamiento y fraccionamiento

Radioterapia	N	%
Técnica		
VMAT	112	94,1
IMRT	6	5,0
RTC3D	1	0,8
Fracción de dosis (cGy)		
200	114	95,8
310	3	2,5
300	1	0,8
180	1	0,8
Dosis Total (cGy)		
Mediana (min - max)	7.000 (6.000 - 7.800)	-

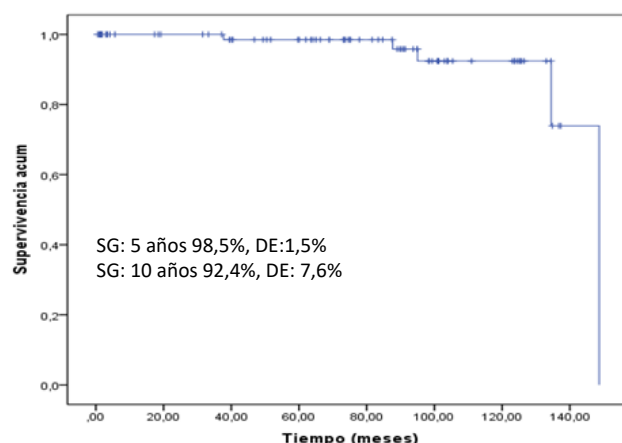
Tabla 3: Complicaciones Agudas

Complicaciones	Agudas N (%)		Crónicas N (%)	
	Gastro intestinales	Genito urinarias	Gastro intestinales	Genito urinarias
Grado 0	99 (83,2)	81 (68,1)	116 (97,5)	111 (93,3)
Grado 1	15 (12,6)	34 (28,6)	3 (2,5)	6 (5,0)
Grado 2	5 (4,2)	4 (3,4)	-	2 (1,7)

Para la evaluación de las complicaciones por radioterapia nos basamos en las guías del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG por sus siglas en inglés) y a la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés)¹⁷.

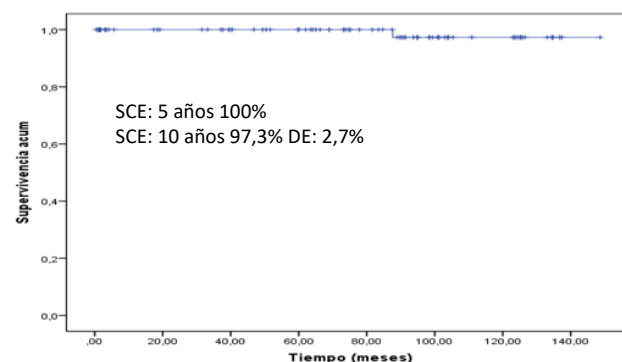
Las complicaciones gastrointestinales agudas no se presentaron en el 83,2% de los pacientes, el 12,6% experimento Grado 1 y el 4,2% Grado 2. En relación a las complicaciones genitourinarias agudas el 68,1% fueron Grado 0 (no presentaron), el 28,6% Grado 1 y tan solo el 3,4% Grado 2. Las complicaciones gastrointestinales crónicas el 97,5% de nuestros pacientes no presentaron complicaciones. Las complicaciones genitourinarias crónicas el 93,3% no presentaron complicaciones (tabla 3).

Grafico 1: Sobrevida Global



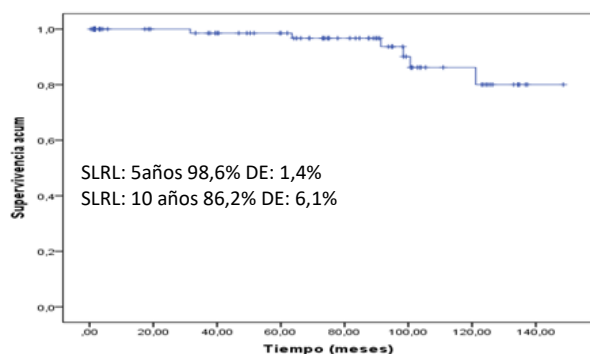
La SG a los 5 años es de 98,5%, $\pm 1,5\%$. A los 10 años fue 92,4% $\pm 7,6\%$ respectivamente

Grafico 2: Sobrevida Causa Especifica



Con respecto a la SCE a los 5 años es de 100%. A los 10 años de 97,3%, $\pm 2,7\%$.

Grafico 3: Sobrevida Libre de Recaída Local



Para la SLRL a los 5 años es de 98,5%, $\pm$ 1,5%. A los 10 años es de 74,4%, $\pm$ 24,6%.

En cuanto al Riesgo de RL, el grupo de Bajo riesgo no experimentó ninguna recaída. En el grupo con riesgo intermedio favorable, el 97,1% de los pacientes (33 en total) se mantuvieron libres de RL. Dentro del grupo de riesgo Intermedio Desfavorable, un porcentaje notable del 93,5% de los pacientes, equivalente a 43 individuos, consiguió mantenerse exento de RL. El grupo de pacientes catalogados con Alto Riesgo de recaídas, el 94,1% (16 pacientes) no presentó RL. Por otro lado, en el grupo de muy alto riesgo, el 50% de los pacientes (1 de 2) experimentó RL. En resumen, de un total de 119 pacientes, solo 6 de ellos experimentaron recaída local.

Tabla 4: Riesgo de Recaída

Riesgo de Recaída	N Total	N de Eventos	N	%
Bajo	18	0	18	100,0
Intermedio Favorable	34	1	33	97,1
Intermedio Desfavorable	46	3	43	93,5
Alto	17	1	16	94,1
Muy Alto	2	1	1	50,0
No Precisa	2	0	2	100,0
Global	119	6	113	95,0

Discusión

Después de una prostatectomía radical, el nivel sérico de PSA debería volverse indetectable dentro de las 6 semanas posteriores a la cirugía, ya que se ha eliminado todo el tejido prostático. La ASTRO define recaída bioquímica cuando el PSA después de la PR, se encuentre mayor o igual a 0,20 ng/ml en dos mediciones sucesivas o dos valores de PSA consecutivos 0,10 ng/ml⁹.

Pazona JF *et al*¹⁰ realizaron un estudio retrospectivo donde evaluaron 3478 pacientes con cáncer de próstata utilizando la radioterapia externa como rescate post PR por aumento del PSA, durante el periodo 1983 – 2003, Se compararon los parámetros clínicos perioperatorios y posteriores a la radioterapia. El 73 % de los pacientes presentaron PSA indetectable <0,03 ng/ml, en respuesta a la radioterapia de rescate; Sin embargo, el 27% el PSA fue detectable pero no fueron mayores a 1,3ng/ml. Concluyen el uso radioterapia de rescate en estos pacientes, proporciona un excelente control de la enfermedad.

Trock BJ *et al*¹¹ realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte de 635 hombres estadounidenses sometidos a prostatectomía entre 1982 - 2004, seguidos hasta el 28 de diciembre de 2007 que experimentaron recurrencia bioquímica y/o local, con una mediana de seguimiento de 6 años después de la recurrencia y 9 años después de la prostatectomía, 116 hombres (18%) fallecieron de cáncer de próstata, de los cuales 89 (22%) no recibieron tratamiento de rescate, 18 (11%) que recibieron radioterapia de rescate sola, y 9 (12%) que recibieron radioterapia de rescate y hormonoterapia. La radioterapia de rescate sola se asoció con un aumento significativo en la supervivencia específica del cáncer de próstata en relación con aquellos que no recibieron tratamiento de rescate ($p < 0,001$).

Allan Polack *et al*¹⁸, realizaron un estudio fase III multicéntrico aleatorizado, donde evaluaron pacientes post PR con PSA $\geq$ 2 ng/ml, pT2 o pT3, Gleason de alto riesgo. Fueron asignados al azar para recibir radioterapia externa al lecho prostático sola, el (grupo 1), 592 pacientes recibieron 180 cGy diarios, hasta alcanzar una dosis total de 7.000 cGy. (El grupo 2), 602 pacientes le administraron bloqueo total androgénico en un periodo de 2 meses, seguido de radioterapia externa con una dosis diaria de 180 cGy, reducción a los 4.500 cGy,

hasta alcanzar una dosis de 7.000 cGy. (El grupo 3) 563 pacientes se caracterizaron por recibir bloqueo total androgénico durante 2 meses, radioterapia externa al lecho prostático y drenaje ganglionar. Los resultados de este ensayo aleatorizado establecen el beneficio al agregar bloqueo total androgénico a corto plazo con radioterapia al lecho prostático y drenaje ganglionar, lo que permite prevenir la progresión del cáncer de próstata, evaluaron a los 5 años sin progresión cuando se comparó el grupo 1 con el grupo 3 (diferencia 17,9%, vs. 9%); $p < 0.0001$ concluyen la radioterapia de rescate para tratar los ganglios linfáticos pélvicos cuando se combina con bloqueo total androgénico de corto plazo da como resultado reducciones significativas en la progresión después de la prostatectomía en pacientes con cáncer de próstata.

A lo largo de nuestra experiencia la administración de radioterapia externa de alta precisión guiada por imágenes, con técnicas especializadas como VMAT o IMRT, nos permite entregar de manera eficaz, segura y efectiva el tratamiento radiante. En nuestra revisión el CL a los 5 años fue 98, 5% $\pm$ 1,4% A los 10 años 86,2% $\pm$ 6,1% respectivamente. La SG a los 5 años es de 98,5%, $\pm$ 1,5%. A los 10 años fue 92,4% $\pm$ 7,6%. Con respecto a la SCE a los 5 años es de 100%. A los 10 años de 97,3%, $\pm$ 2,7%. Las complicaciones gastrointestinales solo el 12,6% presento grado 1 y el 4,2% grado 2. En relación a las genitourinarias el 68,1% fue Grado 0 (no presentaron), el 28,6% Grado 1 y tan solo el 3,4% fueron Grado 2. Con respecto a las complicaciones crónicas gastrointestinales y genitourinarios fueron menores al 5% de nuestros pacientes.

Hasta el momento nuestros resultados son similares y comparables a los obtenido en la literatura internacional.

Conclusiones

La radioterapia externa como rescate es una opción de tratamiento para los pacientes en estatus post PR que presenten recaída bioquímica, nos permite tener excelentes resultados en cuanto a CL, SG, y SCE siendo nuestros resultados comparables con la literatura internacional. La incorporación de radioterapia guiada por imágenes, nos permite escalar dosis, actualmente hemos incorporado con hipofraccionamiento, esto nos permite acortar el tiempo de tratamiento. Las técnicas como VMAT, IMRT nos permite obtener una mayor

conformación de la dosis y minimizando la irradiación a los órganos a riesgo adyacentes.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en el presente trabajo de investigación.

Referencias

1. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000901010
2. Villalta DE, Sajo-Castelli AM, Araya LE y col. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela en el año 2021. Sociedad anticancerosa. 2022; 327-332.
3. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, *et al.* Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. J Clin Oncol 2018; 36:3251
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 18, 2022). pag 54.
5. Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, *et al.* Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. J Urol 2022; 208:10.
6. Taguchi S; Shiraishi K; Fukuhara H; Nakagawa K; Morikawa T; Naito A; Kakutani S; Takeshima Y; Miyazaki H; Nakagawa T; Fujimura T; Kume H; Homma Y; (no date) Optimal timing of salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: Is ultra-early salvage radiotherapy beneficial, Radiation oncology (London, England). U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475986/> (Accessed: April 12, 2023).
7. Prostate cancer: Postoperative management of pathologic stage T3 disease, positive surgical margins, and lymph node involvement following radical prostatectomy.
8. Rising or persistently elevated serum PSA following radical prostatectomy for prostate cancer: Management.
9. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, *et al.* Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol 2007; 177:540.
10. Pazona JF; Han M; Hawkins SA; Roehl KA; Catalona WJ; (no date) Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy:

- 10-year outcome estimates, The Journal of urology. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145393/>
11. Trock BJ;Han M;Freedland SJ;Humphreys EB;DeWeese TL;Partin AW;Walsh PC; (no date) Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy, JAMA. U.S. National Library of Medicine.
12. Author links open overlay panel Christopher R. King, AbstractPurpose/objectivesTo date neither the optimal radiotherapy dose nor the existence of a dose–response has been established for salvage RT (SRT).Materials/methodsA systematic review from 1996 to 2015 and meta-analysis was performed to identify the p and Diez, P. (2016) The dose–response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis, Radiotherapy and Oncology.Elsevier. Available at:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016781401634378X> (Accessed: April 13, 2023).
13. Pisansky TM, Agrawal S, Hamstra DA, *et al.* Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 96:1046.
14. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari M, Arcangeli S, Sentinelli S *et al.* A Prospective Phase III Randomized Trial of Hypofractionation Versus Conventional Fractionation in Patients With High-Risk Prostate Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. 2010;78(1):11-18
15. Sgouros, G. (2021) “ICRU report 96, dosimetry-guided radiopharmaceutical therapy,” Journal of the ICRU, 21(1), pp. 1–212. Available at: <https://doi.org/10.1177/14736691211060117>
16. Matthews DE and Farewel VT. Using and understanding medical statistics. 4Th. Ed., S. Karger AG. 2007: 54
17. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 30 (31):1341-6.
18. Pollack A'darrion TG; Balogh AG; Gomella LG; Low DA; Bruner DW; Wefel JS; Martin AG; Michalski JM; Angyalfi SJ; Lukka H; Faria SL; Rodrigues GB; Beauchemin MC; Lee RJ; Seaward SA; Allen AM; Monitto DC; Seiferheld W; Sartor O; Feng F; Sandler HM; (no date). The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): An international, Multicentre, randomised phase 3 trial, Lancet (London, England).