

Guía clínica sobre el cáncer de próstata

A. Heidenreich (presidente), M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN EN ABRIL DE 2010

ÍNDICE

PÁGINA

1.	INTRODUCCIÓN	14
1.1	Metodología	14
1.2	Historial de publicaciones	14
1.3	Bibliografía	15
2.	GENERALIDADES	15
2.1	Bibliografía	16
3.	CLASIFICACIÓN	16
3.1	Puntuación de Gleason	17
3.2	Bibliografía	18
4.	FACTORES DE RIESGO	18
4.1	Bibliografía	19
5.	CRIBADO Y DETECCIÓN PRECOZ	19
5.1	Bibliografía	21
6.	DIAGNÓSTICO*	22
6.1	Tacto rectal (TR)	22
6.2	Antígeno prostático específico (PSA)	22
6.2.1	Cociente de PSA libre/total (PSA l/t)	23
6.2.2	Velocidad del PSA (V-PSA) y tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA)	23
6.2.3	Marcador PCA3	23
6.3	Ecografía transrectal (ETR)	24
6.4	Biopsia de próstata	24
6.4.1	Biopsia basal	24
6.4.2	Biopsias de repetición	24
6.4.3	Biopsia por saturación	24
6.4.4	Focos de obtención de muestras y número de cilindros	25
6.4.5	Resección transuretral de la próstata (RTUP) diagnóstica	25
6.4.6	Biopsia de vesículas seminales	25
6.4.7	Biopsia de la zona de transición	25
6.4.8	Antibióticos	25
6.4.9	Anestesia local	25
6.4.10	Biopsia por aspiración con aguja fina	25
6.4.11	Complicaciones	25
6.5	Anatomía patológica de las biopsias por punción de próstata	26
6.5.1	Examen macroscópico y procesamiento	26
6.5.2	Examen microscópico e informes	26
6.6	Histopatología de las piezas de prostatectomía radical (PR)	28
6.6.1	Procesamiento de la pieza de PR	28
6.6.1.1	Recomendaciones sobre el procesamiento de una pieza de prostatectomía	28
6.6.2	Informe de la pieza de PR	28
6.6.2.1	Puntuación de Gleason	30
6.6.2.2	Interpretación de la puntuación de Gleason	30
6.6.2.3	Definición de extensión extraprostática	30
6.6.3	Volumen del cáncer de próstata	30
6.6.4	Estado de los bordes quirúrgicos	31

6.6.5	Otros factores	31
6.7	Bibliografía	31
7.	ESTADIFICACIÓN	36
7.1	Estadificación T	37
7.2	Estadificación N	39
7.3	Estadificación M	40
7.4	Recomendaciones relativas a la estadificación del CaP	41
7.5	Bibliografía	42
8	TRATAMIENTO: TRATAMIENTO DIFERIDO (ACTITUD EXPECTANTE; VIGILANCIA ACTIVA)	47
8.1	Introducción	47
8.1.1	Definición	48
8.1.1.1	Actitud expectante (AE)	48
8.1.1.2	Vigilancia activa (VA)	48
8.2	Tratamiento diferido del CaP localizado (estadio T1-T2, Nx-N0, M0)	48
8.2.1	Actitud expectante (AE)	48
8.2.2	Vigilancia activa	52
8.3	Tratamiento diferido del CaP localmente avanzado (estadio T3-T4, Nx-N0, M0)	54
8.4	Tratamiento diferido del CaP metastásico (estadio M1)	55
8.5	Resumen del tratamiento diferido	55
8.5.1	Indicaciones	55
8.5.2	Opciones	55
8.6	Bibliografía	56
9.	TRATAMIENTO: PROSTATECTOMÍA RADICAL	60
9.1	Introducción	60
9.2	CaP localizado de bajo riesgo: cT1-T2a, puntuación de Gleason de 2-6 y PSA < 10	61
9.2.1	CaP en estadio T1a-T1b	61
9.2.2	CaP en estadio T1c y T2a	62
9.3	CaP localizado de riesgo intermedio: cT2b-T2c, puntuación de Gleason de 7 o PSA de 10-20	62
9.3.1	Resultados oncológicos de la PR en el CaP de riesgo bajo e intermedio	63
9.4	CaP localizado de alto riesgo: cT3a, puntuación de Gleason de 8-10 o PSA > 20	64
9.4.1	CaP localmente avanzado: cT3a	64
9.4.2	CaP de alto grado: puntuación de Gleason de 8-10	65
9.4.3	CaP con PSA > 20	65
9.5	CaP localizado de muy alto riesgo: cT3b-T4 N0 o cualquier T, N1	66
9.5.1	cT3b-T4 N0	66
9.5.2	Cualquier T, N1	66
9.6	Resumen de la PR en la enfermedad localizada de alto riesgo	67
9.7	Indicación y extensión de la linfadenectomía pélvica ampliada (LDA)	67
9.7.1	Conclusiones	67
9.7.2	Extensión de la LDA	68
9.7.3	Utilidad terapéutica de la LDA	68
9.7.4	Morbilidad	68
9.7.5	Resumen de la LDA	68
9.8	Tratamiento hormonal neoadyuvante y PR	68
9.8.1	Resumen del TH neoadyuvante y adyuvante y de la PR	69
9.9	Complicaciones y evolución funcional	69
9.10	Resumen de las indicaciones de cirugía con preservación nerviosa* (100-104)	70
9.11	Recomendaciones relativas a la prostatectomía radical	71
9.12	Bibliografía	72

10. TRATAMIENTO: RADIOTERAPIA DEFINITIVA	79
10.1 Introducción	79
10.2 Aspectos técnicos: RTC-3D y RTMI	80
10.3 Cáncer de próstata localizado T1-2c N0, M0	80
10.3.1 T1a-T2a, N0, M0, puntuación de Gleason \leq 6 y PSA < 10 ng/ml (grupo de bajo riesgo)	80
10.3.2 T2b, PSA de 10-20 ng/ml o puntuación de Gleason de 7 (grupo de riesgo intermedio)	80
10.3.3 T2c, puntuación de Gleason > 7 o PSA > 20 ng/ml (grupo de alto riesgo)	81
10.3.4 Irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos pélvicos en el CaP localizado de alto riesgo	81
10.4 Técnicas innovadoras	82
10.4.1 Radioterapia modulada por la intensidad	82
10.4.2 Radioterapia con haz de protones y con haz de iones de carbono	82
10.5 Braquiterapia transperineal	83
10.6 Toxicidad tardía	85
10.7 RTE postoperatoria inmediata para tumores en estadio anatomopatológico T3 N0 M0	87
10.8 CaP localmente avanzado: T3-4 N0, M0	88
10.8.1 Tratamiento hormonal neoadyuvante y concomitante	88
10.8.2 Tratamiento hormonal concomitante y adyuvante a largo plazo	88
10.8.3 Tratamiento hormonal adyuvante a largo plazo	89
10.8.4 Tratamiento hormonal neoadyuvante, concomitante y adyuvante a largo plazo	89
10.8.5 Tratamiento hormonal adyuvante a corto o largo plazo	90
10.8.6 Aumento de la dosis del tratamiento hormonal	90
10.9 CaP de muy alto riesgo: c o pN1, M0	90
10.10 Resumen de la radioterapia definitiva	90
10.11 Bibliografía	91
11. TRATAMIENTO LOCAL EXPERIMENTAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	98
11.1 Generalidades	98
11.2 Criocirugía de la próstata (ACQP)	98
11.2.1 Indicaciones de la ACQP	98
11.2.2 Resultados de la criocirugía moderna en el CaP	98
11.2.3 Complicaciones de la ACQP como tratamiento primario del CaP	99
11.2.4 Resumen de la ACQP	100
11.3 UFAI de la próstata	100
11.3.1 Resultados de los UFAI en el CaP	100
11.3.2 Complicaciones de los UFAI	101
11.4 Tratamiento focal del CaP	101
11.4.1 Evaluación preterapéutica de los pacientes	101
11.4.2 Selección de pacientes para tratamiento focal	102
11.5 Resumen de las opciones terapéuticas experimentales para tratar el CaP clínicamente localizado	102
11.6 Bibliografía	102
12. TRATAMIENTO HORMONAL	104
12.1 Introducción	104
12.1.1 Elementos básicos del control hormonal de la próstata	105
12.1.2 Diferentes tipos de tratamiento hormonal	105
12.2 Tratamiento reductor de la testosterona (castración)	105
12.2.1 Concentración de castración	105
12.2.2 Orquiectomía bilateral	105
12.3 Estrógenos	106

12.3.1	Dietilestilbestrol (DES)	106
12.3.2	Interés renovado por los estrógenos	106
12.3.3	Estrategias para contrarrestar la cardiotoxicidad del tratamiento estrogénico	106
12.3.4	Conclusiones	107
12.4	Agonistas de la LHRH	107
12.4.1	Consecución de la concentración de castración	107
12.4.2	Fenómeno de estimulación	107
12.5	Antagonistas de la LHRH	108
12.5.1	Abarelix	108
12.5.2	Degarelix	108
12.5.3	Conclusiones	109
12.6	Antiandrógenos	109
12.6.1	Antiandrógenos esteroideos	109
12.6.1.1	Acetato de ciproterona (ACP)	109
12.6.1.2	Acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona	110
12.6.2	Antiandrógenos no esteroideos	110
12.6.2.1	Nilutamida	110
12.6.2.2	Flutamida	111
12.6.2.3	Bicalutamida	111
12.7	Tratamientos combinados	114
12.7.1	Bloqueo androgénico completo (BAC)	114
12.7.2	Bloqueo androgénico mínimo (o periférico)	114
12.7.3	TPA intermitente o continuo	114
12.7.4	TPA inmediato o diferido	118
12.8	Indicaciones del tratamiento hormonal	119
12.9	Contraindicaciones de diversos tratamientos (tabla 19)	120
12.10	Evolución	121
12.11	Efectos secundarios, calidad de vida y coste del tratamiento hormonal	121
12.11.1	Función sexual	121
12.11.2	Sofocos	121
12.11.2.1	Hormonoterapia	121
12.11.2.2	Antidepresivos	121
12.11.3	Otros efectos secundarios sistémicos del TPA	122
12.11.3.1	Fracturas óseas no metastásicas	122
12.11.3.2	Concentraciones de lípidos	123
12.11.3.3	Síndrome metabólico	123
12.11.3.4	Enfermedad cardiovascular	123
12.12	Calidad de vida (CdV)	123
12.13	Rentabilidad de las opciones de tratamiento hormonal	125
12.14	Recomendaciones relativas al tratamiento hormonal en el cáncer de próstata	125
12.15	Bibliografía	126
14.	SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA	139
14.1	Definición	139
14.2	¿Por qué hay que hacer seguimiento?	139
14.3	¿Cómo hay que hacer el seguimiento?	139
14.3.1	Seguimiento del PSA	139
14.3.2	Definición de progresión del PSA	139
14.3.3	Seguimiento del PSA después de la prostatectomía radical	140
14.3.4	Seguimiento del PSA tras la radioterapia	140
14.3.5	Tacto rectal (TR)	141
14.3.6	Ecografía transrectal (ETR) y biopsia	141
14.3.7	Gammagrafía ósea	141
14.3.8	Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)	141

14.4	¿Cuándo hacer seguimiento?	141
14.5	Recomendaciones relativas al seguimiento tras el tratamiento con intención curativa	142
14.6	Bibliografía	142
15.	SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO HORMONAL	143
15.1	Introducción	143
15.2	Finalidad del seguimiento	144
15.3	Métodos de seguimiento	144
15.3.1	Control del antígeno prostático específico	144
15.3.2	Control de la creatinina, hemoglobina y función hepática	145
15.3.3	Gammagrafía ósea, ecografía y radiografía de tórax	145
15.4	Control de la testosterona	145
15.5	Control de las complicaciones metabólicas	146
15.6	Cronología del seguimiento	146
15.6.1	Pacientes en estadio M0	147
15.6.2	Pacientes en estadio M1	147
15.6.3	CaP resistente a la castración	147
15.7	Recomendaciones relativas al seguimiento después del tratamiento hormonal	147
15.8	Bibliografía	147
16.	TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA	150
16.1	Generalidades	150
16.2	Definiciones	150
16.2.1	Definición de fracaso del tratamiento	150
16.2.2	Definición de recidiva	151
16.3	Recidiva local o sistémica	151
16.3.1	Definición de fracaso local y sistémico	152
16.4	Evaluación de la progresión del PSA	152
16.4.1	Procedimientos diagnósticos en caso de recidiva del PSA después de una PR	152
16.4.2	Pruebas diagnósticas en caso de recidiva del PSA después de la radioterapia	155
16.4.3	Procedimientos diagnósticos en pacientes con recidiva del PSA	155
16.5	Tratamiento de las recidivas exclusivas del PSA	155
16.5.1	Radioterapia por recidiva exclusiva del PSA tras una prostatectomía radical	156
16.5.1.1	Dosis, volumen diana y toxicidad	157
16.5.2	Tratamiento hormonal (TH)	158
16.5.2.1	Tratamiento hormonal adyuvante después de la prostatectomía radical	158
16.5.2.2	TH postoperatorio en caso de recidiva exclusiva del PSA	158
16.5.3	Observación	160
16.5.4	Tratamiento de la recidiva del PSA tras la PR	161
16.6	Tratamiento de las recidivas del PSA después de la radioterapia	161
16.6.1	PR de rescate	161
16.6.1.1	Resumen de la PRR de rescate	162
16.6.2	Ablación crioquirúrgica de la próstata (ACQP) de rescate en caso de fracaso de la radioterapia	162
16.6.3	Braquiterapia de rescate en caso de fracaso de la radioterapia	163
16.6.4	Observación	164
16.6.5	Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (UFAI)	164
16.6.6	Recomendaciones relativas al tratamiento de la recidiva del PSA tras la radioterapia	164

16.7	Recomendaciones relativas al tratamiento de segunda línea tras el tratamiento con intención curativa	165
16.8	Bibliografía	165
17.	CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CaPRC)	173
17.1	Generalidades	173
17.1.1	Mecanismos independientes de los RA	173
17.1.2	Mecanismos dependientes de los RA	174
17.2	Definición de cáncer de próstata recidivante tras la castración	174
17.3	Evaluación del resultado del tratamiento en el CaP independiente de los andrógenos	175
17.3.1	Concentración de PSA como marcador de la respuesta	175
17.3.2	Otros parámetros	176
17.3.3	Criterios de valoración de los estudios	176
17.4	Recomendaciones relativas a la evaluación de la respuesta terapéutica	177
17.5	Privación androgénica en el CaP independiente de la castración	177
17.6	Tratamiento hormonal secundario	177
17.7	Síndrome de retirada de antiandrógenos	178
17.8	Alternativas terapéuticas después del tratamiento hormonal inicial	179
17.8.1	Bicalutamida	179
17.8.2	Cambio a un tratamiento antiandrogénico alternativo	179
17.8.3	Retirada de antiandrógenos acompañada de ketoconazol simultáneo	180
17.8.4	Estrógenos	180
17.8.5	Futuro de los antiandrógenos	180
17.8.5.1	MDV3100	180
17.8.5.2	Acetato de abiraterona	180
17.9	Tratamiento no hormonal (citotóxico)	181
17.9.1	Momento de administración de la quimioterapia en el CaPHR metastásico	181
17.9.2	Taxanos en combinación para tratar el CaPHR	182
17.9.3	Mitoxantrona combinada con corticosteroides	182
17.9.4	Estrategias alternativas de tratamiento combinado	183
17.9.5	Estramustina en tratamientos combinados	183
17.9.6	Ciclofosfamida oral	183
17.9.7	Cisplatino y carboplatino	183
17.9.8	Suramina	183
17.9.9	Fármacos no citotóxicos: vacunas	183
17.9.10	Objetivos óseos específicos	184
17.9.11	Quimioterapia de rescate	184
17.10	Opciones terapéuticas paliativas	185
17.10.1	Metástasis óseas dolorosas	185
17.10.2	Complicaciones frecuentes debidas a metástasis óseas	185
17.10.3	Bisfosfonatos	185
17.11	Resumen del tratamiento después del tratamiento hormonal	186
17.12	Recomendaciones relativas al tratamiento citotóxico en el CaPRC	186
17.13	Recomendaciones relativas al tratamiento paliativo del CaPRC	187
17.14	Bibliografía	187
18.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	198

1. INTRODUCCIÓN

El equipo de la guía clínica sobre el cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología (EAU) ha elaborado este documento de guía clínica con el fin de ayudar a los profesionales médicos en la evaluación del tratamiento basado en datos científicos del cáncer de próstata. El equipo multidisciplinar de expertos consta de urólogos, oncólogos radioterápicos, un oncólogo médico y un anatomopatólogo.

Siempre que ha sido posible, se ha asignado un grado de comprobación científica (GCC), un grado de recomendación (GR) o ambos (1). La finalidad de la graduación de las recomendaciones es proporcionar transparencia entre los datos científicos de fondo y la recomendación efectuada (tablas 1 y 2).

Ha de resaltarse que la presente guía clínica contiene información relativa al tratamiento de un paciente concreto con arreglo a una estrategia general normalizada.

1.1 Metodología

Las recomendaciones recogidas en la presente guía clínica se basan en una búsqueda bibliográfica sistemática realizada por los miembros del equipo (1). Se efectuaron búsquedas en las bases de datos MedLine, Embase y Web of Science para identificar artículos originales, artículos de revisión y editoriales en los que se abordara la “epidemiología”, los “factores de riesgo”, el “diagnóstico”, la “estadificación” y el “tratamiento” del cáncer de próstata. Se utilizó el vocabulario controlado de la base de datos MeSH (Medical Subject Headings) junto con un protocolo “sin texto”, que combinaba “cáncer de próstata” con los términos “diagnóstico”, “cribado”, “estadificación”, “vigilancia activa”, “prostatectomía radical”, “radioterapia externa”, “braquiterapia”, “privación androgénica”, “quimioterapia”, “recidiva”, “tratamiento de rescate” y “seguimiento” para garantizar la sensibilidad de las búsquedas.

En esta revisión se tuvieron en cuenta todos los artículos publicados entre enero de 2009 (actualización anterior) y enero de 2010. En todas las bases de datos se identificó un total de 11.834 registros. El equipo de expertos revisó estos registros para seleccionar los artículos con el mayor grado de comprobación científica con arreglo a un esquema de valoración adaptado de los Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (tabla 1) (2).

1.2 Historial de publicaciones

La guía clínica sobre el cáncer de próstata se publicó por primera vez en 2001, con actualizaciones parciales en 2003 y 2007, seguido de una actualización a texto íntegro completo en 2009. Esta publicación de 2010 supone una actualización considerable; se han revisado todos los apartados, salvo los capítulos 2 (Generalidades), 4 (Factores de riesgo), 7 (Estadificación) y 14 (Seguimiento después del tratamiento primario con intención curativa). Existen varias versiones diferentes de esta Guía clínica sobre el cáncer de próstata, incluida una guía de referencia rápida y varios documentos traducidos. Todos los textos pueden verse y descargarse para uso personal en el sitio web de la sociedad: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

Tabla 1: Grado de comprobación científica.

Grado	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización

- 2b Datos científicos procedentes de al menos un estudio semiexperimental bien diseñado de otro tipo
- 3 Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
- 4 Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia

Modificado de Sackett y cols. (2).

Tabla 2: Grado de recomendación.

Grado Naturaleza de las recomendaciones

- A Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado
- B Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
- C Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

Modificado de Sackett y cols. (2).

1.3 Bibliografía

1. Aus G, Chapple C, Hanûs T, Irani J, Lobel B, Loch T, Mitropoulos D, Parsons K, Plass K, Schmid HP. The European Association of Urology (EAU) Guidelines Methodology: A Critical Evaluation. *Eur Urol* 2009 Nov;56(5):859-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657895>
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed March 2010].

2. GENERALIDADES

Hoy en día, el cáncer de próstata (CaP) se considera uno de los problemas médicos más importantes a los que se enfrenta la población masculina. En Europa, el CaP es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por 1.000 varones, superando en número a los cánceres de pulmón y colorrectal (1). Además, el CaP constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones (2). Además, desde 1985, se ha producido un ligero aumento del número de muertes por CaP en la mayoría de las naciones, incluso en países o regiones en los que el CaP no es frecuente (3).

El CaP afecta a los varones ancianos con mayor frecuencia que a los jóvenes. Por consiguiente, supone un mayor problema de salud en los países desarrollados, ya que cuentan con una mayor proporción de varones ancianos. Así, alrededor del 15 % de los cánceres en varones son CaP en los países desarrollados, en comparación con el 4 % en aquellos en vías de desarrollo (4). Conviene señalar que hay notables diferencias regionales en las tasas de incidencia de CaP. Por ejemplo, en Suecia, donde existe una esperanza de vida prolongada y la mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco es relativamente pequeña, el CaP es la neoplasia maligna más frecuente en los varones, de modo que representó el 37 % de todos los casos nuevos de cáncer en 2004 (5).

2.1 Bibliografía

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718248>
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar;58(2):71-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287387>
3. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001 Oct;37(Suppl 8):S4-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602373>
5. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm.
http://sjp.sagepub.com/cgi/reprint/34/67_suppl/3.pdf
Update

3. CLASIFICACIÓN

La clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) de 2009 del CaP se presenta en la tabla 3 (1).

Tabla 3: Clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del CaP*.

T - Tumor primario

TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen
T1a	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado
T1b	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado
T1c	Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])
T2	Tumor limitado a la próstata ¹
T2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
T2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
T2c	El tumor afecta a los dos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática ²
T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

N - Ganglios linfáticos regionales³

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis ganglionares regionales

M - Metástasis a distancia⁴

MX	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Huesos
M1c	Otros focos

¹ Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.

² La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

³ Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.

⁴ Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

Agrupamiento pronóstico

Grupo I	T1a-c	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0 PSA < 10	Gleason ≤ 6
Grupo IIA	T1a-c	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0 PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a, b	N0	M0 PSA < 20	Gleason ≤ 7
Grupo IIb	T2c	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0 PSA ≥ 20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0 Cualquier PSA	Gleason ≥ 8
Grupo III	T3a, b	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason

Nota: cuando no se disponga del PSA o de la puntuación de Gleason, el agrupamiento debe determinarse en función de la categoría Tc y sea cual sea el valor disponible, PSA o puntuación de Gleason. Cuando no se disponga de ninguno de ellos, no es posible el agrupamiento pronóstico, por lo que ha de emplearse el agrupamiento por estadios.

3.1 Puntuación de Gleason

La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para graduar el adenocarcinoma de próstata (2). Sólo puede evaluarse en material de biopsia (biopsia con trocar o piezas quirúrgicas) y no deben utilizarse preparaciones citológicas. La puntuación de Gleason es la suma de los dos patrones más frecuentes (grado 1-5) de crecimiento tumoral observados y oscila entre 2 y 10, siendo 2 el menos agresivo y 10 el más agresivo. En la biopsia por punción, se recomienda incluir siempre el peor grado, aunque se encuentre en < 5 % del material de biopsia (3).

3.2 Bibliografía

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.
<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471222887.html>
2. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974 Jan;111(1):58-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4813554>
3. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol 2005 May; (Suppl);216:20-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019757>

4. FACTORES DE RIESGO

No se conocen bien los factores que determinan el riesgo de padecer un CaP clínico, si bien se han identificado algunos. Hay tres factores de riesgo conocidos de CaP: aumento de la edad, origen étnico y herencia. Cuando un familiar de primer grado padece un CaP, se duplica el riesgo como mínimo. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces (1,2). Una pequeña subpoblación de pacientes con CaP (aproximadamente el 9 %) presenta un auténtico CaP hereditario. Éste se define como tres o más familiares afectados o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir, antes de los 55 años (3). Los pacientes con CaP hereditario suelen tener un comienzo 6-7 años antes que los casos espontáneos, pero no difieren en otros sentidos (4).

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo (5). Este dato contrasta claramente con la incidencia de CaP clínico, que difiere mucho entre distintas zonas geográficas, de modo que es elevada en Estados Unidos y Europa septentrional y baja en el sureste asiático (6). Sin embargo, cuando los varones japoneses emigran de Japón a Hawái, aumenta su riesgo de CaP; cuando emigran a California, su riesgo aumenta aún más, de modo que se aproxima al de los valores estadounidenses (7) (grado de comprobación científica: 2).

Estos datos indican que hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el denominado CaP latente al CaP clínico. Se ha expuesto que diversos factores, tales como el consumo de alimentos, el modelo de conducta sexual, el consumo de alcohol, la exposición a radiación ultravioleta y la exposición laboral, tienen importancia etiológica (8). El CaP es un candidato ideal para la aplicación de medidas preventivas exógenas, como prevención alimentaria y farmacológica, debido a algunas características concretas: prevalencia elevada, latencia prolongada, dependencia endocrina, disponibilidad de marcadores séricos (PSA) y lesiones precursoras histológicas (PIN). Entre los factores alimentarios/nutricionales que podrían influir en su aparición figuran aporte calórico total (tal y como refleja el índice de masa corporal), grasa de origen alimentario, carne cocinada, micronutrientes y vitaminas (carotenoides, retinoides, vitaminas C, D y E), consumo de frutas y verduras, minerales (calcio, selenio) y fitoestrógenos (isoflavonoides, flavonoides, lignanos). Dado que la mayoría de los estudios publicados hasta ahora son análisis de casos y controles, sigue habiendo más preguntas que datos científicos contratados para contestarlas. Hay en curso varios ensayos aleatorizados a gran escala en los que se está intentando aclarar la importancia de estos factores de riesgo y el potencial de una prevención eficaz del CaP (9).

En resumen, los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de padecer un CaP clínico, mientras que los factores exógenos podrían tener una influencia importante en este riesgo. La cuestión fundamental es si existen datos suficientes para recomendar modificaciones del modo de vida (menor consumo de grasas animales y mayor consumo de frutas, cereales y verduras) con el fin de reducir el riesgo (10). Hay ciertos datos que respaldan este tipo de recomendación y esta información puede facilitarse a los familiares varones de pacientes con CaP que preguntan acerca de los efectos de la alimentación (grado de comprobación científica: 2-3).

4.1 Bibliografía

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251225>
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996 Jan;77(1):138-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630920>
3. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 Apr;89(8):3367-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565627>
4. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002 Sep;168(3):906-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187189>
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov;20(5):680-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>
6. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
7. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984 Feb;33(2): 223-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6693200>
8. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul;4(7):519-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229477>
9. Schmid H-P, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Dräger B J. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention. Recent Results Cancer Res* 2007;174:101-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302190>
10. Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144904>

5. CRIBADO Y DETECCIÓN PRECOZ

Se define cribado poblacional o colectivo como la exploración de varones asintomáticos (en riesgo). Suele llevarse a cabo como parte de un ensayo o estudio y es iniciado por el encargado del cribado. Por el contrario, la detección precoz o cribado oportunista conlleva búsquedas de casos individuales, que son iniciadas por la persona objeto del cribado (paciente) o por su médico. El objetivo principal de ambos tipos de cribado tiene dos aspectos:

1. Reducción de la mortalidad por CaP. El objetivo no es detectar cada vez más carcinomas, como tampoco lo es la supervivencia porque se ve influida enormemente por el tiempo transcurrido desde el diagnóstico.
2. La calidad de vida, expresada en años de vida ajustados por la calidad (AVAC), es importante.

Las tendencias de la mortalidad por CaP varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado (1). La mortalidad por CaP se ha reducido en Estados Unidos, Austria, Reino Unido y Francia, mientras que la supervivencia a los 5 años ha aumentado en Suecia entre 1960 y 1988, debido probablemente a un incremento de la actividad diagnóstica y a una mayor detección de tumores no mortales (2). Sin embargo, esta tendencia no se confirmó en un estudio similar realizado en los Países Bajos (3). El descenso de la mortalidad observado recientemente en los Estados Unidos se atribuye a menudo a la política de cribado agresivo adoptada de forma generalizada, aunque aún no hay una prueba absoluta de que el cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad por CaP (3) (grado de comprobación científica: 2).

Un proyecto de cribado no aleatorizado en el Tirol (Austria) podría respaldar la hipótesis de que el cribado resulta eficaz para reducir la mortalidad por CaP. Se ha utilizado un programa de detección precoz y tratamiento libre para explicar la disminución del 33 % de la mortalidad por CaP observada en el Tirol en comparación con el resto de Austria (5) (grado de comprobación científica: 2b). Además, un estudio canadiense ha deparado tasas de mortalidad más bajas en los varones aleatorizados a un cribado activo del CaP (6), aunque se han puesto en duda estos resultados (7). Los resultados positivos atribuidos al cribado también se han visto contradichos por un estudio comparativo entre la ciudad estadounidense de Seattle (población sometida a cribado intensivo) y el estado estadounidense de Connecticut (población sometida a cribado ocasional) (8). Este estudio no reveló diferencias en cuanto a reducción de la mortalidad por CaP (grado de comprobación científica: 2b), incluso al tener en cuenta la enorme diversidad en la evaluación del PSA y el tratamiento.

Los resultados muy esperados de dos ensayos prospectivos y aleatorizados se publicaron en 2009. En el ensayo sobre el cribado del cáncer PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian) se aleatorizó a 76.693 varones en 10 centros estadounidenses a someterse a un cribado anual con PSA y tacto rectal (TR) o a recibir la asistencia habitual como control. Tras 7 años de seguimiento, la incidencia de CaP por 10.000 años-persona fue de 116 (2.820 cánceres) en el grupo de cribado y de 95 (2.322 cánceres) en el grupo de control (razón de riesgos, 1,22) (9). La incidencia de muertes por 10.000 años-persona fue de 2,0 (50 muertes) en el grupo de cribado y de 1,7 (44 muertes) en el grupo de control (razón de riesgos, 1,13). Los datos al cabo de 10 años estuvieron completos al 67 % y fueron compatibles con estos hallazgos generales. El equipo del proyecto PLCO concluyó que la mortalidad relacionada con el CaP fue muy baja y no difirió significativamente entre los dos grupos del estudio (grado de comprobación científica: 1b).

En el estudio ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) se incluyó a 162.243 varones de siete países de entre 55 y 69 años de edad. Estos varones fueron asignados aleatoriamente a un grupo al que se ofreció cribado mediante PSA con un promedio de una vez cada 4 años o a un grupo de control sin cribado. Durante una mediana de seguimiento de 9 años, la incidencia acumulada de CaP fue del 8,2 % en el grupo de cribado y del 4,8 % en el grupo de control (10). La razón de riesgos de mortalidad por CaP fue de 0,80 en el grupo de cribado en comparación con el grupo de control. La diferencia de riesgo absoluto fue de 0,71 muertes por 1.000 varones. Esto significa que tendría que haberse sometido a cribado a 1.410 varones y haber tratado a otros 48 casos de CaP para evitar una muerte por CaP. Los investigadores ERSPC llegaron a la conclusión de que el cribado basado en el PSA redujo la mortalidad por CaP en un 20 %, si bien se asoció a un riesgo elevado de diagnóstico excesivo (grado de comprobación científica: 1b).

Ambos ensayos han sido objeto de una atención considerable y de distintos comentarios. En el estudio PLCO, la tasa de cumplimiento en el grupo de cribado fue del 85 % con respecto a la determinación del PSA y del 86 % con respecto al TR. Sin embargo, la tasa de contaminación en el grupo de control fue tan elevada como del 40 % en el primer año y aumentó al 52 % en el sexto año en relación con la determinación del PSA, mientras que osciló entre el 41 % y 46 % en relación con el TR. Además, el cumplimiento relacionado con la biopsia tan sólo fue del 40-52 % frente al 86 % en el estudio ERSPC. Por tanto, es probable que el estudio PLCO no pueda responder si el cribado influye en la mortalidad por CaP.

En el estudio ERSCP, los efectos beneficiosos reales sólo serán evidentes tras 10-15 años de seguimiento, debido especialmente a que la reducción del 41 % de las metástasis en el grupo de cribado tendrá repercusión.

A tenor de los resultados de estos dos ensayos aleatorizados extensos, la mayor parte de las principales sociedades urológicas, sino todas, concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del CaP. Por el contrario, la detección precoz (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas bien informadas (véase también el apartado 6, Diagnóstico). Dos cuestiones fundamentales siguen sin respuesta y siguen siendo empíricas:

- A qué edad debe iniciarse la detección precoz.
- Cuál es el intervalo para el PSA y el TR.

Se ha propuesto una determinación basal del PSA a los 40 años de edad en la que podría basarse el intervalo de cribado posterior (11) (grado de recomendación: B). Un intervalo de cribado de 8 años podría ser suficiente en los varones con un valor inicial de PSA ≤ 1 ng/ml (12). No serían necesarios nuevos análisis de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal ≤ 3 ng/ml debido a su riesgo muy bajo de fallecer por CaP (13).

5.1 Bibliografía

1. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001 Jun;92(6):893-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11351313>
2. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996 Sep;88(17):1216-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780631>
3. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999 May;81(4):551-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225443>
4. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007 Apr;18(3):279-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206534>
5. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schönitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001 Sep;58(3):417-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549491>
6. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Lévesque J, Belanger A. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38(2):83-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973093>
7. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999 Feb;40(2):130-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386474>
8. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002 Oct;325(7367):740.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364300>
9. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Redding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297566>
11. Börgermann C, Loertzer H, Hammerer P, Fornara P, Graefen M, Rübber H. [Problems, objective, and substance of early detection of prostate cancer]. *Urologe A* 2010 Feb;49(2):181-9. [Article in German].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180057>
12. Roobol MJ, Roobol DW, Schröder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005 Feb;65(2):343-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050>

13. Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? J Urol 2008 Apr;174(2)(Suppl 1):600 abstract #1751.

6. DIAGNÓSTICO*

Los principales instrumentos diagnósticos para obtener indicios de CaP son el tacto rectal, la concentración sérica de PSA y la ecografía transrectal (ETR). El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de adenocarcinoma en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas. El examen histopatológico también permite la gradación y determinación de la extensión del tumor.

6.1 Tacto rectal (TR)

La mayor parte de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden detectarse mediante TR cuando el volumen es de unos 0,2 ml o mayor. Un TR sospechoso es una indicación absoluta de biopsia de próstata. En aproximadamente el 18 % de todos los pacientes se detecta un CaP a partir de un TR sospechoso aislado, con independencia de la concentración de PSA (1) (grado de comprobación científica: 2a). Un TR sospechoso en pacientes con un valor de PSA de hasta 2 ng/ml tiene un valor predictivo positivo del 5 %-30 % (2) (grado de comprobación científica: 2a).

*Agradecimientos: el apartado 6.4 se basa en parte en la guía clínica del Grupo de oncología urológica del estudio AUO de la Sociedad Austriaca de Urología y Andrología (W. Höttl, W. Loidl, M. Rauchenwald, M. Müller, M. Klimpfinger, A. Schratte-Sehn, C. Brössner).

6.2 Antígeno prostático específico (PSA)

La determinación de la concentración de PSA ha revolucionado el diagnóstico del CaP (3). El PSA es una serina proteasa afin a la calicreína que producen casi exclusivamente las células epiteliales de la próstata. A efectos prácticos, tiene especificidad de órgano, pero no de cáncer. Por tanto, las concentraciones séricas pueden aumentar en presencia de hipertrofia benigna de próstata (HBP), prostatitis y otras enfermedades no malignas. El valor de PSA como variable independiente es un mejor factor predictivo de cáncer que los hallazgos sospechosos en el TR o la ETR (4).

Hay muchos equipos diferentes de análisis comercial para determinar el PSA, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada (5). La concentración de PSA es un parámetro continuo: cuanto mayor es el valor, más probabilidades hay de que exista un CaP (tabla 4). Esto significa que no hay un valor umbral o límite superior aceptado de forma universal. El hallazgo de que muchos varones pueden tener un CaP, a pesar de presentar concentraciones bajas de PSA, ha sido subrayado por los resultados recientes de un estudio de prevención estadounidense (6) (grado de comprobación científica: 2a). En la tabla 4 se presenta la tasa de CaP en relación con el PSA sérico en 2.950 varones del grupo placebo y con valores normales de PSA.

Tabla 4: Riesgo de CaP en relación con unos valores bajos de PSA.

Concentración de PSA (ng/ml)	Riesgo de CaP
0-0,5	6,6 %
0,6-1	10,1 %
1,1-2	17,0 %
2,1-3	23,9 %
3,1-4	26,9 %
PSA = antígeno prostático específico.	

Estos datos ponen de relieve una cuestión importante con respecto a la disminución del umbral de concentración de PSA, a saber, cómo evitar la detección de cánceres insignificantes cuya evolución natural tiene pocas probabilidades de ser potencialmente mortal (7). Hasta ahora, no se dispone de datos a largo plazo que ayuden a determinar el valor umbral óptimo de PSA para detectar un CaP no palpable, pero clínicamente significativo (grado de comprobación científica: 3).

Se han descrito varias modificaciones del valor de PSA en suero, lo que podría mejorar la especificidad del PSA en la detección precoz del CaP. Entre ellas figuran: densidad del PSA, densidad del PSA de la zona de transición, intervalos de referencia específicos de la edad y formas moleculares de PSA. Sin embargo, estos derivados y ciertas isoformas del PSA (cPSA, proPSA, BPSA, iPSA) tienen utilidad limitada en el contexto clínico habitual, por lo que no se ha considerado su inclusión en esta guía clínica.

6.2.1 Cociente de PSA libre/total (PSA l/t)

El cociente de PSA libre/total (PSA l/t) es el concepto más investigado y utilizado en la práctica clínica para diferenciar entre HBP y CaP. Este cociente se utiliza para estratificar el riesgo de CaP en los varones con una concentración total de PSA entre 4 y 10 ng/ml y un TR negativo. En un estudio prospectivo multicéntrico se identificó CaP en la biopsia en el 56 % de los varones con un PSA l/t < 0,10, pero sólo en el 8 % de aquellos con un PSA l/t > 0,25 (8) (grado de comprobación científica: 2a). No obstante, este concepto debe emplearse con precaución porque diversos factores preanalíticos y clínicos podrían influir en el PSA l/t. Por ejemplo, el PSA libre es inestable a 4 °C y a temperatura ambiente. Además, las características del análisis pueden variar y una HBP concomitante en una próstata grande puede originar un 'efecto de dilución' (9). Además, el PSA l/t no resulta clínicamente útil en caso de un valor sérico total de PSA > 10 ng/ml y en el seguimiento de los pacientes con CaP conocido.

6.2.2 Velocidad del PSA (V-PSA) y tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA)

Hay dos métodos de medición del PSA a lo largo del tiempo. Son los siguientes:

Velocidad del PSA (V-PSA), definida como un incremento anual absoluto del PSA sérico (ng/ml/año) (10) (grado de comprobación científica: 1b).

Tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA), que mide el aumento exponencial del PSA sérico a lo largo del tiempo, lo que refleja una variación relativa (11).

Estos dos conceptos pueden tener importancia pronóstica en los pacientes con CaP tratado (12). Sin embargo, su uso es limitado en el diagnóstico del CaP debido al ruido de fondo (volumen total de la próstata, HBP), las variaciones del intervalo entre las determinaciones de PSA y la aceleración/desaceleración de la V-PSA y el TD-PSA a lo largo del tiempo. En estudios prospectivos se ha demostrado que estas determinaciones no proporcionan información adicional en comparación con el PSA solo (13-16).

6.2.3 Marcador PCA3

A diferencia de los marcadores séricos comentados anteriormente, el marcador de ARNm no codificador específico de la próstata, PCA3, se mide en el sedimento de orina obtenido después de un masaje prostático. Las principales ventajas del PCA3 sobre el PSA son su sensibilidad y especificidad algo mayores. La concentración de PCA3 presenta aumentos leves, pero significativos, del AUC de biopsias positivas (17), pero no se ve afectada por el volumen prostático ni la prostatitis (18-20). Hay datos contradictorios acerca de si los valores de PCA3 están relacionados con la agresividad del tumor. Aunque el PCA3 podría tener utilidad para identificar CaP en los varones con biopsias inicialmente negativas a pesar de un PSA elevado, la determinación de PCA3 sigue siendo experimental. En un futuro próximo es posible que varias pruebas diagnósticas moleculares pasen del laboratorio al contexto clínico, por ejemplo, detección de genes de fusión TMRSS2-erg específicos del CaP en el sedimento de orina obtenido después de un masaje prostático (21,22).

Hasta ahora, ninguno de los biomarcadores señalados se utiliza habitualmente para asesorar a pacientes concretos sobre la necesidad de practicar una biopsia de próstata para descartar un CaP.

6.3 Ecografía transrectal (ETR)

No siempre se observa el cuadro clásico de un área hipoeoica en la zona periférica de la próstata (23). La ETR en escala de grises no detecta áreas de CaP con una fiabilidad adecuada. Por consiguiente, no resulta útil sustituir las biopsias sistemáticas por biopsias dirigidas de las áreas sospechosas. Sin embargo, las biopsias adicionales de las áreas sospechosas pueden ser útiles.

6.4 Biopsia de próstata

6.4.1 Biopsia basal

La necesidad de una biopsia de próstata ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un TR sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad biológica del paciente, las posibles enfermedades concomitantes (índice ASA e Índice de comorbilidad de Charlson) y las consecuencias terapéuticas.

El primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe comprobarse al cabo de unas semanas con el mismo análisis en condiciones normalizadas (es decir, sin eyaculación ni manipulación, como sondaje, cistoscopia o resección transuretral, y sin infección urinaria) en el mismo laboratorio diagnóstico, utilizando los mismos métodos (24,25) (grado de comprobación científica: 2a).

Ahora se considera que la norma asistencial es la práctica de biopsias de próstata guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal (26,27) (grado de comprobación científica: 1b).

El acceso perineal guiado por ecografía representa una alternativa útil en situaciones especiales, por ejemplo, después de una amputación rectal.

6.4.2 Biopsias de repetición

Las indicaciones de las biopsias de repetición son:

- Elevación del PSA o PSA persistente, TR sospechoso.
- Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El momento óptimo para repetir la biopsia es incierto. Depende del resultado histológico de la biopsia de ASAP basal y de una sospecha persistente de CaP (PSA alto o elevación importante, TR sospechoso, antecedentes familiares). Cuanto más tarde se practique la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección (28).

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado como hallazgo aislado ya no se considera indicación para repetir la biopsia (29) (grado de comprobación científica: 2a). Así pues, la biopsia de repetición debe ser desencadenada por otras características clínicas, como los hallazgos del TR y la concentración de PSA. Cuando la PIN es extensa (es decir, en varios focos de biopsia), podría ser un motivo para repetir precozmente la biopsia, ya que aumenta ligeramente el riesgo de CaP posterior (30). Cuando la sospecha clínica de CaP persiste a pesar de biopsias de próstata negativas, puede utilizarse resonancia magnética (RM) para investigar la posibilidad de un CaP de localización anterior, seguido de ETR y biopsias guiadas por RM de la región sospechosa (31).

6.4.3 Biopsia por saturación

La incidencia de CaP detectados mediante biopsias de repetición por saturación oscila entre el 30 % y 43 % y depende del número de cilindros de biopsia obtenidos durante biopsias previas (32) (grado de comprobación científica: 2a). En situaciones especiales, la biopsia por saturación puede realizarse con la técnica transperineal. Así se detectará otro 38 % de CaP. La tasa elevada de retención urinaria (10 %) es un inconveniente (biopsia estereotáctica 3D) (33) (grado de comprobación científica: 2b).

6.4.4 Focos de obtención de muestras y número de cilindros

En las biopsias basales, los focos de obtención de muestras deben ser lo más posteriores y laterales posibles en la zona periférica de la glándula. Han de obtenerse cilindros adicionales a partir de las áreas sospechosas según el TR/ETR. Han de elegirse de forma individual.

La biopsia por sextantes ya no se considera adecuada. Con un volumen glandular de 30-40 ml, han de obtenerse muestras de al menos ocho cilindros. El uso de más de 12 cilindros no es significativamente más concluyente (34) (grado de comprobación científica: 1a). En el British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study se ha recomendado la obtención de 10 biopsias con trocar (35) (grado de comprobación científica: 2a).

6.4.5 Resección transuretral de la próstata (RTUP) diagnóstica

El uso de la RTUP diagnóstica en lugar de biopsias de repetición tiene una importancia escasa. Su tasa de detección no es superior al 8 %, lo que hace de ella un instrumento inadecuado para la detección del cáncer (36) (grado de comprobación científica: 2a).

6.4.6 Biopsia de vesículas seminales

Las indicaciones de la biopsia de vesículas seminales no están bien definidas. Con concentraciones de PSA > 15-20 ng/ml, una biopsia sólo es útil cuando el resultado tendrá una repercusión decisiva en el tratamiento, es decir, si descarta una extirpación radical del tumor o la radioterapia con intención curativa. Con concentraciones de PSA > 15-20 ng/ml, la posibilidad de afectación tumoral es del 20 %-25 % (37) (grado de comprobación científica: 2a).

6.4.7 Biopsia de la zona de transición

La obtención de muestras de la zona de transición (ZT) durante las biopsias basales depara una tasa de detección muy baja, por lo que su uso debería quedar limitado a las biopsias de repetición (38) (grado de comprobación científica: 1b).

6.4.8 Antibióticos

Los antibióticos por vía oral o intravenosa son el tratamiento más reciente. La posología óptima y la duración del tratamiento son variables. Las quinolonas son los fármacos de elección, siendo ciprofloxacino superior a ofloxacino (39) (grado de comprobación científica: 1b).

6.4.9 Anestesia local

El bloqueo periprostático guiado por ecografía es lo más moderno (40) (grado de comprobación científica: 1b). El hecho de que el depósito sea apical o basal no supone ninguna diferencia. La instilación intrarrectal de un anestésico local es claramente inferior a la infiltración periprostática (41) (grado de comprobación científica: 1b).

6.4.10 Biopsia por aspiración con aguja fina

La biopsia por aspiración con aguja fina no es tan eficaz como la biopsia con trocar transrectal guiada por ETR debido a la falta de uropatólogos con experiencia en citología. Además, las biopsias con trocar transrectal guiada por ETR aportan más información sobre la puntuación de Gleason y la extensión del tumor.

6.4.11 Complicaciones

Las tasas de complicaciones son bajas (tabla 5) (42). Entre las complicaciones leves figuran macrohematuria y hematospermia. Se han comunicado infecciones graves después del procedimiento en < 1 % de los casos. El aumento reciente del número de cilindros de biopsia obtenidos no ha incrementado la tasa de complicaciones graves con necesidad de tratamiento.

El ácido acetilsalicílico a dosis bajas ya no es una contraindicación absoluta (43) (grado de comprobación científica: 1b).

Tabla 5: Porcentaje por sesión de biopsia, con independencia del número de cilindros de biopsia*.

Complicaciones	% de biopsias
Hematospermia	37,4
Hemorragia procedente de la uretra o vejiga urinaria (> 1 día)	14,5
Fiebre	0,8
Sepsis de origen urológico	0,3
Hemorragia rectal	2,2
Retención urinaria	0,2
Prostatitis	1,0
Epididimitis	0,7

* Adaptado de la guía clínica de consenso del NCCN, versión 1, 2007 (33).

6.5 Anatomía patológica de las biopsias por punción de próstata

6.5.1 Examen macroscópico y procesamiento

Las biopsias con trocar de la próstata obtenidas de diferentes focos se envían habitualmente al laboratorio de anatomía patológica en viales independientes que deben procesarse en cartuchos independientes. Antes del procesamiento, ha de anotarse el número de cilindros por vial y la longitud de cada cilindro. Existe una correlación significativa entre la longitud del tejido de biopsia de próstata en el portaobjetos histológico y la tasa de detección de CaP (44). A fin de conseguir un aplanamiento y alineamiento óptimos de los cilindros individuales, ha de incluirse un máximo de tres cilindros por cartucho y emplearse esponjas o papel para mantener los cilindros estirados y planos (45,46). Para optimizar la detección de lesiones pequeñas, los bloques deben cortarse en tres niveles (38). Resulta útil preparar sistemáticamente cortes de tejido intermedio por si se necesita una inmunotinción adicional.

6.5.2 Examen microscópico e informes

El diagnóstico de CaP se basa en el examen histológico. Sin embargo, la inmunotinción también puede ser útil (47,48). Han de contemplarse técnicas de tinción auxiliares (por ejemplo, tinción de células basales) y cortes adicionales (más profundos) cuando se identifique una lesión glandular sospechosa (48,49). En caso de lesiones sospechosas en las biopsias, la incertidumbre diagnóstica se resuelve a menudo mediante una consulta intradepartamental y una segunda opinión de un centro externo (47). En los informes de biopsias de próstata debe utilizarse terminología clara y concisa (46) (tabla 6) y evitar términos como 'atipia', 'glándulas atípicas' o 'posiblemente maligno'.

Tabla 6: Términos diagnósticos utilizados para describir los hallazgos en una biopsia de próstata*.

- Benigno/negativo en cuanto a neoplasia maligna. Si procede, inclúyase una descripción (por ejemplo, atrofia). Puede añadirse inflamación crónica (opcional)
- Inflamación activa, negativo en cuanto a neoplasia maligna
- Hiperplasia adenomatosa/adenosis atípica, sin signos de neoplasia maligna
- Inflamación granulomatosa, negativo en cuanto a neoplasia maligna

- PIN de alto grado, negativo en cuanto a adenocarcinoma
 - PIN de alto grado con glándulas atípicas sospechosas de adenocarcinoma
 - Foco de glándulas atípicas/lesiones sospechosas de adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma
-

*Tomado de Van der Kwast, 2003 (36).

PIN = neoplasia intraepitelial prostática.

Para cada foco de biopsia, indíquese la proporción de biopsias positivas en cuanto a carcinoma y la puntuación de Gleason, utilizando el sistema adoptado en 2005 (50).

Según la convención internacional actual, la puntuación de Gleason (modificada) de cánceres detectados en una biopsia de próstata corresponde al grado de Gleason del componente de carcinoma predominante (más extenso) más el mayor grado, con independencia de la extensión (sin regla del 5 %). Cuando el carcinoma consta en gran medida de un carcinoma de grado 4/5, ha de ignorarse la identificación de una porción pequeña (< 5 % del carcinoma) de glándulas de grado 2 o 3 de Gleason. En las biopsias de próstata no debería darse un diagnóstico de puntuación de Gleason 4 o inferior (50). Ha de comunicarse la presencia de carcinoma intracanalicular y extensión extraprostática. Además de una descripción de las características de carcinoma en cada foco de biopsia, debe proporcionarse una puntuación de Gleason global en función de los hallazgos en las biopsias individuales. La presencia de invasión perineural se describe con frecuencia, aunque existen datos contradictorios acerca de su utilidad como indicador pronóstico (51,52). La proporción (%) o longitud (mm) de la afectación tumoral por foco de biopsia se correlaciona con el volumen tumoral, la extensión extraprostática y el pronóstico tras la prostatectomía (52-54), por lo que debe registrarse. La longitud del carcinoma (mm) y el porcentaje de la biopsia con afectación por carcinoma tienen el mismo efecto pronóstico (55).

La extensión de un único foco pequeño de adenocarcinoma, que se identifica en tan sólo una de las biopsias, debe indicarse claramente (por ejemplo, < 1 mm o < 1 %), dado que podría ser una indicación de una evaluación diagnóstica adicional antes de elegir el tratamiento. En algunos estudios, la observación de un carcinoma < 3 mm en una biopsia con una puntuación de Gleason de 5-6 se ha asociado con frecuencia a un cáncer insignificante y a un mayor riesgo de cáncer evanescente (56-58). Una biopsia de próstata que no contenga tejido prostático glandular podría informarse como inadecuada para fines diagnósticos, salvo en caso de biopsias de estadificación.

En un estudio reciente se ha evaluado la concordancia entre patrón y cambio de grupo pronóstico de la puntuación de Gleason convencional y modificada (59). La evaluación se basó en 172 biopsias prostáticas por punción de pacientes que se sometieron posteriormente a una prostatectomía radical (PR). Se consideraron cuatro grupos pronósticos de puntuación de Gleason, divididos en las puntuaciones de 2-4, 5-6, 7 y 8-10. A fin de comprobar el poder de discriminación de la puntuación de Gleason modificada, se comparó la variable del tiempo hasta el resultado de ausencia de progresión bioquímica, según los grupos pronósticos, entre las puntuaciones convencional y revisada. El mayor efecto de las recomendaciones de consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica acerca de la puntuación de Gleason se observó sobre el patrón secundario, que presentó el menor porcentaje de concordancia y se reflejó en un cambio hacia grupos pronósticos de Gleason más altos. De los 172 pacientes en los que cambió el grupo pronóstico de Gleason (a un grado más alto) basándose exclusivamente en los criterios de consenso, 46 (26,7 %) tenían un valor preoperatorio de PSA más elevado, tumores más extensos y bordes quirúrgicos positivos, así como un mayor estadio anatomopatológico. En esta serie, la puntuación de Gleason revisada identificó a un mayor número de pacientes del grupo pronóstico agresivo (puntuación de Gleason de 8-10) con un tiempo significativamente más breve hasta el resultado de ausencia de progresión bioquímica después de la PR (p en la prueba del rango logarítmico = 0,011). Estos datos demuestran que las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Patología Urológica representan una mejora de gran valor del sistema de clasificación convencional de Gleason.

6.6 Histopatología de las piezas de prostatectomía radical (PR)

6.6.1 Procesamiento de la pieza de PR

El examen histopatológico de piezas de PR pretende proporcionar información sobre el estadio anatomopatológico real, el grado y el estado de los bordes quirúrgicos del CaP. El peso y las dimensiones de la pieza se registran antes de incluirla en un producto para su procesamiento histológico. Por lo general, se recomienda incluir totalmente las piezas de PR para permitir una mejor evaluación de la localización, multifocalidad y heterogeneidad del cáncer.

Sin embargo, a efectos de rentabilidad, también puede considerarse una inclusión parcial siguiendo un método normalizado, especialmente en las próstatas de gran tamaño (> 60 g). El método más aceptable consiste en la inclusión completa de la porción posterior (dorsal) de la próstata además de un solo corte izquierdo y derecho de la porción anterior media. En comparación con la inclusión total, este método de inclusión parcial permitió detectar el 98 % de los CaP con una puntuación de Gleason ≥ 7 y su estadificación exacta en el 96 % de los casos (60).

Tras su llegada al laboratorio de histopatología, se tiñe toda la pieza de PR para identificar el estado de los bordes quirúrgicos. La pieza se fija en formol tamponado, preferiblemente antes de su incisión, dado que ésta provoca una distorsión del tejido. En general, se logra una fijación adecuada sumergiendo la pieza de PR en un fijador durante unos días. La fijación puede mejorarse inyectando formol con jeringas de calibre 21 G, lo que permite una fijación y un corte más homogéneos al cabo de 24 horas (61). Después de la fijación, se extirpa el vértice y se hacen cortes (para)sagitales o radiales; no se recomienda el método de afeitado (62). La extirpación y el corte sagital independientes del cuello de la vejiga son opcionales. El resto de la pieza de PR se secciona generalmente en cortes transversales en pasos de 3-4 mm, en dirección perpendicular a la superficie posterior. Las extensiones de tejido resultantes pueden incluirse y procesarse como preparaciones completas o después de cortarlas en cuadrantes. El procesamiento en preparaciones completas ofrece una mejor visualización topográfica del carcinoma y un examen histopatológico más rápido. Sin embargo, se trata de una técnica más laboriosa y costosa, con necesidad de equipos y personal especializados. Aunque el corte en preparaciones completas puede ser necesario para fines de investigación, sus ventajas no superan a sus inconvenientes en relación con el corte sistemático.

6.6.1.1 Recomendaciones sobre el procesamiento de una pieza de prostatectomía

Se prefiere la inclusión total de una pieza de prostatectomía, ya sea mediante corte convencional (por cuadrantes) o en preparaciones completas.
Toda la superficie de la pieza de PR debe teñirse antes de cortar para evaluar el estado de los bordes quirúrgicos.
El vértice debe examinarse por separado utilizando el método del cono con corte sagital o radial.

6.6.2 Informe de la pieza de PR

El informe anatomopatológico proporciona información esencial sobre las características pronósticas relevantes para tomar decisiones clínicas (tabla 7). Debido a la compleja información que se facilita acerca de cada pieza de PR, se recomienda el uso de una descripción siguiendo una lista de comprobación o de tipo sinóptico (tabla 8). La descripción sinóptica de piezas quirúrgicas da lugar a unos informes anatomopatológicos más transparentes y completos (63).

Tabla 7: Información facilitada por el informe anatomopatológico.

Tipo (> 95 % de los CaP representan adenocarcinomas convencionales (acinar))
Gradación con arreglo a la puntuación de Gleason
(Sub)estadificación y estado de los bordes quirúrgicos del tumor
Si procede, localización y grado de extensión extraprostática, presencia de invasión del cuello de la vejiga, lateralización de la extensión extraprostática o invasión de las vesículas seminales, localización y extensión de los bordes quirúrgicos positivos
Puede facilitarse información adicional acerca de la multifocalidad, diámetro del tumor predominante y localización zonal (zona de transición, zona periférica, asta anterior) del tumor predominante

Tabla 8: Ejemplo de descripción de piezas de prostatectomía con una lista de comprobación.

Tipo histológico
<ul style="list-style-type: none"> Tipo de carcinoma, por ejemplo, acinar convencional, canalicular, etc.
Grado histológico
<ul style="list-style-type: none"> Grado primario (predominante) Grado secundario Grado terciario (si procede) Puntuación de Gleason total/global Porcentaje aproximado de grado 4 o 5 de Gleason (opcional)
Cuantificación del tumor (opcional)
<ul style="list-style-type: none"> Porcentaje afectado de la próstata Tamaño tumoral del nódulo predominante (si se identifica), diámetro máximo en mm
Estadificación anatomopatológica (pTNM)
<ul style="list-style-type: none"> Presencia de extensión extraprostática (focal o extensa) <ul style="list-style-type: none"> Si está presente, especificación de los focos Presencia de invasión de las vesículas seminales Si procede, ganglios linfáticos regionales <ul style="list-style-type: none"> Localización Número de ganglios linfáticos obtenidos Número de ganglios linfáticos afectados
Bordes quirúrgicos
<ul style="list-style-type: none"> Presencia de carcinoma en el borde <ul style="list-style-type: none"> Si está presente, especificación de los focos y la invasión extra o intraprostática
Otros
<ul style="list-style-type: none"> Si se identifica, presencia de invasión vascular Localización (foco, zona) del tumor predominante (opcional) Invasión perineural (opcional) <ul style="list-style-type: none"> Si está presente, especificación de la invasión extra o intraprostática

6.6.2.1 Puntuación de Gleason

La gradación de los adenocarcinomas prostáticos convencionales con el sistema de puntuación de Gleason (modificado) (50) es el factor pronóstico aislado más potente del comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento. Así pues, la puntuación de Gleason es uno de los parámetros incorporados a nomogramas que predicen el riesgo de recidiva tras una prostatectomía (64).

6.6.2.2 Interpretación de la puntuación de Gleason

La puntuación de Gleason es la suma del grado de Gleason predominante y el segundo grado predominante (en cuanto a volumen). Cuando sólo existe un grado, se duplica el grado primario. Cuando un grado supone $\leq 5\%$ del volumen del cáncer, este grado no se incorpora a la puntuación de Gleason (regla del 5%). Tanto el grado primario como el secundario deben indicarse además de la puntuación de Gleason (por ejemplo, puntuación de Gleason de 7 [4 + 3]). Se ofrece una puntuación de Gleason global cuando existen varios tumores, aunque también debe mencionarse un foco tumoral separado con una mayor puntuación de Gleason. Un grado de Gleason terciario de 4 o 5, sobre todo cuando es superior al 5% del volumen del CaP, es un factor pronóstico desfavorable de recidiva bioquímica. También debe indicarse la presencia de grado terciario y su proporción aproximada del volumen del cáncer (65), además de la puntuación de Gleason.

6.6.2.3 Definición de extensión extraprostática

Se recomienda el sistema de estadificación TNM de la Unión internacional contra el cáncer (UICC) para la estadificación anatomopatológica del carcinoma de próstata (62,66). Mide la extensión anatómica del cáncer, que puede (por ejemplo, subestadio pT3) o no (por ejemplo, subestadio pT2) ser pronóstica.

Extensión extraprostática es el término recomendado para indicar la presencia de tumor más allá de los límites de la próstata. La extensión extraprostática se define como la presencia de carcinoma mezclado con tejido adiposo periprostático o sobrepasando el contorno de la próstata, por ejemplo, en el paquete vasculonervioso o la porción anterior de la próstata. La invasión del cuello de la vejiga también se considera extensión extraprostática.

Resulta útil indicar no sólo la localización, sino también el grado de extensión extraprostática porque la extensión guarda relación con el riesgo de recidiva (67,68). No existe una definición consolidada y aceptada en todo el mundo de los términos 'focal' y 'no focal' o 'extensión extraprostática extensa'. Algunos autores consideran que 'focal' equivale a 'algunas glándulas' (69) o extensión inferior a un campo de alto aumento (68), mientras que otros miden la profundidad de la extensión en mm (70). Actualmente, se considera clínicamente útil medir el grado de extensión extraprostática (por ejemplo, menos o más de un campo de alto aumento o 1 mm).

En el vértice de la próstata: no existe una definición acordada sobre el modo de determinar la extensión extraprostática en el vértice. En esta ubicación, la presencia de tumor mezclado con músculo esquelético no constituye extensión extraprostática. Hay que señalar que, en el vértice, no existe diagnóstico de estadio pT4. En el cuello de la vejiga, la invasión microscópica de fibras pequeñas de músculo liso no es equivalente a invasión (macroscópica) de la pared vesical porque no tiene importancia pronóstica independiente en cuanto a recidiva del PSA (71,72) y ahora debe registrarse como extensión extraprostática (pT3a). Los bordes positivos en el cuello de la vejiga deben notificarse como extensión extraprostática (pT3a) con bordes positivos y no como enfermedad pT4. Algunos autores consideran que la invasión tumoral de los haces grandes de músculo liso es una invasión macroscópica (73), según lo determinado por el urólogo.

6.6.3 Volumen del cáncer de próstata

El valor pronóstico de la determinación del volumen de CaP en piezas de PR es controvertido, de modo que en varios estudios contradictorios se confirma o rechaza su repercusión pronóstica independiente (68,74-77). No obstante, un umbral de volumen del CaP de 0,5 ml sigue siendo un parámetro importante para distinguir entre cánceres insignificantes y clínicamente importantes (74). Además, la mejora continua de las técnicas de imagen de la próstata ha permitido obtener mediciones más exactas

del volumen del cáncer antes de la cirugía. Por estos motivos, puede recomendarse que, en caso de estar presente, ha de indicarse la dimensión mayor del nódulo tumoral predominante en milímetros.

6.6.4 Estado de los bordes quirúrgicos

El estado de los bordes quirúrgicos es un factor de riesgo independiente de recidiva bioquímica. Normalmente es posible aportar información clara sobre el estado de los bordes quirúrgicos.

El estado de los bordes es positivo cuando las células tumorales están en contacto con la tinta de la superficie de la pieza.

El estado de los bordes es negativo cuando las células tumorales están muy cerca de la superficie teñida del borde (75) o cuando se encuentran en la superficie del tejido en ausencia de tinta.

Cuando el tejido presenta artefactos por aplastamiento importantes (habitualmente en el vértice), quizá no sea posible asignar un estado de los bordes quirúrgicos (78). El estado de los bordes quirúrgicos es independiente del estadio anatomopatológico y unos bordes positivos no son una prueba de extensión extraprostática (79). No hay datos suficientes que demuestren una relación entre la extensión de los bordes positivos y el riesgo de recidiva (68). Sin embargo, ha de ofrecerse alguna indicación de la (multi)focalidad y el grado de positividad de los bordes, como la extensión lineal en milímetros, o el número de bloques con bordes positivos.

6.6.5 Otros factores

Según la declaración de consenso del College of American Pathologists (80), no se han estudiado suficientemente otros posibles biomarcadores para demostrar su valor pronóstico adicional y su utilidad clínica fuera del contexto de la asistencia habitual de los pacientes (categoría III), entre ellos, invasión perineural, diferenciación neuroendocrina, densidad de microvasos, redondez nuclear, textura de la cromatina, otros factores cariométricos, marcadores de proliferación, derivados del PSA y otros factores (oncogenes, genes supresores tumorales, genes de la apoptosis, etc.).

6.7 Bibliografía

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74. (level of evidence: 2a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657>
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696>
3. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct;317(15):909-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609>
4. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 May;151(5):1283-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>
5. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>
6. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004 May 27;350(22):2239-46. (level of evidence: 2a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>
7. Stamey TA, Freiha FS, McNeal J, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993 Feb;71(3 Suppl):933-8.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679045>
8. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998 May 20;279(19):1542-7. (level of evidence: 2a)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>
 9. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997 Jan;79(1):104-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733>
 10. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20. (level of evidence: 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>
 11. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993 Mar 15;71(6):2031-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277>
 12. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, Gulley JL, Kantoff PW, Kattan MW, Lee A, Regan MM, Sartor O; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2181-5; discussion 2185-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743>
 13. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008 Nov;54(5):976-7; discussion 978-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768>
 14. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostatespecific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):291-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749>
 15. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, Scardino PT, Eastham JA, Vickers AJ, Lilja H. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1;27(22):3591-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506163>
 16. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan 20;27(3):398-403.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972>
 17. Deras IL, Aubin SM, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, Ellis WJ, Marks LS, Fradet Y, Rittenhouse H, Groskopf J. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1587-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257>
 18. Hessels D, Klein Gunnewiek JMT, van Oort I, Karthaus HFM, van Leenders GJL, van Balken B, Kiemeny LA, Witjes JA, Schalken JA. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44:8-15; discussion 15-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669>
 19. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, Davis JW, Troncso P, Rittenhouse H, Babaian RJ. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008 May;179(5):1804-9; discussion 1809-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353398>
 20. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O, Jannink SA, Witjes JA, Verhaegh GW, Schalken JA. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010 Jan 1;70(1):10-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708043>
 21. Shappell SB. Clinical utility of prostate carcinoma molecular diagnostic tests. *Rev Urol* 2008 Winter;10(1):44-69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470278>
 22. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, Schalken JA. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):275-86.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409690>
23. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989 Mar;170(3 Pt 1):609-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644656>
 24. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003 May 28;289(20):2695-700.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771116>
 25. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006 Jan;52(1):59-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327>
 26. Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, Nagai A. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008 Feb;71(2):191-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308081>
 27. Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2008 June;11:134-8.
<http://www.nature.com/pcan/journal/v11/n2/full/4500985a.html#t>
 28. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-834.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
 29. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr., Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005 Jan;173(1):70-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031>
 30. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009 Aug;182(2):485-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524976>
 31. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouyé S, Leroy X, Biserte J, Villers A. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol* 2009 Feb;19(2):470-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758786>
 32. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Huland H, Karakiewicz PI. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006 Sep;50(3):498-505.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>
 33. Moran BJ, Bracciorforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952636>
 34. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006 May;175(5):1605-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>
 35. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, Jewell D, Powell P, Gillatt D, Dedman D, Mills N, Smith M, Noble S, Lane A; ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289>
 36. Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, Auپرich M, Salfellner M, Rehak P, Pummer K, Hubner G. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003 Nov;62(5):883-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>
 37. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology* 1996 Nov;48(5):757-61.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521>
38. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, Rehder P, Horninger W, Bartsch G, Frauscher F. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):916-21; discussion 921.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324>
 39. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000 Apr;85(6):682-5. (level of evidence: 1b)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665>
 40. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomized trial. *Eur Urol* 2002 May;41(5):508-14; discussion 514.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792>
 41. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol* 2004 Oct;22(4):281-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224>
 42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection V.2.2007. Page: PROSD-A, 3.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf
 43. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, Barbone F, Selli C. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urol* 2007 Sep;70(3):501-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688919>
 44. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, Bostwick DG. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002 May;59(5):698-703.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843>
 45. Van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF; Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003 May;56(5):336-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719451>
 46. Rogatsch H, Moser P, Volgger H, Horninger W, Bartsch G, Mikuz G, Mairinger T. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2000 Sep;31(9):1102-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014578>
 47. Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Aug;123(8):687-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420224>
 48. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun;130(6):835-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740037>
 49. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998 Apr;109(4):416-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535395>
 50. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29:1228-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
 51. De la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999 Dec;54(6):1039-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604705>
 52. Sebo TJ, Chevillet JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001 Jun;91(11):2196-204.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602>

53. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002 May;167(5):2032-5; discussion 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432>
54. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC Jr, Dorey F, Aronson WJ; Search Database Study Group. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2215-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788>
55. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, Bismar TA. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008 Aug;53(2):177-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752501>
56. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol* 2004 Jan;45(1):36-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667513>
57. Postma R, de Vries SH, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH, van der Kwast TH. Incidence and follow-up of patients with focal prostate carcinoma in 2 screening rounds after an interval of 4 years. *Cancer* 2005 Feb 15;103(4):708-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648082>
58. Trpkov K, Gao Y, Hay R, Yimaz A. No residual cancer on radical prostatectomy after positive 10-core biopsy: incidence, biopsy findings, and DNA specimen identity analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2006 Jun;130(6):811-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740032>
59. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180(2):548-52; discussion 552-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550106>
60. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001 May;32(5):494-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367>
61. Ruijter ET, Miller GJ, Aalders TW, van de Kaa CA, Schalken JA, Debruyne FM, Boon ME. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed-II MPC Study Group. *J Pathol* 1997 Nov;183(3):369-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422995>
62. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>
63. Chan NG, Duggal A, Weir MM, Driman DK. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg* 2008 Aug;51(4):284-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815652>
64. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
65. Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007 May;8(5):411-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898>
66. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004 Mar;17(3):349-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765206>
67. Wheeler TM, Dillioglulugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, Ohori M, Scardino PT. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998 Aug;29(8):856-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712429>
68. Marks M, Koch, Lopez-Beltran A, Montironi R, Juliar B, Cheng L. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol* 2007

- Aug;38(8):1207-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17490720>
69. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993 Jul;150(1):135-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422>
 70. Sung MT, Lin H, Koch MO, Davidson DD, Cheng L. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2007 Feb;31(2):311-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255778>
 71. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 2004 Sep;64(3):551-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351591>
 72. Ploussard G, Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int* 2009; Oct 26. Epub ahead of print.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863529>
 73. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000 Dec;51(5):423-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612>
 74. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1155-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486>
 75. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005 May;216:34-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758>
 76. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004 Aug;172(2):508-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716>
 77. Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, Kiemeny LA, Hulsbergen-vandeKaa CA. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):237-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988>
 78. Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, Fleshner NE, Cheung C, Belanger EC, Amin MB, Boccon-Gibod L, Bostwick DG, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, Jones EC, Montironi R, Moussa M, Sweet JM, Trpkov K, Wheeler TM, Srigley JR. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2008 Oct;32(10):1503-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708939>
 79. Chuang AY, Epstein JI. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organconfined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2008 Aug;32(8):1201-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493>
 80. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbrow JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Jul;124(7):995-1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888774>

7. ESTADIFICACIÓN

La evaluación de la extensión principal del CaP se realiza habitualmente mediante TR, determinación del PSA y gammagrafía ósea, complementada con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) y radiografía de tórax en determinadas circunstancias.

7.1 Estadificación T

El primer nivel es la evaluación del estadio tumoral local, en la que la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene el efecto más profundo sobre las decisiones terapéuticas. El TR subestima a menudo la extensión del tumor; se observó una correlación positiva entre el TR y el estadio anatomopatológico del tumor en menos del 50 % de los casos (1). Sin embargo, sólo se recomiendan unas exploraciones más exhaustivas para lograr una estadificación T adecuada en casos seleccionados en los que una estadificación precisa afecte directamente a la decisión terapéutica, es decir, cuando el tratamiento curativo sea una opción.

La concentración sérica de PSA aumenta con la edad. No obstante, cuando la concentración de PSA se mide en un paciente dado, parece tener una capacidad limitada para predecir el estadio anatomopatológico final con exactitud. Debido a la producción de PSA por el tejido prostático benigno y maligno, no existe relación directa entre la concentración sérica de PSA y el estadio clínico y anatomopatológico del tumor (2-4). Se ha constatado que una combinación de concentración sérica de PSA, puntuación de Gleason en la biopsia de próstata y estadio T clínico, sin embargo, resulta más útil para predecir el estadio anatomopatológico final que los parámetros individuales por sí solos (5).

La capacidad de las formas moleculares del PSA de predecir el estadio T sigue siendo controvertida. No parece que el porcentaje de PSA sérico libre sea capaz de predecir una enfermedad limitada al órgano en la población general: podría predecir significativamente una anatomía patológica favorable en un subgrupo de pacientes en los que el TR es normal y el PSA total varía entre 4,1 y 10,0 ng/ml (6). El PSA total y el PSA en complejo con antiqumotripsina (PSA-ACT) podrían ser superiores a sus derivados de densidad en cuanto a la predicción del estadio anatomopatológico posquirúrgico, aunque no parece que justifique la sustitución de los datos del PSA-ACT en el nomograma de Partin (7). Se necesitan estudios multicéntricos extensos antes de que pueda emplearse ninguna forma de PSA como modalidad única de estadificación.

El método más empleado para visualizar la próstata es la ecografía transrectal (ETR). Sin embargo, tan sólo el 60 % de los tumores son visibles mediante ETR y el resto no es identificable debido a su ecogenicidad. La combinación de TR y ETR detecta CaP T3a con mayor exactitud que cualquiera de estos métodos por separado (8). La ETR no puede determinar la extensión del tumor con exactitud suficiente para recomendar su uso sistemático en la estadificación. Alrededor del 60 % de los tumores pT3 no se detectarán de forma preoperatoria mediante ETR (9) (grado de comprobación científica: 3).

La ecografía tridimensional (ECO-3D) es un método incruento de reproducción de imágenes volumétricas completas de estructuras sólidas con una exactitud de estadificación propuesta del 91 % (10). Se han investigado varios complementos de la ETR en escala de grises 3D. Se ha logrado una mayor sensibilidad para la detección del cáncer con la adición de Doppler de potencia en color y medios de contraste: la presencia o ausencia de vasos que atraviesan la cápsula para determinar la extensión extracapsular se consideró un signo predictivo significativo (11,12). Por desgracia, la identificación de estos datos depende en gran medida de quien la realiza. Por tanto, la diferenciación entre tumores T2 y T3 no debería basarse en la ETR sola (13,14).

Además, en un estudio multicéntrico extenso, la ETR no fue más precisa que el TR para predecir la enfermedad limitada al órgano (15). Estos resultados se ven respaldados por otro estudio extenso, que reveló una ausencia de superioridad significativa de la ETR sobre el TR (16).

La invasión de las vesículas seminales es predictiva de recidiva local y metástasis a distancia. La biopsia de vesículas seminales se puede utilizar para aumentar la exactitud de la estadificación preoperatoria (17). No se recomienda como exploración de primera línea, sino que debe reservarse para los pacientes con un riesgo considerable de invasión de las vesículas seminales en los que una biopsia de vesículas seminales positiva modificaría las decisiones terapéuticas. Los pacientes con un estadio clínico mayor de T2a y una concentración sérica de PSA superior a 10 ng/ml podrían ser candidatos a someterse a biopsias de vesículas seminales (18,19).

Los pacientes en los que alguna de las biopsias basales sea positiva para cáncer tienen más probabilidades de presentar biopsias de vesículas seminales positivas (20). Se sabe que la puntuación

de Gleason en la biopsia, la concentración sérica de PSA y el estadio clínico son factores predictivos independientes de características anatomopatológicas adversas tras una prostatectomía radical (PR).

De los parámetros de la biopsia por punción de la próstata analizados, el porcentaje de tejido con cáncer fue el factor predictivo más potente de bordes quirúrgicos positivos, invasión de las vesículas seminales y enfermedad no limitada al órgano (21). Un mayor número de biopsias con tumor predice independientemente la extensión extracapsular, la afectación de los bordes y la invasión ganglionar (22).

En un análisis multifactorial, los mejores factores predictivos del riesgo de extensión extracapsular en un lado fueron un promedio global de cilindros de biopsia positivos del 15 % o superior y un promedio de tres biopsias ipsolaterales del 15 % o superior. Cuando se utilizaron en combinación, estos dos factores depararon un modelo con un valor predictivo positivo del 37 % y un valor predictivo negativo del 95 %. El valor predictivo negativo alto del modelo específico del lado identifica a los pacientes que son buenos candidatos a someterse a cirugía con preservación nerviosa (23). Además, podría ser útil para correlacionar la puntuación de Gleason en la biopsia con el estadio anatomopatológico final: aproximadamente el 70 % de los pacientes presenta enfermedad localizada cuando la puntuación de Gleason en la biopsia es ≤ 6 (24).

Hoy en día, la TC y la RM representan un estándar técnico elevado, pero ninguna de estas modalidades es suficientemente fiable como para hacer obligatorio su uso en la evaluación de la invasión local del tumor (25-27). La RM endorrectal (RM-e) podría permitir una estadificación local más exacta al complementar las variables clínicas existentes mediante mejoras de la caracterización espacial de la anatomía zonal prostática y los cambios moleculares (28). La calidad de la imagen y la localización mejoran significativamente con la RM-e en comparación con la RM externa (29). En comparación con los hallazgos de la biopsia de próstata tras TR y ETR, la RM-e aporta un valor adicional significativo en la estadificación local del CaP (30), sobre todo en la identificación preoperatoria de extensión extracapsular (EEC) e invasión de las vesículas seminales (IVS) cuando es interpretada por radiólogos genitourinarios especializados (31,32,33).

La RM-e podría influir en la decisión de preservar o reseca el paquete vasculonervioso (PVN) en el momento de la intervención quirúrgica radical (34). Asimismo, la RM-e podría ser exacta para valorar la presencia de IVS (35). Las características relacionadas con la identificación de IVS comprenden una intensidad de señal baja en las vesículas seminales y la ausencia de conservación de la estructura normal de las vesículas seminales. La combinación de estas características con la presencia de tumor en la base de la próstata y la EEC es muy predictiva de la presencia de IVS (35,36).

Al evaluar la capacidad de predecir un CaP limitado al órgano, la contribución de la RM-e a nomogramas de estadificación fue significativa en todas las categorías de riesgo, aunque el mayor beneficio se observó en los grupos de riesgo alto e intermedio (37). La combinación de RM con contraste dinámico y RM ponderada en T2 depara una mejor evaluación de la EEC y mejores resultados en cuanto a estadificación del CaP que cualquiera de estas técnicas por separado (38) (grado de comprobación científica: 3).

La espectroscopia por RM (ERM) permite evaluar el metabolismo tumoral mediante una representación de las concentraciones relativas de citrato, colina, creatinina y poliaminas. Las diferencias en las concentraciones de estos metabolitos químicos entre tejidos prostáticos normales y malignos permiten una mejor localización del tumor en la zona periférica, de modo que aumentan la exactitud de la detección de la EEC en evaluadores con menos experiencia y disminuye la variabilidad interobservador (39). Además, se han demostrado correlaciones entre el patrón de señales metabólicas y una puntuación de Gleason anatomopatológica, lo que sugiere la posibilidad de una evaluación incruenta de la agresividad del CaP (40).

A pesar de la exactitud y los beneficios propuestos de la RM-e y la ERM en la caracterización y localización del CaP, la RM-e cuenta con varias limitaciones que dificultan su aplicación generalizada en la estadificación del CaP, por ejemplo, dificultades para interpretar cambios de señal relacionados con hemorragia posbiópsica y alteraciones inflamatorias de la próstata, y la variabilidad inter e intraobservador no cuantificable, pero significativa, observada entre radiólogos especializados y no

especializados que podría dar lugar a una estimación deficiente o excesiva de la presencia tumoral y la extensión local de la enfermedad (grado de comprobación científica: 3). Se ha comunicado que la exactitud global de la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{11}C -colina para definir el estadio tumoral local (pT2 y pT3a-4) es de aproximadamente el 70 %. La PET tiende a infraestadificar el CaP y tiene un valor limitado para tomar decisiones terapéuticas en pacientes con CaP clínicamente localizado, especialmente cuando se contempla una intervención con preservación nerviosa (41) (grado de comprobación científica: 2b).

7.2 Estadificación N

La estadificación N sólo debe realizarse cuando los resultados vayan a influir directamente en una decisión terapéutica. Suele suceder en los pacientes en los que se prevén tratamientos potencialmente curativos. Los valores altos de PSA, la enfermedad en estadio T2b-T3, una diferenciación escasa del tumor y la invasión tumoral perineural se han asociado a un mayor riesgo de metástasis ganglionares (5,42,43). La determinación de la concentración de PSA no resulta útil, por sí sola, para predecir la presencia de metástasis ganglionares en un paciente concreto.

Los nomogramas podrían utilizarse para definir un grupo de pacientes con un riesgo bajo de metástasis ganglionares (< 10 %, véase la cita bibliográfica 44). En tales casos, los pacientes con un valor sérico de PSA inferior a 20 ng/ml, un estadio T2a o menor y una puntuación de Gleason de 6 o menos pueden ahorrarse los procedimientos de estadificación N antes de someterse a un tratamiento potencialmente curativo (5).

También se ha utilizado la extensión del patrón 4 de Gleason en biopsias por sextantes para definir el riesgo de enfermedad N1. Cuando un cilindro cualquiera presentó un patrón 4 de Gleason predominante, o más de tres cilindros presentaron cualquier patrón 4 de Gleason, el riesgo de metástasis ganglionares fue del 20 %-45 %. En los demás pacientes, el riesgo fue del 2,5 %, lo que apoya la idea de que la estadificación ganglionar resulta innecesaria en algunos pacientes (45).

En la bibliografía actual, los resultados indican que la TC y la RM se comportan de forma similar en la detección de metástasis ganglionares pélvicas, aunque la TC parece ligeramente superior (46) (grado de comprobación científica: 2a). En cualquier caso, la decisión de si existe afectación ganglionar depende exclusivamente de si hay aumento de tamaño de los ganglios linfáticos investigados. El umbral en centímetros utilizado para decidir si un ganglio linfático está afectado patológicamente varía entre 0,5 y 2 cm. Se ha recomendado un umbral de 1 cm en el eje menor de los ganglios ovales, y de 0,8 cm en los redondos, como criterio para diagnosticar metástasis ganglionares (47).

Una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) podría proporcionar una respuesta decisiva en caso de resultados de imagen positivos. Sin embargo, puede ser difícil alcanzar el ganglio linfático por su posición anatómica. Además, la BAAF no es un procedimiento de estadificación muy sensible y se ha comunicado una tasa de falsos negativos del 40 % (47).

Más recientemente se ha propuesto el uso de RM de alta resolución con partículas ultrapequeñas de óxido de hierro superparamagnético (OHSP) linfótropas en la detección de metástasis ganglionares pequeñas y, por lo demás, ocultas en los pacientes con CaP (48,49). Estas nanopartículas de hierro son captadas por los macrófagos circulantes, que migran al tejido ganglionar normal. La presencia de las nanopartículas hace que el tejido ganglionar normal se torne de color negro y, dado que el tejido ganglionar maligno no puede captar el producto, las metástasis tendrán una mayor intensidad de señal que los ganglios normales, incluso en los que no cumplan los criterios de tamaño convencionales de metástasis (50).

En pacientes asintomáticos con CaP recién diagnosticado y una concentración sérica de PSA inferior a 20 ng/ml, la probabilidad de datos positivos en la TC o la RM es de aproximadamente el 1 % (37). Así pues, la TC podría estar justificada en los pacientes con un riesgo muy alto de presentar metástasis ganglionares, dado que la especificidad de una prueba positiva es elevada (93 %-96 %). De este modo, los pacientes con metástasis ganglionares en la TC pueden ahorrarse una linfadenectomía quirúrgica (51).

Se ha investigado el uso de radioinmuno gammagrafía y PET para mejorar el diagnóstico de metástasis ganglionares. Ambos métodos aún se están investigando y se necesitan más estudios antes de poder recomendar su uso sistemático en la práctica clínica, sobre todo porque los resultados negativos han de interpretarse con precaución (52). Los resultados obtenidos con PET/TC con ^{18}F -colina para la estadificación N inicial fueron desalentadores, especialmente en lo que respecta a la imposibilidad de detectar metástasis pequeñas/micrometástasis (< 5 mm) (53). Además, la PET/CT con ^{11}C -colina presenta una sensibilidad muy baja para detectar metástasis ganglionares, pero su rendimiento fue mejor que el de nomogramas clínicos, con la misma sensibilidad y una mayor especificidad (54).

El método de referencia para la estadificación N es la linfadenectomía quirúrgica, ya sea mediante técnicas abiertas o laparoscópicas. Cabe destacar que en estudios recientes sobre el uso de una linfadenectomía más extensa se ha demostrado que la fosa obturatriz no siempre es la ubicación primaria de depósitos metastásicos en los ganglios linfáticos, por lo que una linfadenectomía pélvica limitada a la fosa obturatriz pasará por alto alrededor del 50 % de las metástasis ganglionares (55,56). A la hora de decidir acerca de la linfadenectomía pélvica, debe considerarse una linfadenectomía ampliada, a pesar de sus inconvenientes: requiere experiencia quirúrgica, lleva tiempo y, a menudo, origina más complicaciones que los procedimientos limitados. Además, quizá no sea capaz de identificar metástasis ganglionares, aunque estén presentes, incluso fuera de la región de la linfadenectomía ampliada (57).

La extirpación primaria del llamado ganglio linfático centinela (GLC), definido como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático del CaP, tiene el objetivo principal de disminuir la morbilidad final asociada a una linfadenectomía pélvica ampliada, al tiempo que mantiene la sensibilidad máxima para diagnosticar enfermedad metastásica (58) (grado de comprobación científica: 3) (véase el apartado 9.5.2.1 'Tratamiento: prostatectomía radical, indicación y extensión de la linfadenectomía').

7.3 Estadificación M

El esqueleto axial se encuentra afectado en el 85 % de los pacientes que fallecen por un CaP (59). La presencia y la extensión de las metástasis óseas reflejan con exactitud el pronóstico de un paciente dado. Una concentración elevada de fosfatasa alcalina ósea puede indicar la presencia de metástasis óseas en el 70 % de los pacientes afectados (60). Además, la determinación de la fosfatasa alcalina ósea y el PSA al mismo tiempo aumenta la eficacia clínica hasta aproximadamente el 98 % (61). En un estudio prospectivo, un análisis de regresión múltiple demostró que la extensión de la enfermedad ósea fue la única variable que influyó en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina ósea y PSA. Sin embargo, a diferencia del PSA sérico, la fosfatasa alcalina ósea mostró una correlación estadística con la extensión de la enfermedad ósea (62).

La detección precoz de metástasis óseas alertará al médico sobre las posibles complicaciones inherentes a la destrucción ósea. La gammagrafía ósea sigue siendo el método más sensible para evaluar metástasis óseas, de modo que es superior a la evaluación clínica, las radiografías óseas, la determinación de la fosfatasa alcalina sérica y la determinación de la fosfatasa ácida prostática (FAP) (63,64). Los bisfosfonatos con tecnecio son los radiofármacos óptimos disponibles en la actualidad debido a su cociente hueso:tejidos blandos extremadamente alto (65). Se ha comprobado que un sistema de gradación semicuantitativa basado en la extensión de la enfermedad observada en la gammagrafía ósea se correlaciona con la supervivencia (66).

Una mayor captación de ^{18}F -fluoruro en lesiones óseas malignas refleja el aumento del flujo sanguíneo regional y del recambio óseo que caracteriza a estas lesiones.

Los estudios han demostrado que la PET/TC con ^{18}F -fluoruro es una modalidad de imagen sumamente sensible y específica para detectar metástasis óseas (67,68). Sin embargo, no se han obtenido resultados definitivos, por lo que no pueden hacerse recomendaciones concluyentes (69).

Además del hueso, el CaP puede metastatizar a cualquier órgano, si bien afecta con mayor frecuencia a ganglios linfáticos distantes, pulmón, hígado, cerebro y piel. Exploración física, radiografía

de tórax, ecografía, TC y RM son métodos de investigación apropiados, aunque sólo cuando los síntomas sugieren la posibilidad de metástasis en tejidos blandos.

Desde hace tiempo se reconoce la necesidad de identificar marcadores séricos fiables para mejorar la estadificación previa al tratamiento de los pacientes con CaP. En la actualidad, el PSA es el marcador de elección. Se ha comprobado que un valor de PSA antes del tratamiento superior a 100 ng/ml es el indicador aislado más importante de enfermedad metastásica, con un valor predictivo positivo del 100 % (70). Además, ha ayudado a reducir el número de pacientes con CaP recién diagnosticado que requieren una gammagrafía ósea. Sólo rara vez se ha observado que pacientes con una concentración sérica baja de PSA presentan metástasis óseas detectables. La correlación entre el PSA sérico y la gammagrafía ósea en pacientes con un CaP no tratado recién diagnosticado se ha investigado en profundidad (71-75). Los resultados indican que una gammagrafía ósea de estadificación podría ser superflua cuando la concentración sérica de PSA es inferior a 20 ng/ml en pacientes asintomáticos con tumores bien o moderadamente diferenciados. Por el contrario, en los pacientes con tumores poco diferenciados y enfermedad localmente avanzada, debería obtenerse una gammagrafía ósea de estadificación con independencia del valor sérico de PSA (76,77).

7.4 Recomendaciones relativas a la estadificación del CaP

		GR
1.	Un resultado anormal del TR o una concentración elevada de PSA pueden indicar un CaP. No se ha determinado el umbral exacto de lo que se considera un valor normal de PSA, si bien suelen utilizarse valores de aproximadamente < 2-3 ng/ml en los varones jóvenes.	C
2.	El diagnóstico de CaP depende de su confirmación histopatológica (o citológica). <ul style="list-style-type: none"> • La biopsia y otras pruebas de estadificación sólo están indicadas cuando vayan a influir en el tratamiento del paciente. 	B C
3.	Una biopsia sistémica guiada por ETR es el método recomendado en la mayoría de los casos de sospecha de CaP. Se recomienda obtener un mínimo de 10 cilindros sistémicos, dirigidos lateralmente, con obtención quizá de más cilindros en próstatas de mayor volumen: <ul style="list-style-type: none"> • Las biopsias de la zona de transición no se recomiendan en el primer conjunto de biopsias debido a sus bajas tasas de detección. • Un conjunto de biopsias de repetición está justificado en casos con indicación persistente (TR anormal, PSA elevado o hallazgos histopatológicos compatibles con cáncer en la biopsia inicial) de una biopsia de próstata. • No pueden realizarse recomendaciones generales acerca de la obtención de conjuntos adicionales (tres o más) de biopsias; la decisión ha de tomarse de forma individualizada. 	B C B C
4.	La inyección periprostática transrectal de un anestésico local puede ofrecerse como analgesia eficaz a los pacientes que se someten a biopsias de próstata.	A
5.	La estadificación local (estadificación T) del CaP se basa en los resultados del TR y posiblemente de la RM. El número y las localizaciones de las biopsias de próstata positivas, el grado tumoral y la concentración sérica de PSA aportan información adicional.	C

	A pesar de su especificidad elevada en la evaluación de la EEC y la IVS, la ETR se ve limitada por la escasa resolución del contraste, lo que depara una sensibilidad baja y una tendencia a infraestadificar el CaP. Incluso con la introducción del Doppler en color y de potencia para ayudar a identificar la vascularización del tumor, la exactitud de la ETR en la estadificación local sigue siendo insuficiente. En comparación con el TR, la ETR y la TC, la RM presentan una mayor exactitud para evaluar la enfermedad uni o bilobular (T2), la EEC y la IVS (T3), así como la invasión de estructuras adyacentes (T4). Sin embargo, la bibliografía revela una amplia variedad en la exactitud de la estadificación T mediante RM, del 50 %-92 %. La adición de RM con contraste dinámico (RM-CD) puede ser útil en casos dudosos. La adición de ERM a la RM también aumenta la exactitud y reduce la variabilidad interobservador en la evaluación de la EEC.	C
6.	El estado ganglionar (estadificación N) sólo es importante cuando se prevé un tratamiento potencialmente curativo. Los pacientes con un tumor en estadio T2 o inferior, un PSA < 20 ng/ml y una puntuación de Gleason \leq 6 tienen una probabilidad menor del 10 % de presentar metástasis ganglionares y pueden ahorrarse la evaluación ganglionar. Dadas las limitaciones importantes de las pruebas de imagen preoperatorias en la detección de metástasis pequeñas (< 5 mm), la linfadenectomía pélvica sigue siendo el único método de estadificación fiable en el CaP clínicamente localizado.	B
	En la actualidad, parece que tan sólo los métodos de detección histológica de metástasis ganglionares con sensibilidad elevada, como la disección del ganglio centinela o la linfadenectomía pélvica ampliada, son adecuados para la estadificación ganglionar en el CaP.	C
7.	La mejor forma de evaluar las metástasis óseas (estadificación M) es la gammagrafía ósea. Quizá no esté indicada en pacientes asintomáticos cuando la concentración sérica de PSA sea inferior a 20 ng/ml en presencia de tumores bien o moderadamente diferenciados.	B
	En los casos dudosos, la PET/TC con ^{11}C -colina podría tener utilidad, especialmente para diferenciar metástasis activas de huesos en consolidación.	C

7.5 Bibliografía

- Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986 Dec;136(6):1228-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773095>
- Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989 Oct;142(4):1011-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2477559>
- Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989 Apr;141(4):873-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
- Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990 Apr;143(4):747-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690309>
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
- Morote J, Encabo G, de Torres IM. Use of percent free prostate-specific antigen as a predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer. *Eur Urol* 2000 Aug;38(2):225-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895016>
- Custovic Z, Kraus O, Tomaskovic I, Tarle M. Serum tPSA, cPSA, related density parameters and chromogranin A as predictors of positive margins after radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2007 Jul-Aug;27(4C):2817-21.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695453>
8. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer – by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int* 2006 Nov;98(5):982-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945120>
 9. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990 Nov;31(6): 597-600.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278785>
 10. Mitterberger M, Pinggera GM, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, Strasser H, Akkad T, Horninger W The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):47-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433033>
 11. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, Palascak R. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):21-30; discussion 30-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814671>
 12. Zalesky M, Urban M, Smerhovský Z, Zachoval R, Lukes M, Heracek J. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15(1):68-75; discussion 75.
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/119407751>
 13. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Brady LW, Heilmann HP, Petrovich Z, Baert L, Brady LW, Skinner DG (eds). *Carcinoma of the Prostate. Innovations & Management*, 1996, Springer Verlag, Berlin, pp. 65-96.
 14. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994 Jan;73(1):65-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298901>
 15. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997 Mar;157(3):902-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596>
 16. Liebrass RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eshenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999 Apr;85(7):1577-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193949>
 17. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000 Apr;51(2):114-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786920>
 18. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1392-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658545>
 19. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1407-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544842>
 20. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997;32(2):160-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286646>
 21. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol* 2002 Feb;167(2 PT 1):516-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792909>
 22. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Koener R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003 Apr;97(8):1884-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673714>

23. Elliott SP, Shinohara K, Logan SL, Carroll PR. Sextant prostate biopsies predict side and sextant site of extracapsular extension of prostate cancer. *J Urol* 2002 Jul;168(1):105-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050501>
24. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995 Aug;46(2):205-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7542823>
25. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999 Sep;54(3):490-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475360>
26. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001 Jan;87(1):66-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121995>
27. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? A decision analytic approach. *Radiology* 2000 May;215(2):445-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796923>
28. Masterson TA, Touijer K. The role of endorectal coil MRI in preoperative staging and decision-making for the treatment of clinically localized prostate cancer. *MAGMA* 2008 Nov;21(6):371-7.
<http://www.springerlink.com/content/x762r7un2ml1117k/>
29. Heijmink SW, Fütterer JJ, Hambroek T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Knipscheer BC, Kiemeneij LA, Witjes JA, Barentsz JO. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T – comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007;244(1):184-95.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/244/1/184>
30. Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005 Dec;174(6): 2158-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280755>
31. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, Rajashanker B, Scardino PT, Hricak H. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929-37.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/3/929>
32. Mullerad M, Hricak H, Wang L, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: detection of extracapsular extension by genitourinary and general body radiologists at MRI imaging. *Radiology* 2004;232(1):140-6.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/232/1/140>
33. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt Sc, Kattan MW, Scardino PT. Prostate cancer: incremental value of endorectal MRI findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1): 133-9.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/232/1/133>
34. Hricak H, Wang L, Wei DC, Coakley FV, Akin O, Reuter VE. The role of preoperative endorectal MRI in the decision regarding whether to preserve or resect neurovascular bundles during radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 2004 Jun;100(12):2655-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197809>
35. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM. Endorectal MRI in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006;238(3):929-37.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/238/3/929>
36. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MRI to the Kattan Nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182-8.
<http://radiology.rsna.org/cgi/content/full/242/1/182>
37. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Scardino PT, Kuroiwa K. Prediction of organ confined prostate cancer: incremental value of MRI and MRI spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology* 2006;238(2):597-603.

- <http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/238/2/597>
38. Fuchsjager M, Shukla-Dave A, Akin O, Barentsz, Hricak H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol* 2008;49:107-20.
<http://www.informaworld.com/smpp/1906288645-11741620/content-db=all?content=10.1080/02841850701545821>
39. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging – clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213(2):473-80.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/213/2/473>
40. Zakian KL, Sircar K, Hricak H, Chen HN, Shukla-Dave A, Eberhardt S. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with Gleason score based on step section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 2005;234(3):804-14.
<http://radiology.rsnajnl.org/cgi/content/full/234/3/804>
41. Rinnab L, Blumstein NM, Mottaghy FM, Hautmann RE, Küfer R, Hohl K, Reske SN. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1421-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355373>
42. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998 Nov;160(5):1722-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783940>
43. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 Jan;34(1):33-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118563>
44. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1798-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532779>
45. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Sep;95(5):1016-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209685>
46. Hoivels AM, Heesakkers RAM, Adang EM., Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical Radiology* 2008;63:387-95.
[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260\(07\)00334-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009-9260(07)00334-0)
47. GJ Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJH. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR-imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetizationprepared- rapid gradient-echo sequence. *Am J Roentgenol* 1996 Dec;167(6):1503-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956585>
48. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jun;348(25):2491-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815134>
49. Heesakkers RA, Fütterer JJ, Hövels AM, van den Bosch HC, Scheenen TW, Hoogeveen YL, Barentsz JO. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology* 2006 May;239(2):481-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641354>
50. Bellin MF, Roy C, Kinkel K, Thoumas D, Zaim S, Vanel D, Tuchmann C, Richard F, Jacqmin D, Delcourt A, Challier E, Lebret T, Cluzel P. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles – initial clinical experience. *Radiology* 1998 Jun;207(3):799-808.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609907>

51. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of crosssectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995 Mar;153(3Pt2):993-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853590>
52. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002;41(5):425-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442917>
53. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cseryenyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Feb;35(2):253-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>
54. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymphnode staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):392-401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456393>
55. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
56. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514-18, discussion 518.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
57. Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R. Limitations of radioguided surgery in highrisk prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1549-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996201>
58. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* 2007 Mar;177(3): 916-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296375>
59. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984 May;11(2): 205-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375067>
60. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999 Jul- Aug;19(4A):2653-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470213>
61. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1348-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632571>
62. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999 Jun;26(6):625-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369948>
63. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978 May;50(3):178-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753456>
64. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978 May;50(3):172-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753455>
65. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, Seiderer M. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl Med* 1982 Mar;23(3):214-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6460854>
66. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988 Jan;61(1):195-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3334948>

67. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single and multifield-of-view SPECT, 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006 Feb;47(2):287-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>
68. Beheshti M, Vali R, Langsteger W. [18F]Fluorocholine PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 Aug;34(8):1316-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476505>
69. Bouchelouche K, Oehr P. Recent developments in urologic oncology: positron emission tomography molecular imaging. *Curr Opin Oncol* 2008 May;20(3):321-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391633>
70. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992 Mar;69(3):277-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373666>
71. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991 Feb;145(2):313-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1703240>
72. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997 Apr;79(4):611-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126094>
73. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Dec;48(5):1443-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121646>
74. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, Given HF. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol* 1993 Aug;66(788):672-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536607>
75. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996;56(3):169-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8860738>
76. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;33(4):376-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612680>
77. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072624>

8 TRATAMIENTO: TRATAMIENTO DIFERIDO (ACTITUD EXPECTANTE; VIGILANCIA ACTIVA)

8.1 Introducción

El tratamiento del CaP, incluso en la enfermedad clínicamente localizada, es cada vez más complejo debido a las diversas opciones terapéuticas disponibles, que presentan una eficacia oncológica equivalente, pero efectos secundarios relacionados con el tratamiento significativamente diferentes.

Las decisiones relativas al tratamiento en cada estadio clínico y grupo de riesgo de CaP deben basarse en guías clínicas nacionales y europeas, indicando claramente la que se utilice en el proceso de toma de decisiones. Además, puede ser aconsejable una estrategia multidisciplinar desde el comienzo en los pacientes con CaP de alto riesgo porque es muy probable que el tratamiento adyuvante sea necesario en la enfermedad localmente avanzada. Así pues, resulta aconsejable:

- Asesorar a los pacientes con CaP clínicamente localizado o de riesgo intermedio en un contexto interdisciplinar con un urólogo y un oncólogo radioterápico, teniendo en cuenta las opciones terapéuticas de prostatectomía radical (PR) con preservación nerviosa, braquiterapia en dosis bajas permanentes, radioterapia externa y vigilancia activa (VA).
- Comentar las opciones de tratamiento neoadyuvante y adyuvante para los pacientes con CaP de alto riesgo en el seno de un comité multidisciplinar preterapéutico de tumores para recomendar la opción terapéutica más adecuada, teniendo en cuenta todos los parámetros histopatológicos, funcionales e individuales de un CaP dado.
- Documentar minuciosamente la guía clínica utilizada en el proceso de toma de decisiones cuando no sea posible adoptar una estrategia multidisciplinar.

8.1.1 Definición

Existe una gran diferencia entre la incidencia y la mortalidad por CaP: en Estados Unidos se produjeron 218.900 casos nuevos en 2007, con tan sólo 27.050 muertes (1). En varios estudios de necropsia de pacientes fallecidos por diversas causas se ha constatado que, aunque el 60 %-70 % de los varones ancianos tiene un CaP histológico (2,3), un porcentaje elevado de estos tumores no presentará progresión. El CaP se diagnostica en tan sólo el 15 %-20 % de los varones a lo largo de su vida, con un riesgo durante toda la vida de morir por su causa del 3 % (4).

La incidencia de CaP pequeño, localizado y bien diferenciado es cada vez mayor, principalmente como consecuencia del cribado mediante el PSA y los esquemas ‘multicilindro’ de biopsia de próstata. Estos datos indican que muchos de los varones con CaP localizado no podrían beneficiarse, en realidad, de un tratamiento definitivo. Con el fin de reducir el riesgo de un tratamiento excesivo en este subgrupo de pacientes, se han propuesto dos estrategias de tratamiento conservador, ‘actitud expectante’ y ‘vigilancia activa’.

8.1.1.1 Actitud expectante (AE)

También conocido como ‘tratamiento diferido’ o ‘tratamiento guiado por los síntomas’, este término se acuñó en la era previa al cribado mediante PSA (antes de 1990) y hacía referencia al tratamiento conservador del CaP hasta la aparición de progresión local o sistémica, en cuyo momento se trataba al paciente de forma paliativa mediante una resección transuretral de la próstata (RTUP) y otros procedimientos para aliviar la obstrucción de las vías urinarias, así como con hormonoterapia o radioterapia para el tratamiento paliativo de las metástasis.

8.1.1.2 Vigilancia activa (VA)

También conocido como ‘seguimiento activo’, es el nuevo término para aludir al tratamiento conservador del CaP. Introducido en el último decenio, incluye la decisión activa de no tratar inmediatamente al paciente y someterle a seguimiento con vigilancia estrecha, así como de tratarle al alcanzar unos umbrales predefinidos que determinan la progresión (es decir, tiempo breve de duplicación del PSA y deterioro de los factores histopatológicos en las biopsias de repetición). En estos casos, las opciones terapéuticas pretenden ser curativas.

8.2 Tratamiento diferido del CaP localizado (estadio T1-T2, Nx-N0, M0)

8.2.1 Actitud expectante (AE)

La justificación de la AE es la observación de que el CaP suele progresar lentamente y se diagnostica en varones ancianos en los que existe una incidencia alta de comorbilidad y una elevada mortalidad competitiva relacionada (5). La AE puede considerarse una opción para tratar a los pacientes con CaP localizado y una esperanza de vida limitada o a los ancianos con cánceres menos agresivos.

Se han hecho varios intentos de resumir los artículos fundamentales que abordan el tratamiento diferido en pacientes con un presunto CaP localizado (6-10). En la mayor parte de ellos se presentan

los mismos resultados, dado que analizan aproximadamente las mismas series, pero con una metodología algo diferente.

En los estudios de resultados sobre la AE se incluye habitualmente a pacientes con valores de PSA no siempre disponibles y en los que las lesiones son predominantemente palpables y se definirían actualmente como tumores de riesgo intermedio, según lo descrito por D'Amico y cols. (11). En estos estudios se incluye a pacientes con un seguimiento máximo de 25 años, siendo los criterios de valoración la supervivencia global (SG) y la supervivencia específica de la enfermedad (SEE).

Varias series de AE deparan un cociente de SEE muy uniforme al cabo de 10 años, que oscila entre el 82 % y 87 % (6,12-17). En tres estudios con datos obtenidos durante más de 15 años, la SEE fue del 80 %, 79 % y 58 %, respectivamente (14,16,17). En dos de ellos se comunicó una SEE a los 20 años del 57 % y 32 %, respectivamente (14,16).

Chodak y cols. publicaron un análisis conjunto de los datos originales de 828 pacientes tratados mediante AE (6). El artículo se basó en el análisis de pacientes de seis estudios no aleatorizados (10,18-23). Los resultados describen la supervivencia específica del cáncer (SEC) y la supervivencia sin metástasis después de 5 y 10 años de seguimiento (6) (grado de comprobación científica: 2b).

El grado del tumor es muy significativo, con una supervivencia muy baja en los tumores de grado 3. Aunque la SEC a los 10 años es igual de buena (87 %) en los tumores de grado 1 y 2, estos últimos presentan una tasa de progresión significativamente mayor, de modo que aparecen metástasis en el 42 % de estos pacientes (tabla 9).

Tabla 9: Resultado del tratamiento diferido en el CaP localizado en relación con el grado tumoral (6): porcentaje de pacientes (intervalo de confianza del 95 %) supervivientes al cabo de 5 y 10 años.

Grado	5 años (%)	10 años (%)
Supervivencia específica de la enfermedad		
Grado 1	98 (96-99)	87 (81-91)
Grado 2	97 (93-98)	87 (80-92)
Grado 3	67 (51-79)	34 (19-50)
Supervivencia sin metástasis		
Grado 1	93 (90-95)	81 (75-86)
Grado 2	84 (79-89)	58 (49-66)
Grado 3	51 (36-64)	26 (13-41)

En estudio extenso con fines de registro en el que se utilizó la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) del *National Cancer Institute* de EE.UU. también se destacó la importancia del grado del tumor en la supervivencia después del tratamiento conservador del CaP (12) (grado de comprobación científica: 3). Los pacientes con tumores de grado 1, 2 y 3 presentaron una SEC a los 10 años del 92 %, 76 % y 43 %, respectivamente, lo que concuerda con los datos del análisis conjunto.

En el artículo de Chodak y cols. también se describe concretamente la evolución de los pacientes en estadio T1a (6), con una SEC a los 10 años del 96 % y 94 %, respectivamente, en los tumores de grado 1 y 2. La supervivencia sin metástasis fue del 92 % en los pacientes con tumores de grado 1, pero del 78 % en aquellos con tumores de grado 2, lo que indica un mayor riesgo de progresión en los pacientes con tumores moderadamente diferenciados. Esta diferencia en la tasa de progresión se correlaciona con otros estudios sobre la enfermedad en estadio T1a (24,25).

A fin de estadificar con exactitud a los pacientes y de no pasar por alto la presencia de tumores más extensos o menos diferenciados, se han recomendado estudios periódicos con determinación

del PSA, ETR y biopsia por punción del remanente prostático, sobre todo en los varones jóvenes con una esperanza de vida larga (26).

En un artículo de Albertsen y cols. (27) también se describe la influencia del grado en el riesgo de progresión del tumor y, a la larga, en la mortalidad por CaP. Estos autores volvieron a evaluar todas las muestras de biopsia empleando la puntuación de Gleason de aceptación más generalizada y comprobaron que el riesgo de muerte por CaP fue muy alto en los tumores Gleason 7-10 e intermedio en los Gleason 6, pero bajo en los Gleason 2-5 (tabla 10) (28,29) (grado de comprobación científica: 3).

En este artículo también se señaló que los tumores Gleason 6-10 entrañan un riesgo en constante aumento de acabar con la vida del paciente durante un período de seguimiento de hasta 15 años después de un tratamiento conservador. En un documento de trabajo reciente sobre los distintos métodos para evaluar la evolución en el tratamiento del CaP localizado se han publicado las curvas de SEC en este grupo de pacientes (28).

Tabla 10: Riesgo de muerte por CaP al cabo de 15 años en relación con la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico en pacientes de 55-74 años con enfermedad localizada (27,28)

Puntuación de Gleason	Riesgo de muerte por cáncer* (%)	Mortalidad específica del cáncer† (%)
2-4	4-7	8
5	6-11	14
6	18-30	44
7	42-70	76
8-10	60-87	93

*Las cifras relativas al riesgo de muerte por cáncer difieren en los distintos grupos de edad y representan el riesgo real (teniendo en cuenta la mortalidad en competencia real por otras causas) en la población estudiada.

†La mortalidad específica del cáncer compensa las diferencias en cuanto a mortalidad en competencia e indica la evolución si el paciente viviera realmente 15 años.

En tres ensayos clínicos aleatorizados se ha descrito el seguimiento a largo plazo de pacientes aleatorizados a AE o PR: el primero se llevó a cabo en la era previa al cribado mediante PSA (29), el segundo, al comienzo del cribado mediante PSA (30) y el tercero fue un estudio reciente, cuyos resultados aún no son definitivos (1).

Entre 1967 y 1975 se aleatorizó a 142 pacientes afectados por un CaP clínicamente localizado en un estudio del *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*. Este estudio carecía de potencia estadística suficiente para detectar diferencias entre los tratamientos (31).

Entre 1989 y 1999 se aleatorizó a 695 pacientes con un estadio clínico T1-T2 a AE (348) o PR (347) en el estudio SPCG-4 (*Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4*) (tabla 11) (30). Este estudio comenzó una vez introducido el cribado mediante PSA en la práctica clínica, aunque con el cribado sólo se diagnosticó al 5 % de los varones. Tras una mediana de seguimiento de 10,8 años, este estudio reveló una reducción significativa de la mortalidad específica del cáncer, la mortalidad global, la progresión del riesgo metastásico y la progresión local en los pacientes tratados con PR frente a AE (grado de comprobación científica: 1b).

Tabla 11: Resultados del estudio SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4) al cabo de 10 años de seguimiento (mediana de 8,2 años) (30).

	PR (n 347) % (n)	AE (n 348) % (n)	Riesgo relativo (IC 95 %)	Valor de p
Mortalidad específica de la enfermedad	9,6 (30)	14,9 (50)	0,56 (0,36-0,88)	0,01
Mortalidad global	27 (83)	32 (106)	0,74 (0,56-0,86)	0,04
Progresión metastásica	15,2 (50)	35,4 (79)	0,60 (0,42-0,44)	0,004
Progresión local	19,2 (64)	44,3 (149)	0,33 (0,25-0,44)	< 0,001

Hace poco se han publicado los resultados de tres años más de seguimiento. Al cabo de 12 años de seguimiento, el grupo de pacientes tratados con PR presentó una diferencia favorable significativa del 5,4 % en la mortalidad específica por CaP y del 6,7 % en la progresión no metastásica (tabla 12) (32) (grado de comprobación científica: 1b).

Tabla 12: Resultados del estudio SPCG-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4) al cabo de 10 años de seguimiento (mediana de 8,2 años) (32).

	PR (n 347) % (n)	AE (n 348) % (n)	Riesgo relativo (IC 95 %)	Valor de p
Mortalidad específica de la enfermedad	12,5 (43)	17,9 (68)	0,65 (0,2-11,1)	0,03
Progresión metastásica	19,3	26	0,65 (0,47-0,88)	0,006

El estudio PIVOT (*The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407*) (1) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado en curso en el que se compara PR con AE en pacientes con enfermedad en estadio clínico T1-T2. Entre 1994 y 2002 se seleccionó a 731 pacientes con una mediana de edad de 67 años. La mediana del PSA fue de 7,8 ng/ml (media 10,2 ng/ml). Tres cuartas partes de los varones tenían una enfermedad en estadio clínico T1c. Mediante el uso de clasificaciones del riesgo tumoral previamente desarrolladas, con incorporación del PSA, el grado histológico de Gleason y el estadio tumoral, aproximadamente el 43 % de los varones presentaban un CaP de riesgo bajo, el 36 % un CaP de riesgo intermedio y el 20 % un CaP de riesgo alto. El seguimiento previsto es de 15 años y el criterio de valoración principal es la mortalidad global. Los pacientes incluidos en el estudio PIVOT son más representativos de los varones que son diagnosticados y tratados en la práctica clínica actual que los que participaron en el estudio SPCG-4.

En resumen:

- El estadio clínico T1c representa actualmente el 40 %-50 % de los casos nuevos de CaP (33). La incidencia de CaP pequeño, localizado y bien diferenciado es cada vez mayor, principalmente como consecuencia del cribado mediante PSA y los esquemas ‘multicilindro’ de biopsia de próstata.
- El estudio SPCG-4 reveló ventajas significativas de la PR sobre la AE, aunque tan sólo el 5 % de los estudiados fueron pacientes sometidos a cribado mediante PSA.
- En los últimos 20 años se ha producido un cambio aparente hacia unos mayores niveles de puntuación de Gleason (34), incluso en los casos con evaluación de focos microscópicos de

CaP. Algunos tumores a los que anteriormente se asignaba una puntuación de Gleason de 6 (3 + 3) podrían ser puntuados hoy día como 7 (3 + 4) o más.

- El tiempo de espera en el cribado mediante PSA es de unos 10 años (35,36). Por tanto, es posible que la mortalidad por CaP no detectado mediante cribado y sin tratamiento en pacientes con puntuaciones de Gleason actuales de 6 sea tan sólo del 10 % al cabo de 20 años de seguimiento (37).
- Parece que muchos CaP pequeños, localizados y bien diferenciados no progresarán, por lo que el tratamiento radical podría dar lugar a un tratamiento excesivo sustancial con sus problemas asociados en cuanto a calidad de vida y costes socioeconómicos.

8.2.2 Vigilancia activa

La VA se concibió con el objetivo de reducir la proporción de tratamiento excesivo en los pacientes con CaP de bajo riesgo clínicamente limitado, sin abandonar el tratamiento radical, como sucedía con la estrategia de AE. Actualmente sólo se dispone de datos no definitivos de ensayos clínicos aleatorizados sobre la VA con un seguimiento < 10 años.

En 2006 se inició un ensayo clínico multicéntrico de VA frente a tratamiento inmediato en Estados Unidos. Se espera disponer de sus resultados en el año 2025.

Choo, Klotz y cols. fueron los primeros en describir un protocolo de VA prospectivo (38,39). Seleccionaron a 331 pacientes con un estadio clínico T1c o T2a, un PSA \leq 10 ng/ml y una puntuación de Gleason \leq 6 (PSA \leq 15 y puntuación de Gleason \leq 7 [3 + 4] en pacientes mayores de 70 años). Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la supervivencia global fue del 85 %, mientras que la supervivencia específica de la enfermedad y la supervivencia sin metástasis fueron del 99 %. El valor de la mediana del tiempo de duplicación del PSA fue de 7 años; en el 42 % de los pacientes fue de 10 años y en el 22 %, < 3 años. El 33 % de los pacientes se sometieron posteriormente a un tratamiento radical: el 20 % por un tiempo de duplicación del PSA < 3 años, el 5 % por progresión de la puntuación de Gleason en las biopsias de repetición y el 10 % por preferencia del paciente.

Soloway y cols., al evaluar a 157 pacientes con una mediana de seguimiento de 4 años, no observaron muertes por CaP ni enfermedad metastásica y comunicaron una proporción sometida a tratamiento diferido de tan sólo el 8 % (40). Carter y cols., al analizar a 407 pacientes con una mediana de seguimiento de 3,4 años, no comunicaron muertes por CaP (41).

Se han llevado a cabo diversos estudios adicionales sobre la VA en la enfermedad clínicamente limitada al órgano (tabla 13). Todos ellos confirman que, en pacientes bien seleccionados con enfermedad de bajo riesgo, existe una tasa muy baja de progresión y mortalidad específica del cáncer, así como que tan sólo unos pocos pacientes requieren una intervención radical diferida. Sin embargo, serán necesarios otros 5-7 años de seguimiento para obtener resultados definitivos.

Tabla 13: Ensayos clínicos sobre la VA en el CaP limitado al órgano.

Autor	n	Seguimiento (años)	Supervivencia global	Supervivencia específica del cáncer	Progresión/intervención	Criterios de inclusión
Klotz (2009) [42]	453	3.8 (1-3)	78,6 %	97,2 %	30 %	PSA \leq 10 puntuación de Gleason \leq 6

Van den Bergh (2008) [43]	616	3.9 (0-11)	91 %	99,8 %	32 % intervención; sólo en el 14 % por progresión del CaP	PSA ≤ 10, densidad de PSA ≤ 0,2, cT1C/T2, puntuación de Gleason ≤ 6, ≤ 2 biopsias positivas
Soloway (2008) [40]	99	4 (1-14.9)	Ausencia de datos	100 %	9 %	< 80 años, puntuación de Gleason ≤ 6, PSA ≤ 0,15 ng/ml, cT ≤ 2, ≤ 50 % de cáncer en ≤ 2 biopsias
Dall'Era (2008) [44]	321	3.6 (1-17)	100 %	100 %	24 %	PSA < 10 ng/ml, puntuación de Gleason ≤ 6, ausencia de grado de Gleason > 3, < 33 % de biopsias positivas, cT1-2a
Berglund (2008) [45]	104	3 (1-6)	Ausencia de datos	100 %	27 %	PSA < 10, cT1-2a, grado de Gleason ≤ 3, ≤ 3 biopsias positivas, < 50 % de cáncer en la biopsia
Al Otaibi (2008) [46]	186	6.4 (2.5-14)	Ausencia de datos	100 %	36 %	≤ cT2a, ≤ 2 biopsias positivas, ≤ 50 % de cáncer en la biopsia, ausencia de grado de Gleason 4
Takechi (2008) [47]	134	4.5	2,5 %	100 %	17,7 %	cT1cN0M0, 50-80 años, PSA ≤ 20 ng/ml, ≤ 2 biopsias positivas de entre 6-12, puntuación de Gleason ≤ 6, ≤ 50 % de cáncer

En diferentes series se han identificado varios criterios de elegibilidad para incluir pacientes:

- CaP clínicamente limitado (T1-T2).
- Puntuación de Gleason ≤ 7.
- PSA < 15-20 ng/ml (5).

Además, se aplicaron criterios diferentes para definir la progresión del cáncer (5), aunque todos los grupos utilizaron:

- El tiempo de duplicación del PSA con un valor umbral comprendido entre ≤ 2 y ≤ 4 años.
- Progresión de la puntuación de Gleason a ≥ 7 en biopsias de repetición, a intervalos de 1-4 años.

Estos indicadores no están bien validados. En la actualidad, resulta imposible hacer recomendaciones basadas en datos científicos sobre el momento de intervención en pacientes con una esperanza de vida prolongada.

En la bibliografía hay relativamente pocos datos acerca del PSA y sus variaciones a lo largo del tiempo. En un artículo de revisión reciente se señalaba que los pacientes con un PSA < 3 ng/ml presentan una mortalidad nula por CaP en los primeros 10 años y que las variaciones del PSA a lo largo del tiempo son relativamente poco fiables para determinar el riesgo de progresión del tumor (48).

Los datos anteriores indican un riesgo elevado de progresión del tumor después del tratamiento conservador en algunos pacientes con CaP aparentemente localizado. Así lo avalan los resultados de otros estudios en los que se observó que los pacientes con una esperanza de vida superior a 10 años presentaron una mayor mortalidad por CaP cuando se les dejó sin tratamiento curativo (49-51). El seguimiento a largo plazo de la serie de Johansson depara el mismo resultado: el riesgo de fallecer por CaP es mayor en los pacientes que sobreviven más de 15 años con tumores bien o moderadamente diferenciados en el momento del diagnóstico (52) (grado de comprobación científica: 3).

En los pacientes que optan por el tratamiento diferido, el riesgo de aplazar el tratamiento hormonal hasta que se produzca la progresión de la enfermedad parece ser moderado, aunque se han descrito SEC más breves tras el tratamiento diferido que tras el tratamiento hormonal inmediato de un presunto CaP localizado (sin utilizar el PSA para la estadificación) después de 15 años de seguimiento (53).

En contradicción con Lundgren y cols. (53), el informe del programa del *Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group* reveló una mayor mortalidad en un grupo de varones con CaP localizado tratados con bicalutamida 150 mg que en los tratados con placebo (54).

En resumen, parece que debe aplazarse el tratamiento hormonal hasta que haya pruebas definitivas de actividad de la enfermedad (progresión), aunque cabe especular si su administración tendría algún efecto beneficioso antes de que el paciente presente metástasis (55) (véase a continuación).

8.3 Tratamiento diferido del CaP localmente avanzado (estadio T3-T4, Nx-N0, M0)

Es escasa la bibliografía que se ocupa del tratamiento diferido en el CaP localmente avanzado. No se dispone de estudios aleatorizados en los que se hayan comparado tratamientos más intensivos, como radioterapia o cirugía, con o sin hormonas.

La mayoría de los pacientes que experimentan progresión después del tratamiento diferido de un CaP localmente avanzado son candidatos al tratamiento hormonal. Estudios no aleatorizados han indicado que puede aplazarse con seguridad el tratamiento hormonal hasta que se produzca la progresión metastásica, dado que no se ha observado ninguna ventaja en cuanto a supervivencia en los pacientes tratados con orquiectomía inmediata en comparación con el tratamiento diferido (56,57).

En un ensayo clínico en fase III, prospectivo y aleatorizado reciente (EORTC 30981) se asignó aleatoriamente a 985 pacientes con CaP T0-4 N0-2 M0 a recibir tratamiento de privación androgénica (TPA) inmediato o bien a recibirlo sólo en caso de progresión sintomática de la enfermedad o aparición de complicaciones graves (58,59). Tras una mediana de seguimiento de 7,8 años, la razón de riesgos instantáneos de supervivencia global fue de 1,25 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,05-1,48; p de no inferioridad > 0,1) a favor del tratamiento inmediato, aparentemente por un menor número de muertes por causas ajenas al CaP (p = 0,06).

El tiempo transcurrido entre la aleatorización y la progresión de la enfermedad hormonorresistente no difirió significativamente, así como tampoco la supervivencia específica del cáncer. La mediana del tiempo hasta el inicio del tratamiento diferido tras la incorporación al estudio fue de 7 años. En este grupo, 126 pacientes (25,6 %) fallecieron sin llegar a necesitar tratamiento (44 % de las muertes en este grupo). La conclusión obtenida de este estudio es que el TPA inmediato provocó un aumento moderado, pero estadísticamente significativo, de la supervivencia global pero sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad por CaP ni supervivencia sin síntomas. Además, los autores identificaron factores de riesgo importantes asociados a una evolución significativamente peor: en los dos grupos, los pacientes con un PSA basal > 50 ng/ml presentaron un riesgo > 3,5 veces mayor de morir por CaP que aquellos con un PSA basal ≤ 8 ng/ml. Cuando el PSA basal osciló entre 8 y 50 ng/ml, el riesgo de muerte por CaP fue aproximadamente 7,5 veces mayor en los pacientes con un tiempo de duplicación del PSA < 12 meses que en aquellos con un tiempo de duplicación del PSA > 12 meses. El tiempo hasta la recidiva del PSA tras una respuesta al TPA inmediato se correlacionó significativamente con el valor basal del PSA, lo que indica que el PSA basal también podría reflejar la agresividad de la enfermedad.

Sin embargo, cuando se compararon los tratamientos precoz y diferido en un ensayo aleatorizado extenso efectuado por el *Medical Research Council* (MRC), se demostró un efecto beneficioso sobre la supervivencia del tratamiento hormonal inmediato (60), a semejanza de los resultados de Lundgren y cols. mencionados anteriormente (53) (grado de comprobación científica: 1b). Asimismo, una comparación de bicalutamida, 150 mg/día, con placebo reveló que la supervivencia sin progresión (SSP) fue mayor con el tratamiento precoz en pacientes con CaP localmente avanzado (54) (grado de comprobación científica: 1b).

Se hizo un seguimiento durante 169 meses de 50 pacientes asintomáticos seleccionados (media de edad de 71 años) con CaP en estadio T3 M0 muy o moderadamente diferenciado (61). Las tasas de SEC a los 5 y 10 años fueron del 90 % y 74 %, respectivamente, y las probabilidades de no recibir tratamiento al cabo de 5 y 10 años, del 40 % y 30 %, respectivamente. La conclusión de los autores fue que la AE podría ser una opción terapéutica en determinados pacientes con tumores T3 que no estén poco diferenciados y con una esperanza de vida inferior a 10 años (grado de comprobación científica: 3).

8.4 Tratamiento diferido del CaP metastásico (estadio M1)

Tan sólo se dispone de datos muy escasos sobre este tema. Los únicos candidatos a recibir este tipo de tratamiento serían pacientes asintomáticos con un gran deseo de evitar los efectos secundarios del tratamiento (grado de comprobación científica: 4). Como la mediana de supervivencia es de unos dos años, el período sin tratamiento (antes de que aparezcan síntomas) es muy breve en la mayoría de los casos. El estudio del MRC destacó el riesgo de manifestar síntomas (fracturas patológicas, compresión medular), e incluso de morir por el CaP, sin obtener los posibles beneficios del tratamiento hormonal (60,62) (grado de comprobación científica: 1b). Cuando se elige el tratamiento diferido para un paciente con CaP avanzado, ha de ser posible realizar un seguimiento estrecho.

8.5 Resumen del tratamiento diferido

8.5.1 Indicaciones	GCC
En el presunto CaP localizado (Nx-N0, M0):	
<ul style="list-style-type: none"> Estadio T1a: tumores bien o moderadamente diferenciados. En los pacientes jóvenes con una esperanza de vida > 10 años se recomienda una nueva evaluación con PSA, ETR y biopsias del remanente prostático. 	2a
<ul style="list-style-type: none"> Estadio T1b-T2b: tumores bien o moderadamente diferenciados. En pacientes asintomáticos con una esperanza de vida < 10 años. 	2a
<ul style="list-style-type: none"> Los criterios de inclusión en vigilancia activa con el riesgo más bajo de progresión del cáncer son: PSA ≤ 10 ng/ml, puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 6, ≤ 2 biopsias positivas, ≤ 50 % de cáncer por biopsia, cT1c-2a. 	
8.5.2 Opciones	
En el presunto CaP localizado (Nx-N0, M0):	
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes en estadio T1b-T2b que estén bien informados y presenten un CaP bien diferenciado (o Gleason 2-4) y tengan una esperanza de vida de 10-15 años. 	
<ul style="list-style-type: none"> No todos los pacientes están dispuestos a aceptar los efectos secundarios del tratamiento activo. 	
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes asintomáticos bien informados con concentraciones altas de PSA cuya curación sea improbable. 	3
En la enfermedad localmente avanzada (estadio T3-T4):	
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes asintomáticos con CaP bien o moderadamente diferenciado y una esperanza de vida corta. 	3
<ul style="list-style-type: none"> PSA < 50 ng/ml y tiempo de duplicación del PSA > 12 meses. 	1

En la enfermedad metastásica (M1):	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes excepcionales sin ningún síntoma y con posibilidad de realizar un seguimiento estrecho. 	4

8.6 Bibliografía

1. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Fox S. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009 Jan;30(1):81-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783735>
2. Rullis I, Schaeffer JA, Lilien OM. Incidence of prostatic carcinoma in the elderly. *Urology* 1975 Sep;6(3):295-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1172317>
3. Sakr, WA, Grignon, DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994 May-Jun;8(3):439-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803731>
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
<http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/56/2/106>
5. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008 Jul;102(1): 10-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774>
6. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994 Jan;330(4):242-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085>
7. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2144-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500479>
8. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994 Feb;43(2 Suppl):41-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116132>
9. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994;44(6A):47-52.
10. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993 Jul;72(2):310-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8319164>
11. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):969-74.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/11/969>
12. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997 Mar;349(9056):906-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093251>
13. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 2000 Sep;56(3):442-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312>
14. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989 Apr;1(8642):799-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564901>

15. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 May;352(19):1977-84.
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/19/1977>
16. Adolfsson J, Tribukait B, Levitt S. The 20-yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. *Eur Urol* 2007 Oct;52(4):1028-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467883>
17. Jonsson E, Sigbjarnarson HP, Tomasson J, Benediktsdottir KR, Tryggvadottir L, Hrafnkelsson J, Olafsdottir EJ, Tulinius H, Jonasson JG. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a populationbased study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(4):265-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916765>
18. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987;42(1):49-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3590404>
19. Goodman CM, Busuttill A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988 Dec;62(6):576-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3219513>
20. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992 Jul;70(1 Suppl):307-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1600492>
21. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991 Feb;67(4):1091-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991257>
22. Adolfsson J, Carstensen J, Löwhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992 Feb;69(2):183-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537031>
23. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992 Apr;267(16):2191-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1556796>
24. Lowe BA. Management of stage T1a Prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996 Aug;14(3):178-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865481>
25. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999 Jan;70(1):49-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989421>
26. Griebing TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996 Aug;14(3):156-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865478>
27. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):975-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
28. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999 Aug;162(2):439-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411053>
29. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carroll K. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1871-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540741>
30. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ. Scandinavian Prostatic Cancer Group Study

- Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002 Sep;347(11):781-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226148>
31. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:65-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8578259>
 32. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Brattell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144-54.
<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/100/16/1144>
 33. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008 Sep;26(5):437-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813934>
 34. Albertsen PC, Hanley JA, Barrows GH, Penson DF, Kowalczyk PD, Sanders MM, Fine J. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 2005 Sep;97(17):1248-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145045>
 35. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujjsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, de Koning HJ. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun;95(12):868-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12813170>
 36. Törnblom M, Eriksson H, Franzén S, Gustafsson O, Lilja H, Norming U, Hugosson J. Lead time associated with screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004 Jan;108(1):122-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14618626>
 37. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4(12):692-8.
<http://www.nature.com/ncponc/journal/v4/n12/full/ncponc0966.html>
 38. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1664-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912384>
 39. Choo R, DeBoer G, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Rakovitch E, Fleshner N, Bunting P, Kapusta L, Hruby G. PSA doubling time of prostate carcinoma managed with watchful observation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul;50(3):615-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395227>
 40. Soloway MS, Soloway CT, Williams S, Ayyathurai R, Kava B, Manoharan M. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int* 2008 Jan;101(2):165-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850361>
 41. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, Landis P, Walsh PC, Epstein JI. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2359-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806>
 42. Klotz L, Nam R, Lam A, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long term follow-up of a large active surveillance cohort. *J Urol* 2009 Suppl;184(4):abstract #606.
 43. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH, Schroder FH. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):1-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18805628>
 44. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, Meng MV, Kane CJ, Perez N, Master VA, Carroll PR. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008 Jun 15;112(12):2664-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433013>
 45. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for AS. *J Urol* 2008 Nov;180(5):1964-7; discussion 1967-8.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801515>
46. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, Jeyaganth S, Trotter H, Sircar K, Begin LR, Souhami L, Kassouf W, Aprikian A, Tanguay S. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer* 2008 Jul 15;113(2):286-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18484590>
 47. Kakehi Y, Kamoto T, Shiaishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, Saito Y, Tobisu K, Kakizoe T, Shibata T, Fukuda H, Akakura K, Suzuki H, Shinohara N, Egawa S, Irie A, Sato T, Maeda O, Meguro N, Sumiyoshi Y, Suzuki T, Shimizu N, Arai Y, Terai A, Kato T, Habuchi T, Fujimoto H, Niwakawa M. Prospective evaluation of selection criteria for as in Japanese patients with stage T1cN0M0 prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008 Feb;38(2):122-8.
<http://jjco.oxfordjournals.org/cgi/reprint/38/2/122.pdf>
 48. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol* 2001 Nov;40(5):488-94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752854>
 49. Aus G, Hugosson J, Norlén L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995 Aug;154(2 PT 1):460-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541864>
 50. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2115-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500471>
 51. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999 Feb;161(2):524-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915440>
 52. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004 Jun;291(22):2713-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187052>
 53. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995 May;153(5): 1580-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714978>
 54. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004 Nov;172(5Pt1):1865-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>
 55. Weissbach L, Schäfer C, Heidenreich A. [A paradigm shift. Defensive strategies for the treatment of localized prostate cancer in the new S3 guideline.] *Der Urologe A* 2010 Feb;49(2):199-205. [Article in German].
<http://www.springerlink.com/content/255p21452x115156/>
 56. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994 Nov;74(5):637-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827816>
 57. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985 Dec;57(6):724-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084734>
 58. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. 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 Apr;24(12):1868-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
 59. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Knönagel H, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M; EORTC Genitourinary Group. 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 May;53(5):941-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322>

60. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 Feb;79(2):235-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
61. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term followup. *J Urol* 1999 Feb;161(2):505-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915436>
62. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1623-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302187>

9. TRATAMIENTO: PROSTATECTOMÍA RADICAL

9.1 Introducción

El tratamiento quirúrgico del CaP consiste en una prostatectomía radical (PR), que supone la extirpación de toda la próstata entre la uretra y la vejiga, así como la resección de ambas vesículas seminales junto con tejido adyacente suficiente para obtener un borde negativo. A menudo, este procedimiento se acompaña de una linfadenectomía pélvica bilateral. En varones con CaP localizado y una esperanza de vida ≥ 10 años, el objetivo de una PR por cualquier abordaje ha de ser la erradicación de la enfermedad, al tiempo que se mantiene la continencia y, siempre que sea posible, la potencia sexual (1). No existe un umbral de edad para la PR y no debe descartarse este procedimiento basándose únicamente en la edad (2). Por el contrario, una comorbilidad cada vez mayor aumenta considerablemente el riesgo de fallecer por causas no relacionadas con el CaP (3,4). La estimación de la esperanza de vida es muy importante al asesorar a un paciente acerca de la cirugía.

Young aplicó la PR por primera vez a principios del siglo XX (5) siguiendo un abordaje perineal, mientras que Memmelaar y Millin fueron los primeros en realizar una PR retropúbica (6). En 1982, Walsh y Donker describieron la anatomía del complejo venoso dorsal y de los paquetes vasculonerviosos (PVN). Esto se tradujo en una disminución significativa de la pérdida de sangre y mejoró las tasas de continencia y potencia (7). En la actualidad, la PR es el único tratamiento del CaP localizado que ha demostrado un efecto beneficioso en cuanto a supervivencia específica del cáncer (SEC) en comparación con el tratamiento conservador, tal como se constató en un ensayo prospectivo y aleatorizado (8). La experiencia quirúrgica ha disminuido las tasas de complicaciones de la PR y ha mejorado la curación del cáncer (9-12).

La extirpación quirúrgica total es una opción terapéutica excelente en pacientes bien seleccionados con CaP localizado. Cuando la practica un cirujano con experiencia, la calidad de vida posterior del paciente debería ser satisfactoria. Las tasas más bajas de bordes quirúrgicos positivos en el caso de los cirujanos que efectúan numerosas intervenciones indican que la experiencia y una atención cuidadosa a los detalles quirúrgicos, adaptados a las características del cáncer que se está tratando, disminuyen estas tasas y mejoran el control del cáncer con la PR (13).

La prostatectomía radical retropúbica (PRR) y la prostatectomía perineal se llevan a cabo a través de incisiones abiertas, aunque más recientemente se ha desarrollado la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) mínimamente invasiva y la prostatectomía radical con asistencia robótica (PRAR). El abordaje retropúbico se emplea con más frecuencia que el perineal, dado que permite una evaluación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos. Se ha señalado que la PR perineal podría dar lugar a bordes quirúrgicos positivos con más frecuencia que el abordaje retropúbico (13), aunque este hecho no se ha confirmado (14). Durante el último decenio, varios centros europeos han adquirido una experiencia considerable con la PRL (16-19). Más recientemente, se ha desarrollado la PRAR.

En una revisión sistemática detallada y reciente de la bibliografía se compararon los resultados de la PRR y la PRL/PRAR. Se llegó a la conclusión de que la PRL y la PRAR se siguieron de una hemorragia y una tasa de transfusiones significativamente menores, aunque los datos disponibles no fueron suficientes para demostrar la superioridad de ningún abordaje quirúrgico en cuanto a resultados funcionales y oncológicos (20). Se ha señalado que la necesidad de tratamiento de rescate (con radioterapia externa [RTE] o tratamiento de privación androgénica) en los 6 meses siguientes a la PRL y la PRAR es mucho mayor que después de una PRR (21). En un estudio más reciente (22), los pacientes que se sometieron a una PRL o PRAR frente a una PRR presentaron:

- Una menor duración de la estancia.
- Menos complicaciones quirúrgicas respiratorias y de otros tipos y estenosis.
- Un uso postoperatorio similar de tratamientos adicionales contra el cáncer.
- Más complicaciones genitourinarias, incontinencia y disfunción eréctil.

Evidentemente, aun cuando la PRAR está desplazando a la PRR como abordaje quirúrgico de referencia del CaP clínicamente localizado en Estados Unidos y algunas regiones de Europa, aún no está claro qué técnica es superior en cuanto a resultados oncológicos y funcionales y rentabilidad. Se necesitan ensayos prospectivos con urgencia.

9.2 CaP localizado de bajo riesgo: cT1-T2a, puntuación de Gleason de 2-6 y PSA < 10

A los pacientes con CaP localizado de bajo riesgo se les debe informar de los resultados del ensayo aleatorizado en el que se comparó la PR retropúbica con la actitud expectante en el CaP localizado. En este estudio, la PR redujo la mortalidad por CaP y el riesgo de metástasis en los varones menores de 65 años con un aumento escaso o nulo de los efectos beneficiosos 10 años o más después de la cirugía (8).

9.2.1 CaP en estadio T1a-T1b

El CaP en estadio T1a se define como el hallazgo histológico accidental de cáncer en el 5 % o menos del tejido prostático resecaado (resección transuretral de la próstata [RTUP] o adenomectomía abierta). El CaP en estadio T1b se define como la presencia de más de un 5 % de cáncer. En las series publicadas se ha demostrado un estadio pT0 en el 4 %-21 % y un estadio limitado al órgano en el 47 %-85 % en una PR posterior (23).

En un estudio sueco basado en un registro de 23.288 varones con CaP accidental detectado en una RTUP o enucleación abierta de adenomas, en gran medida antes de la era del PSA, se constató una mortalidad por CaP al cabo de 10 años del 26,6 %. No se presentaron detalles acerca de la concentración de PSA, la puntuación de Gleason ni las cifras de casos con CaP cT1a o cT1b (24). En otros estudios más antiguos se ha comprobado que, aunque el riesgo de progresión del CaP T1a no tratado después de 5 años es tan sólo del 5 %, estos cánceres progresan en un 50 % de los casos después de 10-13 años (25). Por tanto, se consideró que, en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida de 15 años o más, la probabilidad de progresión de la enfermedad es real. En cambio, cabe esperar que la mayoría de los pacientes con tumores T1b muestren progresión de la enfermedad después de 5 años, por lo que a menudo está justificado un tratamiento intensivo (25). A los pacientes con lesiones T1b se les ofrecía PR cuando su esperanza de vida era de 10 años o más.

No obstante, no queda claro si estos hallazgos también serían válidos en la era del PSA. En un análisis reciente del CaP T1a/b:

- Los únicos factores predictivos significativos de la presencia de cáncer residual en la PRR fueron el PSA medido antes y después de la cirugía por HBP y la puntuación de Gleason en el momento de la cirugía por HBP.

- Los únicos factores predictivos independientes de la recidiva bioquímica después de una PRR fueron el PSA medido después de la cirugía por HBP y la puntuación de Gleason en el momento de la cirugía por HBP.
- El estadio (cT1a o cT1b) perdió su importancia a la hora de predecir los resultados anteriores.

Se ha propuesto un modelo predictivo, que incorpora el valor de PSA antes y después de la cirugía y la puntuación de Gleason en el momento de la cirugía por HBP. Este modelo tiene una exactitud predictiva del 83,2 % para estimar el tumor residual y del 87,5 % para valorar la progresión bioquímica, pero necesita validación externa antes de que pueda utilizarse en la práctica diaria (26).

Las biopsias sistemáticas del remanente prostático pueden ser útiles para detectar el cáncer residual o un cáncer de la zona periférica concomitante, o para determinar un grado tumoral más correcto. La PR puede ser muy difícil de practicar tras una RTUP minuciosa, cuando apenas se ha dejado próstata residual (27).

9.2.2 CaP en estadio T1c y T2a

Un tumor clínicamente no evidente identificado mediante una biopsia por punción debida a un PSA elevado (cT1c) se ha convertido en el tipo más prevalente de CaP. En un paciente concreto resulta difícil distinguir entre CaP sin importancia clínica y CaP potencialmente mortal. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se hace hincapié en que los tumores cT1c son significativos en su mayor parte y no deben dejarse sin tratar, dado que hasta el 30 % de ellos están localmente avanzados en la histopatología final (28). El porcentaje de tumores no significativos oscila entre el 11 % y el 16 % (29,30). El incremento del número de biopsias puede conllevar el riesgo de detectar un mayor número de cánceres insignificantes. Sin embargo, en un estudio reciente se ha demostrado que el aumento del número de biopsias a 12 no incrementó el número de tumores insignificantes (31). El problema principal radica en cómo reconocer los tumores que no requieren PR. Los resultados de la biopsia y el cociente de PSA libre son útiles para predecir un tumor insignificante (32). Las tablas de Partin pueden ser muy útiles para seleccionar mejor a los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico debido a su capacidad de proporcionar una estimación del estadio anatomopatológico terminal (33). Otros autores han recomendado la incorporación de la información de la biopsia, como el número de cilindros o el porcentaje de cilindros invadidos (34). Cuando sólo están invadidos uno o unos pocos cilindros y el porcentaje de invasión en un cilindro es limitado, hay más probabilidades de encontrar un CaP insignificante, sin duda alguna cuando la lesión corresponde a un grado de Gleason bajo (35). Podría ser razonable hacer un seguimiento de algunos pacientes cuyos tumores tengan más probabilidades de carecer de importancia.

Sin embargo, en general, la PR debe recomendarse en los pacientes con tumores T1c, teniendo presente que se descubrirán tumores importantes en la mayoría de ellos. Se debe ofrecer PR a los pacientes con tumores T2a y una esperanza de vida de 10 años porque el 35 %-55 % de ellos presentará progresión de la enfermedad después de 5 años si no reciben tratamiento. Cuando se propone AE por un cáncer T2 de bajo grado, hay que recordar que la evaluación preoperatoria del grado tumoral mediante biopsia por punción suele ser poco fiable (36).

No se precisa una linfadenectomía pélvica ampliada (LDA) en el CaP localizado de bajo riesgo, dado que el riesgo de ganglios linfáticos positivos no supera el 7 % (37).

9.3 CaP localizado de riesgo intermedio: cT2b-T2c, puntuación de Gleason de 7 o PSA de 10-20

A los pacientes con CaP localizado de riesgo intermedio se les debe informar de los resultados del ensayo aleatorizado en el que se comparó la PRR con la actitud expectante en el CaP localizado. En este estudio, la PR redujo la mortalidad por CaP y el riesgo de metástasis en los varones menores de 65 años con un aumento escaso o nulo de los efectos beneficiosos 10 años o más después de la cirugía (8).

La PR es uno de los tratamientos de referencia recomendados para los pacientes con CaP de riesgo intermedio y una esperanza de vida superior a 10 años (38). El pronóstico es excelente cuando el tumor se encuentra limitado a la próstata según el examen anatomopatológico (39,40). Se ha propuesto una política de AE para algunos pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio (41). No obstante, cuando el tumor es palpable o visible en las pruebas de imagen y sigue estando clínicamente limitado a la próstata, cabe esperar progresión de la enfermedad en la mayoría de los supervivientes a largo plazo. Se ha publicado que la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor T2 no tratado es de 6-10 años. El cáncer en estadio T2b que todavía está limitado a la próstata, pero que afecta a más de la mitad de un lóbulo o a ambos lóbulos, acaba progresando en más del 70 % de los pacientes en un plazo de 5 años (42). Estos datos se han confirmado en un estudio aleatorizado extenso en el que se comparó la PR con la AE y en el que participaron sobre todo pacientes con CaP T2, con constatación de una disminución significativa de la mortalidad específica de la enfermedad a favor de la PR (8).

En el CaP localizado de riesgo intermedio ha de realizarse una LDA cuando el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 7 % (37). En todos los demás casos puede omitirse la LDA, lo que supone aceptar un riesgo bajo de pasar por alto ganglios positivos. Ya no debe practicarse una linfadenectomía limitada, dado que pasa por alto al menos la mitad de los ganglios afectados.

9.3.1 Resultados oncológicos de la PR en el CaP de riesgo bajo e intermedio

En la tabla 14 se muestran los resultados obtenidos en varios estudios en los que se utilizó la PR.

Tabla 14: Resultados oncológicos de la PR en caso de enfermedad limitada al órgano

Cita bibliográfica	N.º de pacientes	Año de la PR	Mediana de seguimiento (meses)	Supervivencia sin PSA a los 10 años	Supervivencia específica del cáncer a los 10 años
Isbarn y cols. (2009) (43)	436	1992-97	122	60	94
Roehl y cols. (2004) (44)	3478	1983-2003	65	68	97
Han y cols. (2001) (45)	2404	1983-99	75	74	96
Hull y cols. (2002) (46)	1000	1983-98	53	75	98
Porter y cols. (2006) (47)	752	1954-94	137	71	96

Hace poco se ha publicado el primer nomograma validado externamente para predecir la mortalidad específica del CaP después de una PR para pacientes tratados en la era del PSA. Este nomograma predice que pocos pacientes fallecerán por CaP en los 15 años siguientes a la PR, a pesar de la presencia de características clínicas adversas. Este nomograma puede emplearse en el asesoramiento de los pacientes y en el diseño de ensayos clínicos (48).

9.4 CaP localizado de alto riesgo: cT3a, puntuación de Gleason de 8-10 o PSA > 20

El uso generalizado del análisis del PSA ha dado lugar a una migración significativa del estadio y el grado de CaP, de modo que, en la era actual, más del 90 % de los varones son diagnosticados de una enfermedad clínicamente localizada (49). A pesar de las tendencias a un CaP de menor riesgo, al 20 %-35 % de los pacientes con CaP recién diagnosticado se les sigue clasificando como de alto riesgo, basándose en un PSA > 20 ng/ml, una puntuación de Gleason > 8 o un estadio clínico avanzado (50). Los pacientes clasificados como CaP de alto riesgo corren un mayor riesgo de recidiva del PSA, necesidad de tratamiento secundario, progresión metastásica y muerte por CaP. No obstante, no todos los pacientes de alto riesgo tienen un pronóstico uniformemente malo después de la PR (51).

No existe consenso sobre el tratamiento óptimo de los varones con CaP de alto riesgo. La decisión de si ha de elegirse la cirugía como tratamiento local debe basarse en las mejores pruebas clínicas disponibles.

9.4.1 CaP localmente avanzado: cT3a

El cáncer en estadio T3a se define como el que ha perforado la cápsula prostática. Antes se detectaba un CaP localmente avanzado en el 40 % de todos los tumores diagnosticados clínicamente. Esta cifra es menor hoy en día, aunque su tratamiento sigue suscitando controversia. Habitualmente se desaconseja el tratamiento quirúrgico del CaP en estadio clínico T3 (52), sobre todo porque los pacientes corren un mayor riesgo de bordes quirúrgicos positivos y de metástasis ganglionares o recidiva a distancia (53,54). En varios estudios aleatorizados de radioterapia combinada con tratamiento de privación androgénica (TPA) frente a radioterapia aislada se ha demostrado una ventaja clara del tratamiento combinado, aunque en ningún ensayo se ha constatado que el tratamiento combinado sea superior a la PR (55). Otro problema es la “contaminación” por el uso adicional de radioterapia adyuvante o tratamiento hormonal (TH) inmediato o diferido en la mayoría de las series sobre el tratamiento del CaP T3 clínico. En los últimos años ha renacido el interés por la cirugía del CaP localmente avanzado y se han publicado varias series de casos retrospectivas. Aunque sigue suscitando controversia, está cada vez más claro que la cirugía tiene un lugar en el tratamiento del tumor localmente avanzado (56-61).

La estadificación excesiva del CaP cT3 es relativamente frecuente (13 %-27 % de los casos). Los pacientes con enfermedad pT2 o con enfermedad pT3 limitada a la muestra tienen una SSP bioquímica y clínica igual de buena (60,61). En el 33,5 %-66 % de los pacientes habrá bordes quirúrgicos positivos y en el 7,9 %-49 %, afectación ganglionar (62). Por tanto, el 56 %-78 % de los pacientes tratados de forma primaria mediante cirugía acaba precisando radioterapia o TH adyuvante o de rescate (60,61). No obstante, se han publicado tasas excelentes de SG y SEC a los 5, 10 y 15 años (tabla 15). Estas tasas sobrepasan las obtenidas sólo con radioterapia y no difieren de las conseguidas con radioterapia más TH adyuvante (55). El problema sigue siendo la selección de pacientes antes de la cirugía. Los nomogramas en los que se incluye el valor de PSA, el estadio y la puntuación de Gleason pueden ser útiles para predecir el estadio anatomopatológico del tumor (33,62). Además, las imágenes de los ganglios con tomografía computarizada (TC o RM) y las imágenes de las vesículas seminales con resonancia magnética (RM), así como las biopsias por punción dirigidas de los ganglios o las vesículas seminales, pueden ayudar a identificar a los pacientes con pocas probabilidades de beneficiarse de un tratamiento quirúrgico (63). La PR por un cáncer T3 clínico requiere una experiencia quirúrgica suficiente para mantener un nivel de morbilidad aceptable. El aumento de la experiencia quirúrgica general contribuye a disminuir la morbilidad operatoria y a obtener mejores resultados funcionales después de la PR por un cáncer T3 clínico (60,64). Se ha demostrado que en la mayoría de los casos puede conservarse la continencia, mientras que, en algunos otros, también puede conservarse la potencia sexual (65).

Tabla 15: Tasas de supervivencia global y supervivencia específica del cáncer en el cáncer de próstata.

Tasa de supervivencia	N.º de pacientes	Mediana o media de supervivencia	SG (%)			SEC (%)			SSPB (%)			SSPC (%)		
			5 años	10 años	15 años	5 años	10 años	15 años	5 años	10 años	15 años	5 años	10 años	15 años
Yamada y cols. (1994) (56)	57	Mediana, 5,4 años	91,2	-	-	-	-	-	45.5	-	-	81.4	-	-
			(77,6 a 7,5 años)						(PSA > 0,4)					
Gerber y cols. (1997) (57)	242	Media, 39 meses Mediana, 26 meses	-	-	-	85	57	-	-	-	-	72	32	-
												(sin metástasis)		
Van den Ouden y cols. (1998) (58)	83	Mediana, 52 meses	75	60	-	85	72	-	29	-	-	-	31	-
									(PSA > 0,1)					
Isorna Martínez de la Riva y cols. (2004) (59)	83	Media, 68,7 meses (sólo cT3a)	97.6	94.8	-	100	-	-	-	59.8	-	-	-	-
									(PSA > 0,3)					
Ward y cols. (2005) (60)	841	Mediana, 10,3 años	90	76	53	95	90	79	58	43	38	85	73	67
									(PSA > 0,4)					
Hsu y cols. (2007) (61)	200	Media, 70,6 meses (sólo cT3a)	95.9	77	-	98.7	91.6	-	59.5	51.1	-	95.9	85.4	-
									(PSA > 0,2)					

SSPB = supervivencia sin progresión bioquímica; SEC = supervivencia específica del cáncer; SSPC = supervivencia sin progresión clínica; SG = supervivencia global; PSA = antígeno prostático específico.

9.4.2 CaP de alto grado: puntuación de Gleason de 8-10

Aunque la mayoría de los tumores poco diferenciados se extienden fuera de la próstata, la incidencia de tumor limitado al órgano oscila entre el 26 % y 31 %. Los pacientes con tumores de alto grado limitados a la próstata en el examen histopatológico siguen teniendo un buen pronóstico después de la PR. Además, un tercio de los pacientes con una puntuación de Gleason en la biopsia ≥ 8 pueden tener, en realidad, una puntuación de Gleason en la pieza ≤ 7 con mejores características pronósticas. El valor de PSA y el porcentaje de biopsias de próstata positivas pueden ayudar a seleccionar a los varones con CaP de alto grado que tienen más probabilidades de beneficiarse de la PR (66).

9.4.3 CaP con PSA > 20

Yossepowitch y cols. publicaron los resultados de la PR como monoterapia en varones con un PSA > 20 ng/ml en una cohorte con tumores clínicamente limitados al órgano en su mayor parte y observaron una tasa de recidiva del PSA del 44 % y 53 % al cabo de 5 y 10 años, respectivamente (51). D'Amico y cols. constataron que los varones con concentraciones de PSA > 20 ng/ml presentaron un riesgo de recidiva del PSA del 50 % a los 5 años de la PR (67). Tiguert y cols. presentaron los resultados de una cohorte idéntica de pacientes, con una supervivencia sin enfermedad del 65 % a los 5 años de la PR (68). Más recientemente, Inman y cols. describieron los resultados a largo plazo de la PR con tratamiento adyuvante multimodal en varones con un PSA ≥ 50 . Las tasas de SSP sistémica a los 10 años fueron del 83 % y 74 % con un PSA de 50-99 y ≥ 100 , respectivamente, mientras que la SEC fue del 87 % en el grupo completo. Estos resultados abogan por un tratamiento enérgico con PR como paso inicial (69).

Ha de realizarse una LDA en todos los casos de alto riesgo, dado que el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos se sitúa en el intervalo del 15 %-40 % (37). Ya no debe practicarse una linfadenectomía limitada, dado que pasa por alto al menos la mitad de los ganglios afectados.

9.5 CaP localizado de muy alto riesgo: cT3b-T4 N0 o cualquier T, N1

9.5.1 cT3b-T4 N0

Los varones con CaP de muy alto riesgo generalmente tienen un riesgo importante de progresión de la enfermedad y mortalidad relacionada con el cáncer si no se les trata. Los pacientes de muy alto riesgo plantean dos retos específicos. Hay necesidad de lograr el control local, así como de tratar las metástasis microscópicas que es probable que estén presentes, pero sean indetectables, hasta la progresión de la enfermedad. Así pues, el abordaje terapéutico óptimo requerirá varias modalidades a menudo. Las combinaciones exactas, su cronología y la intensidad del tratamiento siguen debatiéndose enérgicamente. Un estudio estadounidense reciente reveló que los pacientes que se sometieron a una PR (n = 72) por enfermedad cT4 tuvieron una mayor supervivencia que los que recibieron TH aislado o RT aislada y una supervivencia semejante a la de los que recibieron RT más TH (70).

En otro estudio se compararon los resultados de la PR en el CaP de muy alto riesgo (T3-T4 N0-1, N1, M1a) con los obtenidos en el CaP localizado. Los dos grupos no difirieron significativamente en cuanto a morbilidad quirúrgica salvo en lo relativo a transfusiones de sangre, tiempo quirúrgico y linfocitos, que presentaron mayores tasas en los pacientes con enfermedad avanzada. La SG y la SEC a los 7 años fueron del 76,69 % y 90,2 % en el grupo de enfermedad avanzada y del 88,4 % y 99,3 % en el grupo de tumor limitado al órgano, respectivamente (71).

Siempre que el tumor no se encuentre fijado a la pared de la pelvis, o que no exista invasión del esfínter uretral, la PR constituye un primer paso razonable en pacientes seleccionados con un volumen tumoral bajo. Las decisiones terapéuticas deben tomarse una vez que un equipo multidisciplinario (compuesto por urólogos, oncólogos, radiólogos y anatomopatólogos) haya debatido todos los tratamientos y de que el paciente haya sopesado los efectos beneficiosos y secundarios de cada modalidad terapéutica en relación con sus propias circunstancias individuales.

9.5.2 Cualquier T, N1

La indicación de la PR en todos los estadios descritos anteriormente supone la ausencia de afectación ganglionar clínicamente detectable. La enfermedad con afectación ganglionar (N+) casi siempre va seguida de progresión de la enfermedad sistémica y todos los pacientes con enfermedad N+ dejan de responder al tratamiento a la larga.

No obstante, se ha demostrado que la combinación de PR y TH adyuvante precoz en el CaP N+ consigue una tasa de SEC a los 10 años del 80 % (72,73). La mayoría de los urólogos se muestran reacios a practicar una PR en la enfermedad N+ clínica o cancelan la intervención quirúrgica cuando un corte congelado muestra invasión ganglionar. Sin embargo, en un estudio reciente se ha demostrado una mejora espectacular de la SEC y la SG a favor de la PR finalizada frente a la PR abandonada en pacientes en los que se identificó N+ en el momento de la intervención quirúrgica. Estos resultados indican que la PR podría ejercer un efecto beneficioso sobre la supervivencia y que quizá no esté justificado el abandono de la PR en los casos con ganglios positivos (74).

Hay que señalar que el examen anatomopatológico definitivo después de la PR puede mostrar invasión ganglionar microscópica. La incidencia de progresión del tumor es menor en los pacientes con menos ganglios afectados y en los que sólo presentan invasión microscópica (75,76). En un ensayo prospectivo aleatorizado se ha demostrado que el TH adyuvante precoz mejora significativamente la SEC y la SG en los pacientes pN+ después de la PR. Sin embargo, en este estudio participaron principalmente pacientes con enfermedad ganglionar de gran volumen y varias características tumorales adversas. No está claro si debe seguir aplicándose el TH adyuvante precoz en la era actual de mayor detección de afectación microscópica como resultado de una linfadenectomía más extensa. Los efectos beneficiosos han de sopesarse frente a los efectos secundarios del TH a largo plazo. Por

tanto, una opción aceptable en casos concretos es la vigilancia del PSA y el TH cuando aumenta dicho valor.

9.6 Resumen de la PR en la enfermedad localizada de alto riesgo

- La PR es una opción terapéutica razonable en pacientes seleccionados con CaP cT3a, una puntuación de Gleason de 8-10 o un PSA > 20.
- Cuando se practica una PR, ha de realizarse una linfadenectomía pélvica ampliada, dado que la afectación ganglionar es frecuente.
- Ha de informarse al paciente de la probabilidad de una estrategia multimodal. En caso de características tumorales adversas (bordes quirúrgicos positivos, extensión extracapsular, invasión de las vesículas seminales), la RT adyuvante puede utilizarse razonablemente tras la recuperación de la cirugía.
 - Recientemente, Thompson y cols. comunicaron los resultados de un ensayo en el que participaron 431 varones con CaP pT3N0M0 tratados con PR. Se les aleatorizó a recibir RT adyuvante con 60-64 G u observación. La supervivencia sin metástasis y la SG fueron significativamente mejores con la radioterapia (77). En los casos con ganglios linfáticos positivos en la evaluación histopatológica final puede considerarse el TPA adyuvante.
 - Messing y cols. investigaron la utilidad del TPA inmediato frente a la observación en pacientes con ganglios linfáticos positivos en la intervención quirúrgica inicial. Al cabo de una mediana de seguimiento de 11,9 años, los que recibieron TPA inmediato presentaron una mejora significativa de la SG con respecto a los que fueron objeto de observación (73).

9.7 Indicación y extensión de la linfadenectomía pélvica ampliada (LDA)

Aunque, en general, se admite que la LDA aporta información importante para el pronóstico (número de ganglios afectados, volumen del tumor en el seno del ganglio, perforación de la cápsula del ganglio) que no se puede conseguir con ningún otro procedimiento actual, no se ha llegado a un acuerdo unánime sobre la indicación de la LDA y su extensión. Al tomar estas decisiones, muchos médicos se basan en nomogramas fundamentados en biopsias y marcadores bioquímicos preoperatorios (33).

Según estos nomogramas, los pacientes con un valor de PSA < 10 ng/ml y una puntuación de Gleason en la biopsia < 7 tienen un riesgo bajo de metástasis ganglionares, por lo que la LDA podría no ser beneficiosa. Sin embargo, es probable que el hecho de que la mayoría de los nomogramas estén basados en una LDA limitada (fosa obturatriz y vena ilíaca externa) se traduzca en una infravaloración de la incidencia de pacientes con ganglios afectados (37). Estudios de linfografía han demostrado que el drenaje de la próstata se realiza no sólo a los ganglios linfáticos obturadores e ilíacos externos, sino también a los ilíacos internos y presacros. La práctica de una LDA consigue la extirpación de todos los ganglios presentes en estas regiones anatómicas concretas, lo que da lugar a un mayor número de ganglios extirpados (media de 20) que con la LD limitada (media de 8-10).

En los pacientes con un valor de PSA < 10 y una puntuación de Gleason ≥ 7 se ha registrado una incidencia de afectación ganglionar del 25 % (78). Diversos trabajos han indicado que se detecta un 19 %-35 % de ganglios afectados exclusivamente fuera del área de la LD tradicionalmente limitada (79,80). Evidentemente, la extirpación de un mayor número de ganglios depara una mejor estadificación. En el mayor estudio de este tipo, un umbral de ≤ 2 frente a > 2 ganglios afectados demostró ser un factor predictivo independiente de SEC (75).

9.7.1 Conclusiones

No se precisa una LDA en el CaP localizado de bajo riesgo, dado que el riesgo de ganglios linfáticos positivos no supera el 7 % (37).

En el CaP localizado de riesgo intermedio ha de realizarse una LDa cuando el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 7 %, así como en los casos de alto riesgo. En estas circunstancias, el riesgo calculado de ganglios linfáticos positivos se sitúa en el intervalo del 15 %-40 % (37). Ya no debe practicarse una linfadenectomía limitada, dado que pasa por alto al menos la mitad de los ganglios afectados.

9.7.2 Extensión de la LDa

La LDa supone la extirpación de los ganglios situados por encima de la arteria y la vena ilíacas externas, los ubicados en el interior de la fosa obturatriz craneal y caudalmente al nervio obturador y los situados medial y lateralmente a la arteria ilíaca interna. Con arreglo a estudios de cartografía ganglionar, algunos autores recomiendan ampliar la plantilla para incluir los ganglios linfáticos ilíacos comunes hasta el cruce ureteral. Con esta plantilla se elimina el 75 % de todos los lugares de solapamiento anatómico (81). Para que una LDa sea representativa, hay que extirpar una media de 20 ganglios (82). Se recomienda enviar los ganglios en recipientes distintos por región para el examen histopatológico, dado que esto suele asociarse a un mayor rendimiento diagnóstico por parte del uropatólogo.

9.7.3 Utilidad terapéutica de la LDa

Además de ser un procedimiento de estadificación, la LD pélvica (ampliada) resulta curativa, o al menos beneficiosa, en un subgrupo de pacientes con metástasis ganglionares limitadas (83-85). En algunas series, el número de ganglios extirpados durante la linfadenectomía se correlacionó significativamente con el tiempo transcurrido hasta la progresión (86). En un estudio poblacional con un seguimiento de 10 años, los pacientes que se sometieron a la extirpación de al menos cuatro ganglios linfáticos (pacientes con ganglios positivos y negativos) o más de 10 ganglios (sólo pacientes con ganglios negativos) presentaron un menor riesgo de muerte específica del CaP a los 10 años que los que no se sometieron a la linfadenectomía (87). En estudios futuros deberían confirmarse estos resultados.

9.7.4 Morbilidad

La LD pélvica ampliada sigue siendo un procedimiento quirúrgico, lo que aumenta la morbilidad del tratamiento del CaP. Al comparar la LD ampliada con la limitada, algunos autores han observado tasas de complicaciones tres veces mayores (88). Dichas complicaciones consisten en linfocelos, linfedema, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Sin embargo, otros autores han comunicado tasas de complicaciones más aceptables (89,90).

9.7.5 Resumen de la LDa

La LDa podría ser útil en el tratamiento de un subgrupo de casos de riesgo intermedio con predicción de un riesgo de ganglios linfáticos afectados según un nomograma $> 7 \%$ y en todos los casos de alto riesgo.

La LDa puede aumentar la exactitud de la estadificación e influir en la toma de decisiones con respecto al tratamiento adyuvante.

El número de ganglios linfáticos extirpados se correlaciona con el tiempo transcurrido hasta la progresión

Hay que sopesar la morbilidad relacionada con la cirugía frente a los efectos terapéuticos y las decisiones se deben tomar de forma individualizada.

9.8 Tratamiento hormonal neoadyuvante y PR

Por lo general, el tratamiento hormonal neoadyuvante o inicial se define como el que se administra antes del tratamiento curativo local definitivo (por ejemplo, cirugía o radioterapia). Dado que el CaP es un tumor dependiente de los andrógenos, el tratamiento hormonal neoadyuvante (THN) es un concepto atractivo. Los primeros intentos de disminuir el tamaño de la próstata antes de la PR fueron los de Vallett ya en 1944 (91). En una revisión y un metaanálisis recientes se ha estudiado la utilidad del

THN y la prostatectomía (92). El THN antes de la prostatectomía no mejoró la supervivencia global ni la supervivencia sin enfermedad, pero redujo significativamente la tasa de bordes positivos (riesgo relativo [RR]: 0,49, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,42-0,56, $p < 0,00001$), limitación al órgano (RR: 1,63; IC del 95 %: 1,37-1,95, $p < 0,0001$) e invasión ganglionar (RR: 0,49; IC del 95 %: 0,42-0,56, $p < 0,02$). Por tanto, se demostró una ausencia de mejoría de criterios de valoración con importancia clínica (supervivencia global, específica de la enfermedad o sin enfermedad bioquímica) a pesar de las mejorías de supuestos criterios de valoración indirectos anatomopatológicos, como el estado sin bordes positivos. Esto pone en duda el uso de estos marcadores anatomopatológicos de resultados terapéuticos como marcadores indirectos válidos de resultados clínicamente importantes.

Se necesitan más estudios en los que se investigue la aplicación del TH como tratamiento adyuvante y su incorporación con quimioterapia en la enfermedad inicial. También se necesita más información sobre la evaluación de estos fármacos en lo que respecta a efectos secundarios y calidad de vida, que falta en la mayoría de los estudios presentados en esta revisión. Han de llevarse a cabo nuevos análisis de costes para obtener datos actualizados. En una revisión Cochrane y un metaanálisis recientes se estudió la utilidad del TH adyuvante después de una PR: los datos agrupados de SG a los 5 años revelaron una razón de posibilidades (RP) de 1,50 y un IC del 95 %: 0,79-2,84. Este resultado no alcanzó significación estadística, aunque hubo una tendencia a favor del TH adyuvante. De manera similar, no se apreció ningún efecto beneficioso sobre la supervivencia a los 10 años. Los datos agrupados de supervivencia sin enfermedad depararon una RP global de 3,73 y un IC del 95 %: 2,3-6,03. El cálculo del efecto global fue muy significativo en términos estadísticos ($p < 0,00001$) a favor del grupo de TH.

Hay que señalar que en la revisión Cochrane no se incluyó el ensayo EPC (*Early Prostate Cancer Trialists' Group*). La tercera actualización de este estudio aleatorizado extenso de bicalutamida, 150 mg una vez al día, además del tratamiento habitual en el CaP localizado y localmente avanzado no metastásico, se publicó en noviembre de 2005 (93). La mediana del seguimiento fue de 7,2 años. Se observó una mejora significativa de la supervivencia sin progresión objetiva en el grupo de PR. Dicha mejora alcanzó significación estadística únicamente en el grupo con enfermedad localmente avanzada (razón de riesgos instantáneos [RRI] 0,75; IC del 95 %: 0,61-0,91). La SG no mejoró significativamente en los grupos tratados con PR (enfermedad localizada y localmente avanzada). En el grupo de AE se observó una tendencia en la SG a favor de la AE sola en el grupo con enfermedad localizada (RRI 1,16; IC del 95 %: 0,99-1,37).

9.8.1 Resumen del TH neoadyuvante y adyuvante y de la PR

- El TH neoadyuvante antes de la PR no ofrece ventajas significativas en cuanto a SG con respecto a la prostatectomía sola.
- El TH neoadyuvante antes de la PR no ofrece ventajas significativas en cuanto a supervivencia sin enfermedad con respecto a la prostatectomía sola.
- El TH neoadyuvante antes de la PR mejora considerablemente variables anatomopatológicas locales, como las tasas de limitación al órgano, la disminución del estadio anatomopatológico, los bordes quirúrgicos positivos y la tasa de afectación ganglionar.
- El TH adyuvante después de la PR no tiene un efecto beneficioso sobre la supervivencia a los 10 años.
- TH adyuvante después de la PR: el cálculo del efecto global sobre la supervivencia sin enfermedad fue muy significativo en términos estadísticos ($p < 0,00001$) a favor del grupo de TH.

9.9 Complicaciones y evolución funcional

Las complicaciones postoperatorias de la PR se recogen en la tabla 16. La tasa de mortalidad es del 0 %-1,5 % (87), se observan fístulas urinarias en el 1,2 %-4 % de los pacientes (94) y la incontinencia urinaria persiste después de 1 año en el 7,7 % (95). En los varones que se someten a una prosta-

tectomía, las tasas de complicaciones urinarias posquirúrgicas y tardías se reducen significativamente cuando el procedimiento se practica en un hospital de gran volumen y corre a cargo de cirujanos que efectúan numerosas intervenciones de este tipo (96-98). Solía producirse disfunción eréctil en casi todos los pacientes, pero pueden aplicarse técnicas de preservación nerviosa en la enfermedad incipiente (99). Los pacientes que se benefician de la PR con preservación nerviosa presentan más posibilidades de recidiva local, por lo que hay que vigilarlos atentamente.

Tabla 16: Complicaciones de la PR.

Complicación	Incidencia (%)
• Muerte perioperatoria	0,0-2,1
• Hemorragia importante	1,0-11,5
• Lesión rectal	0,0-5,4
• Trombosis venosa profunda	0,0-8,3
• Embolia pulmonar	0,8-7,7
• Linfocele	1,0-3,0
• Escape de orina, fístula	0,3-15,4
• Incontinencia de esfuerzo leve	4,0-50,0
• Incontinencia de esfuerzo grave	0,0-15,4
• Impotencia	29,0-100,0
• Obstrucción del cuello de la vejiga	0,5-14,6
• Obstrucción ureteral	0,0-0,7
• Estenosis uretral	2,0-9,0

9.10 Resumen de las indicaciones de cirugía con preservación nerviosa* (100-104)

Nombre de referencia	Sofer (100)	Walsh (100)	Alsikafi (102)	Graefen (103)	Bianco (104)
Criterios de selección preoperatorios					
Estadio > T2	+	+	+	+	+
PSA > 10	+				
Puntuación de Gleason en la biopsia de 7			+		
Puntuación de Gleason en la biopsia de 8-10	+			+	
Tablas de Partin		+			+
Lado con > 50 % de tumor en la biopsia			+		
Lado con invasión perineural		+/-	+		
Criterios de selección intraoperatorios					
Lado de tumor palpable			+		
Lado de biopsia positiva				+	
Induración de la fascia pélvica lateral		+			+

Adherencia a los paquetes vasculonevrosos		+			+
Bordes quirúrgicos positivos	24 %	5 %	11 %	15,9 %	5 %

*Criterios clínicos utilizados por diferentes autores para NO practicar una PR con preservación nerviosa.

En la mayoría de los varones que se someten a una PR puede practicarse una PR con preservación nerviosa con seguridad (104,105). En el último decenio se ha observado un cambio notable hacia la detección de tumores en un estadio más bajo. Un dato muy importante es que los varones son más jóvenes en el momento del diagnóstico y están más interesados en conservar la función sexual. No obstante, las contraindicaciones evidentes son los pacientes con un riesgo elevado de enfermedad extracapsular, como cualquier CaP cT3, cT2c, cualquier puntuación de Gleason en la biopsia > 7 o más de una biopsia > 6 en el lado ipsilateral. Las tablas de Partin facilitan la toma de decisiones (33)

Cuando persiste alguna duda sobre el tumor residual, el cirujano debe extirpar el paquete vasculonevrosos (PVN). Asimismo, el uso de un análisis intraoperatorio de cortes congelados ayuda a orientar estas decisiones. Esto es especialmente útil en los pacientes con una lesión palpable cerca de la cápsula durante la PR con preservación nerviosa. A continuación puede researse una cuña de próstata y teñirse de forma diferente. En caso de presencia de carcinoma adherido a la cápsula en el análisis de cortes congelados, se reseca el PVN; de lo contrario, el PVN permanece *in situ*. En los pacientes con lesiones tumorales detectadas de forma intraoperatoria durante una PR con preservación nerviosa prevista, el análisis de cortes congelados respalda objetivamente la decisión de resección secundaria del PVN, así como de su preservación (106).

Hay que informar al paciente antes de la intervención de los riesgos de la cirugía con preservación nerviosa, las tasas de potencia sexual logradas por el cirujano y la posibilidad de que, para garantizar un control adecuado del cáncer, haya que sacrificar los nervios a pesar de que antes de la operación se pensase que se podrían respetar.

La administración precoz de tratamiento inyectable intracavernoso puede mejorar las tasas definitivas de potencia sexual (107,108) y la utilidad del trasplante de nervio safeno externo debe evaluarse en un estudio multicéntrico (109). Por último, el uso precoz de inhibidores de la PDE-5 en la rehabilitación del pene sigue suscitando controversia. En un reciente estudio prospectivo y controlado con placebo no se constató ningún efecto beneficioso de la administración diaria precoz de vardenafilo frente a vardenafilo a demanda en el período postoperatorio (110), mientras que otro estudio prospectivo y controlado con placebo reveló que sildenafil tiene un efecto significativo sobre la reaparición de las erecciones espontáneas normales (111).

9.11 Recomendaciones relativas a la prostatectomía radical

Indicaciones	GCC
En los pacientes con CaP localizado de riesgo bajo e intermedio (cT1a-T2b, puntuación de Gleason de 2-7 y PSA ≤ 20) y una esperanza de vida > 10 años.	1b
Opcional	
Pacientes seleccionados con CaP localizado de alto riesgo y bajo volumen (cT3a, puntuación de Gleason de 8-10 o PSA > 20).	3
Pacientes muy seleccionados con CaP localizado de muy alto riesgo (cT3b-T4 N0 o cualquier T N1) en el contexto de un tratamiento multimodal.	3
Recomendaciones	
No se recomienda el tratamiento neoadyuvante a corto plazo (3 meses) con análogos de la gonadolibarina en caso de enfermedad en estadio T1-T2.	1a

Se puede intentar la cirugía con preservación nerviosa en los pacientes potentes antes de la intervención y con bajo riesgo de enfermedad extracapsular (T1c, puntuación de Gleason < 7 y PSA < 10 ng/ml o véanse las tablas de Partin/nomogramas).	3
Los procedimientos unilaterales con preservación nerviosa constituyen una opción en caso de enfermedad en estadio T2a.	4

GCC = grado de comprobación científica

9.12 Bibliografía

1. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 2005 Nov;66(5Suppl):83-94..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
2. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994 May;151(5):1326-29..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158780>
3. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep;280(11):975-80..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479>
4. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004 Apr;171(4):1513-9..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017210>
5. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315-21.
6. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949 Sep;62(3): 340-8..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18148289>
7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982 Sep;128(3):492-7..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7120554>
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Brattell S, Spångberg A, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 Aug;100(16):1144-54..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695132>
9. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999 Nov;91(22):1906-7..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564667>
10. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1729-33..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586211>
11. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003 Feb;43(2):113-8..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565767>
12. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003 May;61(5):982-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020>
13. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2292-5..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399>
14. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toublanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1383-5..

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751359>
15. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995 May;153(5):1565-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7536268>
 16. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, Jung K, Kristiansen G, Schnorr D, Loening SA, Deger S. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies—experience at the Charité Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006 Dec;50(6):1278-82; discussion 1283-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846677>
 17. Goeman L, Salomon L, De La Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiu R, Abbou CC. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to prospective evaluation of 550 patients. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):281-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508788>
 18. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbé J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy— the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006 Jan;49(1):113-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337330>
 19. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005 Sep;174(3):908-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093985>
 20. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonnet B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1037-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185977>
 21. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilisation and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2008 May 10;26(14):2278-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467718>
 22. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D'Amico AV, Weinberg AC, Keating NL. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009 Oct 14;302(14):1557-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826025>
 23. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, Colombo R, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):118-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314255>
 24. Andrén O, Garmo H, Mucci L, Andersson SO, Johansson JE, Fall K. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *Br J Cancer* 2009 Jan;100(1):170-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088721>
 25. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988 Dec;140(6):1340-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193495>
 26. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, Briganti A, Salonia A, Gallina A, Colombo R, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):118-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314255>
 27. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992 Oct;18(5):456-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426296>
 28. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens—a different view. *J Urol* 1997 Jan;157(1):244-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976263>
 29. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Nov;20(4):687-93.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505977>
30. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1721-9..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523719>
 31. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004 Mar;171(3):1089-92..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767277>
 32. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2407-11..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817393>
 33. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>
 34. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000 Apr;55(4):572-7..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736506>
 35. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000 Apr;24(4):477-8..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757394>
 36. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990 Nov;66(9):1927-32..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699655>
 37. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006 Oct;98(4):788-93..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796698>
 38. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
 39. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988;(7):123-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3173498>
 40. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retroperitoneal prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997 May;24(2):395-406..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126237>
 41. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991;30(2):221-3..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2029410>
 42. Graversen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990 Dec;36(6):493-8..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247914>
 43. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int* [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002667>
 44. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retroperitoneal prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004 Sep;172(3):910-4..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310996>
 45. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retroperitoneal prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001 Aug;28(3):555-65..

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
46. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
 47. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R Jr, Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PL. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 Aug;176:569-74..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813891>
 48. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2009 Sep;27(26):4300-5..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636023>
 49. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007 Jun;69(6):1095-101..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572194>
 50. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, Dipaola RS, Lu-Yao GL. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009 Sep 16;101(18):1280-3..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713548>
 51. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ Jr, Carver BS, Serio A, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007 Aug;178(2):493-9; discussion 499..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561152>
 52. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;4:3-12.
 53. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990 Nov;17(4):853-66..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219582>
 54. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Höftl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003 Apr;57(3):187-94..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723722>
 55. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
 56. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, Chen SC, Groshen S, Skinner DG. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage TC, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994 Aug;17(4):277-85..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8048388>
 57. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-90..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793>
 58. van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1392-7..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751362>
 59. Isorna Martínez de la Riva S, Belón López-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. [Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up]. *Arch Esp Urol* 2004 Sep;57(7):679-92. [Article in Spanish].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15536949>
 60. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):751-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776>

61. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):121-8; discussion 128-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797831>
62. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, Van Baelen A, Haustermans K, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol* 2007 Feb;51(2):388-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901622>
63. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994 May;151(5):1310-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158777>
64. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006 May;42(8):1062-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16624554>
65. Loeb S, Smith ND, Roehl KA, Catalona WJ. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. *Urology* 2007 Jun;69(6):1170-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209>
66. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Feb;53(2):253-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949893>
67. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Coleman CN. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):168-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230>
68. Tiguert LL, Harrel F, Fradet Y. Disease outcome of patients with a PSA >20 treated by radical prostatectomy: analysis of 177 patients. *J Urol* 2006;175:311A.
69. Inman BA, Davies JD, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Kwon ED, Blute ML, Karnes RJ, Leibovich BC. Longterm outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level \geq 50 ng/mL. *Cancer* 2008 Oct;113(7):1544-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680171>
70. Johnstone PA, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer* 2006 Jun;106:2603-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037>
71. Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Kocjancic E, Mondaini N, Bonvini D, Tizzani A, Frea B. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007 Apr;51(4):922-9; discussion 929-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049718>
72. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1223-7; discussion 1277-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081874>
73. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):472-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
74. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Hölzel D. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010 Jan 20. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106588>

75. Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Freschi M, Doglioni C, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F, Blute ML. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):261-70..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212>
76. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):344- 52..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>
77. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. 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* 2009 Mar;181(3):956-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
78. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA <10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006 Aug;50(2):272-9..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632187h>
79. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1681-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912387>
80. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003 Mar;169(3):849-54..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576797>
81. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008 Jan;53(1):118-25..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709171>
82. Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996 Dec;156(6):1969-71..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911367>
83. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May;281(17):1591-7..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
84. Aus G, Nordenskjöld K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. Prognostic factors and survival in nodepositive (N1) prostate cancer—a prospective study based on data from a Swedish populationbased cohort. *Eur Urol* 2003 Jun;43(6):627-31..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363>
85. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstrahl EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001 Jan;91(1):66-73..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>
86. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002 Aug;168(2):514-8;discussion 518..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300>
87. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006 Jul;68(1):121-5..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806432>
88. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):1006-13..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399>
89. Heidenreich A, Von Knobloch R, Varga Z, et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP)—an update on >300 cases. *J Urol* 2004;171:312, abstract #1183.

90. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005 Jul;2(7):336-42..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786>
91. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19-20.
92. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb;35(1):9-17..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926640>
93. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97(2):247-54..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
94. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994 Feb;43(2 Suppl):47-51..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8116133>
95. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1817-9..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523727>
96. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002 Apr;346(15):1138-44..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274>
97. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst* 2000 Oct;92(19):1582-92..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018094>
98. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M, EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001 May;37(7): 884-91..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313177>
99. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994 Nov;152(5Pt2):1831-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523730>
100. Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol* 2003 Jan;169(1):153-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478125>
101. Walsh RM, Thompson IM. Prostate cancer screening and disease management: how screening may have an unintended effect on survival and mortality-the camel's nose effect. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1303-6..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382719>
102. Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol* 1998 Apr;159(4):1281-5..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507853>
103. Graefen M. Is the open retropubic radical prostatectomy dead? *Eur Urol* 2007 Nov;52(5):1281-3..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764828>
104. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ('trifecta'). *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712>
104. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):133-9..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711608>
105. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001 Aug;28(3):535-43..
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590812>

106. Eichelberg C, Erbersdobler A, Haese A, Schlomm T, Chun FK, Currilin E, Walz J, Steuber T, Graefen M, Huland H. Frozen section for the management of intraoperatively detected palpable tumor lesions during nerve-sparing scheduled radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006 Jun;49(6):1011-6; discussion 1016-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546316>
107. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1408-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
108. Nandipati K, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Early combination therapy: intracavernosal injections and sildenafil following radical prostatectomy increases sexual activity and the return of natural erections. *Int J Impot Res* 2006 Sep - Oct;18(5):446-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16482200>
109. Secin FP, Koppie TM, Scardino PT, Eastham JA, Patel M, Bianco FJ, Tal R, Mulhall J, Disa JJ, Cordeiro PG, Rabbani F. Bilateral cavernous nerve interposition grafting during radical retropubic prostatectomy: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *J Urol* 2007 Feb;177(2):664-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222654>
110. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):924-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
111. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipshultz LI, Siegel R, Montorsi F, Giuliano F, Brock G; Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008 Sep-Oct;20(5):479-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>

10. TRATAMIENTO: RADIOTERAPIA DEFINITIVA

10.1 Introducción

No se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare prostatectomía radical (PR) con radioterapia externa (RTE) o braquiterapia por CaP localizado. Sin embargo, el consenso de los *National Institutes of Health* (NIH) establecido en 1988 (1) sigue estando vigente: la RTE obtiene los mismos resultados en cuanto a supervivencia a largo plazo que la cirugía; además, la RTE depara una calidad de vida al menos tan buena como la conseguida con la cirugía (2).

La radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) es el método de referencia y, al comienzo del tercer milenio, la radioterapia modulada por la intensidad (RTMI), una forma optimizada de RTC-3D, está ganando terreno gradualmente en centros especializados.

Además de la RTE, ha habido un interés continuo y creciente en la braquiterapia transperineal en dosis bajas o altas. En el CaP localizado y localmente avanzado, varios ensayos en fase III aleatorizados realizados por sociedades científicas de radioterapia, como el *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), han establecido las indicaciones de la combinación de RTE y tratamiento de privación androgénica (TPA).

Sea cual sea la técnica utilizada, la elección del tratamiento, tras la correspondiente evaluación de la extensión tumoral, debe basarse en una estrategia multidisciplinar y ha de tenerse en cuenta lo siguiente:

- Clasificación TNM de 2002 y 2009.
- Puntuación de Gleason definida en un número suficiente de biopsias con trocar (al menos 12).
- Valor basal de PSA.
- Edad del paciente.

- Enfermedades coexistentes, esperanza de vida y calidad de vida del paciente.
- Clasificación de los factores pronósticos de d'Amico.

Es esencial obtener el consentimiento del paciente después de proporcionarle información íntegra sobre el diagnóstico, las modalidades terapéuticas y la morbilidad. Una amplia revisión publicada recientemente contiene más información sobre los diversos aspectos de la radioterapia en el tratamiento del CaP (3).

10.2 Aspectos técnicos: RTC-3D y RTMI

Los datos anatómicos, adquiridos explorando al paciente en una posición de tratamiento, se transfieren al sistema de planificación del tratamiento 3D, en el que se visualiza el volumen diana clínico, a lo que se añade un margen de seguridad (circundante). En el momento de la irradiación, un colimador multiláminas adapta de forma automática y, en caso de RTMI, continua los contornos del volumen diana observados con cada haz. La verificación en tiempo real del campo de irradiación mediante la imagen portal posibilita la comparación de los campos tratado y simulado y la corrección de las desviaciones cuando el desplazamiento es superior a 5 mm. La RTC-3D mejora el control local al incrementar la dosis sin aumentar el riesgo de morbilidad.

Es posible aplicar la RTMI con aceleradores lineales equipados con los colimadores multiláminas más modernos y programas informáticos específicos. El movimiento de las láminas durante la irradiación permite una distribución más compleja de la dosis a aplicar en el campo de tratamiento y proporciona curvas isodosis cóncavas, que son especialmente útiles como medio para respetar el recto.

Con independencia de las técnicas y de su complejidad, la garantía de la calidad resulta esencial en la aplicación de la radioterapia, debido a la participación de médicos, físicos, especialistas en dosimetría, técnicos en radiología, radiólogos y científicos informáticos.

10.3 Cáncer de próstata localizado T1-2c N0, M0

10.3.1 T1a-T2a, N0, M0, puntuación de Gleason ≤ 6 y PSA < 10 ng/ml (grupo de bajo riesgo)

En estudios retrospectivos y no aleatorizados se ha demostrado que la supervivencia sin enfermedad bioquímica (SSEB) es significativamente mayor con una dosis de radiación ≥ 72 Gy que con < 72 Gy ($p = 0,04$) (4).

Dos ensayos aleatorizados centrados en el estadio clínico T1-3 N0 M0 prepararon el terreno para el aumento de la dosis:

- En el estudio del MD Anderson se comparó radioterapia convencional con 78 y 70 Gy: se incluyó a 305 pacientes en estadio T1-3 con un valor de PSA antes del tratamiento superior a 10 mg/ml y, con una mediana de seguimiento de 8,7 años, se constató un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica o clínica en los pacientes de bajo riesgo ($p = 0,04$) (5).
- En el estudio PROG 95-09 se evaluó a 393 pacientes T2b-T1b, de los que el 75 % tenía una puntuación de Gleason ≤ 6 y un PSA < 15 ng/ml. Se les aleatorizó a recibir un refuerzo inicial sólo en la próstata empleando protones conformados de 19,8 o 28,8 Gy, y luego 50,4 Gy en un volumen mayor. Tras una mediana de seguimiento de 5,5 años, se produjo un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica a los 5 años ($p < 0,001$) a favor de los pacientes de bajo riesgo tratados con una dosis mayor (79,2 Gy) en comparación con los tratados con una dosis convencional (70,2 Gy) (6).

En la práctica cotidiana se recomienda una dosis mínima ≥ 74 Gy (7).

10.3.2 T2b, PSA de 10-20 ng/ml o puntuación de Gleason de 7 (grupo de riesgo intermedio)

Muchos estudios no aleatorizados han demostrado que el aumento de la dosis (intervalo, 76-81 Gy) tiene un efecto significativo sobre la supervivencia a los 5 años sin recidiva bioquímica en los pacientes clasificados como cT1c-T3 (4,8,9).

- Un ensayo holandés en fase III aleatorizado en el que se compararon 68 y 78 Gy reveló un aumento significativo de la ausencia de recidiva clínica o bioquímica a los 5 años en los pacientes de un grupo de riesgo intermedio (10).
- En el ensayo en fase III de la Federación Francesa de Centros Oncológicos se compararon 70 y 80 Gy en 306 pacientes con un riesgo de afectación de los ganglios linfáticos pélvicos < 10 % (Partin) o pN0, sin posibilidad de utilizar tratamiento hormonal antes, durante ni después de la radioterapia. Tras una mediana de seguimiento de 59 meses, una dosis alta debería deparar un mejor resultado biológico a los 5 años en los pacientes de riesgo intermedio, especialmente cuando el PSA inicial es > 15 ng/ml (11).
- Los pacientes que son reticentes a aceptar un tratamiento hormonal a corto plazo (12) pueden recibir radioterapia definitiva aislada, siempre que se proponga un incremento de la dosis hasta 78-80 (76-80 Gy) Gy.

10.3.3 T2c, puntuación de Gleason > 7 o PSA > 20 ng/ml (grupo de alto riesgo)

La RTE con aumento de la dosis es obligatoria ya que mejora la SSEB a los 5 años, tal como se ha comprobado en varios ensayos aleatorizados en fase III.

- Un estudio holandés en el que se compararon 68 y 78 Gy reveló un incremento de la ausencia de recidiva clínica o bioquímica a los 5 años del 10 % ($p = 0,02$) (10).
- En el estudio MRC RT01, en el que se comparó una dosis de 64 Gy con otra de 74 Gy, ambas con tratamiento hormonal neoadyuvante, se demostró una diferencia del 11 % en la SSEB a los 5 años (13).
- El estudio PROG 95-09 reveló un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica a los 5 años ($p < 0,02$) a favor de los pacientes de alto riesgo tratados con una dosis más alta (79,2 Gy) en comparación con los tratados con una dosis convencional (70,2 Gy) (10).
- En un estudio del MD Anderson se demostró un aumento significativo de la ausencia de recidiva bioquímica o clínica en pacientes de alto riesgo ($p = 0,004$) (5).
- El ensayo EORTC 22991, en el que se comparó RTC-3D +/- RTMI con posibilidad de tres dosis (70, 74 o 78 Gy), con o sin 6 meses de tratamiento hormonal neoadyuvante y concomitante, se cerró en abril de 2008 después de incluir a 800 pacientes; se está a la espera de sus resultados (14).

En la práctica cotidiana se recomienda una combinación de RTE con TPA a corto plazo, basándose en los resultados de un ensayo aleatorizado en fase III. En dicho ensayo, en el que participaron 206 pacientes con un PSA de al menos 10 ng/ml (máximo 40 ng/ml), una puntuación de Gleason de al menos 7 (intervalo 5-10) o signos radiológicos de enfermedad extraprostática, se comparó RTC-3D sola o en combinación con TPA durante 6 meses. Tras una mediana de seguimiento de 7,6 años, los pacientes de riesgo intermedio o alto sin comorbilidad moderada o grave, que habían sido aleatorizados a recibir RTC-3D + TPA, presentaron una mejora del 13 % de la supervivencia global ($p < 0,001$) (12). Por el contrario, hay datos procedentes del ensayo en fase III aleatorizado EORTC-22961, en el que se compararon 36 meses de tratamiento hormonal + radioterapia con 6 meses de tratamiento hormonal + radioterapia, que revelan que el aumento del tratamiento hormonal mejoró la supervivencia global en pacientes con CaP de alto riesgo al cabo de 5 años (13).

10.3.4 Irradiación profiláctica de los ganglios linfáticos pélvicos en el CaP localizado de alto riesgo

La invasión de los ganglios linfáticos pélvicos es un factor de mal pronóstico y exige un tratamiento médico sistémico porque la radioterapia sola es insuficiente (14). La irradiación profiláctica de toda la pelvis se ha abandonado desde que ensayos aleatorizados no lograran demostrar que los pacientes se benefician de la irradiación profiláctica (46-50 Gy) de los ganglios linfáticos pélvicos en casos de alto riesgo. Entre estos estudios figuran el RTOG 77 06 con 484 pacientes T2-T1b (15), el de Stanford con tan sólo 91 pacientes (16) y el GETUG-01, en el que se incluyeron 444 pacientes T1b-T3 N0 pNx M0 (17). Puede ser necesaria una linfadenectomía pélvica para mejorar la selección de los pacientes

que podrían beneficiarse de la irradiación de los ganglios linfáticos pélvicos y para complementar el uso de las tablas de Partin (18) o la fórmula de Roach (19). Los resultados de la linfadenectomía pélvica, sobre todo en pacientes jóvenes, permiten a los oncólogos radioterápicos adaptar el volumen diana planificado y la duración del tratamiento: más concretamente, ausencia de irradiación pélvica en los pacientes pN0 e irradiación pélvica en los pacientes pN1 con TPA a largo plazo.

10.4 Técnicas innovadoras

10.4.1 Radioterapia modulada por la intensidad

La RTMI permite a los oncólogos radioterápicos aumentar las dosis de radiación de forma homogénea, hasta un máximo de 86 Gy en el volumen diana, sin dejar de respetar las dosis de tolerabilidad en los órganos con riesgo. Sin duda alguna, la RTMI es la única forma segura de administrar tratamiento en caso de aumento de la dosis por encima de 80 Gy aplicando fracciones convencionales de 2 Gy o de aumento de la dosis mediante radioterapia hipofraccionada, que ha suscitado un interés renovado. Sin embargo, ambas situaciones terapéuticas han de aplicarse exclusivamente dentro de los límites de un ensayo clínico debidamente diseñado.

El *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* cuenta con la mayor experiencia con esta técnica y hace poco se han actualizado sus resultados, con descripción del control de la enfermedad y la toxicidad en dos cohortes de pacientes.

- En la primera cohorte, 561 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 81 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 8 años en los pacientes de los grupos de riesgo favorable, intermedio y desfavorable fue del 85 %, 76 % y 72 %, respectivamente, según la definición de la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) vigente en ese momento (21).
- En la segunda cohorte, 478 pacientes con enfermedad limitada al órgano recibieron una dosis de 86,4 Gy. La supervivencia sin recidiva del PSA actuarial a los 5 años según la definición del valor nadir más 2 ng/ml fue del 98 %, 85 % y 70 % en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente (22).

Hasta ahora, no se han publicado ensayos aleatorizados en los que se compare un aumento de la dosis con RTMI y RTC-3D. Sin embargo, hay varios estudios en curso (NCRI del Reino Unido, MD Anderson, Fox Chase y Ottawa Health Research Institute), si bien en uno (Ottawa) está investigándose la tomoterapia helicoidal (véase más adelante) y en dos (NCRI y MD Anderson), la radioterapia con aumento de dosis hipofraccionado.

En el caso del aumento de la dosis con RTMI, el movimiento de los órganos pasa a ser una cuestión esencial en cuanto a control del tumor y toxicidad del tratamiento. Así pues, en las técnicas en desarrollo se combinará RTMI con alguna forma de radioterapia guiada por imagen (RTGI), en la que pueda visualizarse el movimiento de los órganos y puedan aplicarse correcciones en tiempo real, aunque aún no está claro el medio óptimo de conseguirlo (23).

Otra técnica en desarrollo para la aplicación de RTMI es la tomoterapia, en la que se utiliza un acelerador lineal montado en un pórtico anular que rota a medida que se irradia al paciente en el centro del anillo, de forma análoga a la tomografía computarizada (TC) helicoidal. Datos preliminares indican que esta técnica es viable en el tratamiento del CaP (24).

10.4.2 Radioterapia con haz de protones y con haz de iones de carbono

En teoría, los haces de protones son una alternativa atractiva a la radioterapia con haz de fotones en el CaP porque depositan casi toda la dosis de radiación al final del trayecto de la partícula en el tejido (el pico de Bragg), en comparación con los fotones, que depositan la radiación a lo largo de todo su trayecto. Además, se produce una caída muy pronunciada de los haces de protones más allá de su profundidad de depósito, lo que supone que podrían respetarse eficazmente los tejidos normales críticos ubicados más allá de esta profundidad. Por

el contrario, los haces de fotones siguen depositando energía hasta que dejan el organismo, incluida una dosis de salida.

En la práctica, sin embargo, esto tiene el inconveniente de que las distribuciones de las dosis procedentes de protones son muy sensibles a los cambios de la anatomía interna, como podría suceder con el llenado vesical o rectal, y que la terapia protónica de la próstata se administra habitualmente con haces laterales. También es posible que la radioterapia con transferencia de energía lineal (TEL) elevada con protones o iones de carbono ofrezca ventajas biológicas intrínsecas con respecto a los fotones, presentando una mayor capacidad de lesionar el ADN dosis por dosis.

Tan sólo en un ensayo aleatorizado se ha incluido la terapia protónica en un grupo: en el ensayo de Loma Linda/Massachusetts General Hospital mencionado anteriormente se comparó radioterapia conformada en dosis habituales con radioterapia con aumento de la dosis, con uso de protones para aplicar la dosis de refuerzo (6). No obstante, este estudio no puede utilizarse como prueba de la superioridad de la terapia protónica en sí misma, dado que su uso en este caso podría considerarse simplemente un método sofisticado para aumentar la dosis. A fin de comparar la eficacia de los protones con la de los fotones, sería necesario un ensayo aleatorizado con uso de dosis equivalentes, en el que se compararan terapia con haz de protones y RTMI; el RTOG está considerando la posibilidad de emprender un estudio de este tipo.

Dos estudios recientes en los que se comparó terapia protónica conformada con RTMI han deparado resultados contradictorios; uno indicó que ambas son equivalentes en cuanto a ahorro de la dosis rectal, pero que la RTMI realmente es superior en cuanto a ahorro vesical (25); el otro reveló una ventaja más clara de los protones (26). Está claro que se necesitan más estudios y, entretanto, la terapia protónica debe considerarse una alternativa prometedora, pero experimental, al tratamiento con haz de fotones. En teoría, la terapia protónica podría asociarse a un menor riesgo de cánceres secundarios en comparación con la RTMI, debido a la menor dosis integral de radiación, aunque no hay datos en pacientes tratados por CaP que lo respalden.

Los iones de carbono ofrecen ventajas teóricas similares a las de los protones, como alternativa al tratamiento con haz de fotones. En un estudio en fase II, 175 pacientes con CaP T1-3, N0-1, M0 recibieron iones de carbono en una dosis equivalente a 66 Gy en 20 fracciones durante 5 semanas (27). El tratamiento pareció ser bien tolerado, sin toxicidad intestinal ni genitourinaria de grado 3 o 4 del RTOG, y con una TSEB a los cuatro años global del 88 % (26). Al igual que los protones, se precisa un ensayo aleatorizado en el que se comparen los iones de carbono con la RTMI en dosis equivalentes.

10.5 Braquiterapia transperineal

La braquiterapia transperineal es una técnica segura y eficaz que generalmente requiere menos de dos días de hospitalización. Se ha llegado a un acuerdo unánime con respecto a los criterios de idoneidad siguientes:

- Estadio cT1b - T2a N0, M0.
- Puntuación de Gleason ≤ 6 determinada en un número suficiente de biopsias aleatorias.
- Valor de PSA inicial ≤ 10 ng/ml.
- ≤ 50 % de los cilindros de biopsia afectados por el cáncer.
- Volumen prostático < 50 cm³.
- Puntuación internacional de síntomas prostática (IPSS) ≤ 12 (28).

Los pacientes con CaP de bajo riesgo son los candidatos más idóneos a recibir braquiterapia con tasa de dosis baja (TDB). Recientemente se ha publicado otra guía clínica sobre los aspectos técnicos de la braquiterapia, la cual se recomienda consultar encarecidamente (29).

En 1983, Holm y cols. describieron el método transperineal con ecografía endorrectal, en el que se coloca al paciente en posición ginecológica en decúbito dorsal (30). La implantación se lleva a cabo

con anestesia general o bloqueo raquídeo y exige una curva de aprendizaje de todo el equipo: del cirujano para la delimitación de la próstata y la colocación de las agujas, del físico para la dosimetría en tiempo real y del oncólogo radioterápico para la carga de la fuente. La sonda ecográfica introducida en el recto se fija en una posición estable.

No se han efectuado ensayos aleatorizados en los que se haya comparado la braquiterapia con otras modalidades terapéuticas curativas y los resultados se basan en series de casos no aleatorizadas. Se han publicado los resultados de implantes permanentes de distintos centros con una mediana de seguimiento de entre 36 y 120 meses (31). Se ha comunicado que la supervivencia sin recidivas después de 5 y 10 años osciló entre el 71 % y 93 % y entre el 65 % y 85 %, respectivamente (32-39).

Asimismo, se ha demostrado una correlación significativa entre la dosis implantada y las tasas de recidivas (40). Los pacientes tratados con una D90 > 140 Gy mostraron una tasa de control bioquímico significativamente mayor (PSA < 1,0 ng/ml) a los 4 años que los que recibieron menos de 140 Gy (92 % frente al 68 %). No tiene ninguna ventaja añadir TPA neoadyuvante o adyuvante a la braquiterapia TDB (31).

Algunos pacientes presentaron complicaciones urinarias importantes después de la implantación, como retención urinaria (1,5 %-22 %), RTUP después del implante (hasta el 8,7 %) e incontinencia (0 %-19 %). En un pequeño ensayo aleatorizado se ha señalado que el uso profiláctico de tamsulosina no reduce las tasas de retención urinaria aguda, aunque podría mejorar la morbilidad urinaria (41). Esta observación requiere un nuevo estudio en un mayor número de pacientes. Puede aparecer morbilidad urinaria crónica hasta en el 20 % de los pacientes en función de la intensidad de los síntomas antes de la braquiterapia. La RTUP previa por HBP incrementa el riesgo de incontinencia y morbilidad urinaria después del implante.

Se produce morbilidad rectal inducida por la braquiterapia con proctitis de grado II/III en el 5 %-21 % de los pacientes. Aparece disfunción eréctil en el 40 % de los pacientes después de 3-5 años. En un análisis retrospectivo reciente de 5.621 varones sometidos a braquiterapia TDB (42), las tasas de morbilidad urinaria, intestinal y eréctil fueron del 33,8 %, 21 % y 16,7 %, respectivamente, con unas tasas de procedimientos invasivos del 10,3 %, 0,8 % y 4 %, respectivamente.

En los casos de implantes permanentes, el yodo-125 en forma granulada es el radioelemento de referencia, mientras que el paladio-103 puede emplearse en tumores menos diferenciados con un tiempo de duplicación elevado. La dosis administrada en el volumen diana planificado es de 160 Gy en el caso del yodo-125 y de 120 Gy en el del paladio-103. Una puntuación de Gleason de 7 sigue siendo una 'zona gris', si bien los pacientes con una puntuación de Gleason de 4 + 3 no muestran diferencias en cuanto a evolución (43).

En un pequeño ensayo aleatorizado se ha señalado que el uso de semillas encadenadas en lugar de semillas sueltas se asocia a una mejor retención y una menor migración de las semillas, por lo que debería ser la opción de referencia (44).

En los casos de CaP localizado de riesgo intermedio o alto puede considerarse la braquiterapia en combinación con RTE complementaria (45) o tratamiento hormonal neoadyuvante (46).

La dosis óptima de RTE complementaria no está clara. Un estudio aleatorizado en el que se compararon 44 Gy con 20 Gy de RTE + braquiterapia con paladio-103 se cerró de forma prematura, sin apreciarse diferencias en cuanto a resultados bioquímicos (47).

Se puede aplicar braquiterapia intersticial transperineal no permanente en la próstata utilizando una fuente secuencial de iridio-192 con tasa de dosis alta y una técnica de carga diferida remota con una dosis total de 12 a 20 Gy en dos a cuatro fracciones combinada con RTE fraccionada en una dosis de 45 Gy (48). Es posible que lo mejor sea aplicar dosis más altas de RTE complementaria con RTMI; un trabajo del *Memorial Sloan-Kettering* indica que esta estrategia es segura y viable (49).

Datos recientes indican un resultado equivalente en cuanto a SSEB en comparación con la RTE en dosis altas (RTE DA) (50). En un análisis retrospectivo de series modernas (51,52) se obtuvieron

tasas de SSEB del 85,8 %, 80,3 % y 67,8 % en varones con CaP de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente, tras un seguimiento medio de 9,43 años.

Las variaciones de la calidad de vida son semejantes con la RTE DA y la braquiterapia con tasa de dosis alta (TDA) en cuanto a diarrea e insomnio (53). Sin embargo, la frecuencia de disfunción eréctil aumenta significativamente con la braquiterapia TDA (86 % frente al 34 %). Se ha publicado un solo estudio aleatorizado de RTE frente a RTE + braquiterapia TDA (54). Se aleatorizó a un total de 220 pacientes con CaP limitado al órgano a RTE aislada con una dosis de 55 Gy en 20 fracciones o a RTE con una dosis de 35,75 Gy en 13 fracciones, seguida de braquiterapia TDA con una dosis de 17 Gy en dos fracciones durante 24 horas. En comparación con la RTE aislada, la combinación de RTE y braquiterapia TDA deparó una mejora significativa de la supervivencia sin recidiva bioquímica ($p = 0,03$). No se observaron diferencias en las tasas de toxicidad tardía. Los pacientes aleatorizados a RTE + braquiterapia presentaron una calidad de vida significativamente mejor medida mediante la puntuación FACT-P (Evaluación funcional del tratamiento del cáncer-próstata) al cabo de 12 semanas. Sin embargo, se observó una tasa infrecuente y muy elevada de recidivas precoces en el grupo de RTE aislada, incluso después de 2 años, debido posiblemente al fraccionamiento infrecuente utilizado (54). Sigue habiendo necesidad de comparar la RTE con aumento de la dosis + tratamiento hormonal con esto mismo seguido de un refuerzo de braquiterapia en pacientes de riesgo intermedio y alto.

En la enfermedad T1-2 N0 M0, las tasas de recidiva bioquímica a los 5 años son semejantes con la implantación de semillas permanentes, RTE en dosis altas (> 72 Gy), semillas/irradiación externa combinadas y PR según un estudio de 2.991 pacientes consecutivos diagnosticados de CaP localizado T1-2 tratados entre 1990 y 1998 en la *Cleveland Clinic Foundation* y el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* con al menos un año de seguimiento (50).

10.6 Toxicidad tardía

Hay que informar a los pacientes acerca de la toxicidad genitourinaria o intestinal tardía que puede surgir y del efecto de la radiación sobre la función eréctil. La toxicidad tardía con una dosis de 70 Gy se analizó en el ensayo aleatorizado y prospectivo de la EORTC 22863 (1987-1995) (55), en el que el 90 % de los pacientes estaban diagnosticados de un estadio T3-4. Un total de 377 pacientes (91 %) de los 415 incluidos fueron evaluables en cuanto a toxicidad a largo plazo, graduada con arreglo a una escala modificada del RTOG. Ochenta y seis (22,8 %) presentaron complicaciones urinarias o intestinales o edema de los miembros inferiores de grado ≤ 2 , de los cuales 72 tuvieron toxicidad de grado 2 (moderada), 10 experimentaron toxicidad de grado 3 (grave) y 4 fallecieron de toxicidad de grado 4 (mortal). Aunque se produjeron 4 (1 %) muertes tardías relacionadas con el tratamiento, la toxicidad a largo plazo fue limitada, de modo que se notificaron menos de un 5 % de complicaciones tardías de grado 3 o 4 (tabla 17). Estos datos pueden emplearse como información basal para comparar con técnicas de irradiación de uso actual, como RTC-3D o RTMI.

Tabla 17: Incidencia de toxicidad tardía según el grado del RTOG (del estudio de la EORTC 22863)

Toxicidad	Grado 2		Grado 3		Grado 4		Toxicidad importante de cualquier tipo (> grado 2)	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Cistitis	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Hematuria	18	4,7	0	0	0	0	18	4,7
Estenosis urinaria	18	4,7	5	1,3	4	1	27	7,1
Incontinencia urinaria	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Toxicidad GU total	47	12,4	9	2,3	4†	1†	60	15,9
Proctitis	31	8,2	0	0	0	0	31	8,2
Diarrea crónica	14	3,7	0	0	0	0	14	3,7
Obstrucción del intestino delgado	1	0,2	1	0,2	0	0	2	0,5
Toxicidad digestiva total	36	9,5	1	0,2	0	0	37	9,8
Edema de los miembros inferiores	6	1,5	0	0	0	0	6	1,5
Toxicidad global*	72	19,0	10	2,7	4	1	86	22,8

GU = genitourinaria.

*La toxicidad global comprendió la toxicidad GU y digestiva y el edema de los miembros inferiores. Dado que la mayoría de los pacientes experimentaron más de un tipo de toxicidad, la toxicidad global no es el resultado de una simple suma.

†Dos de los pacientes con toxicidad de grado 4 recibieron cobalto-60.

Nota: no hubo otra toxicidad importante (\leq grado 2) en los pacientes que recibieron cobalto-60 ($n = 15$), excepto dos con toxicidad GU de grado 4 (mencionados antes) y tan sólo uno con toxicidad digestiva de grado 2.

Según encuestas retrospectivas de pacientes, la radioterapia afecta menos a la función eréctil que la cirugía (2). Un metaanálisis reciente ha señalado que la tasa de probabilidades de mantener la función eréctil al cabo de 1 año fue de 0,76 después de la braquiterapia, 0,60 después de la braquiterapia más RTE, 0,55 después de la RTE, 0,34 después de la PR con preservación nerviosa y 0,25 después de la PR convencional.

Cuando se seleccionaron estudios con más de 2 años de seguimiento (es decir, con exclusión de la braquiterapia), las tasas fueron de 0,60, 0,52, 0,25 y 0,25, respectivamente, con una mayor diferencia entre las técnicas de radioterapia y los métodos quirúrgicos (56).

En estudios recientes se ha demostrado un incremento significativo del riesgo de neoplasias malignas secundarias del recto y la vejiga después de la RTE (57,58). En una evaluación retrospectiva de 30.552 y 55.263 varones que se habían sometido a RTE o PR, el riesgo de ser diagnosticado de cáncer rectal aumentó 1,7 veces en comparación con el grupo intervenido quirúrgicamente (57). Otro análisis (58) reveló que el riesgo relativo de cáncer de vejiga fue 2,34 veces mayor que el de una población de control sana. Por otro lado, un nuevo análisis de los datos SEER con más de 100.000 pacientes reveló un riesgo de aproximadamente el 0,16 % (es decir, 160 casos por 100.000 pacientes) de tumores malignos inducidos por la radiación (59).

El grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* también ha publicado datos correspondientes sobre toxicidad tardía a partir de su experiencia en 1.571 pacientes con enfermedad T1-T3 tratados con RTC-3D o RTMI en dosis de entre 66 y 81 Gy, con una mediana de seguimiento de 10 años (59). Tanto la toxicidad digestiva como la GU parecieron predecir la toxicidad tardía correspondiente. Las tasas globales de toxicidad digestiva de grado 2 o superior según los NCIC-CTC fueron del 5 % con RTMI y del 13 % con RTC-3D. La incidencia de toxicidad GU tardía de grado 2 o superior fue del 20 % en los pacientes tratados con 81 Gy, en comparación con el 12 % en los tratados con dosis inferiores. La incidencia global de toxicidad digestiva de grado 3 fue del 1 %, mientras que la de toxicidad GU de grado 3 fue del 3 %. Estos datos indican que la RTMI confiere una protección satisfactoria frente a la toxicidad digestiva tardía, si bien, lo que resulta más interesante, con el aumento de la dosis, la toxicidad GU puede convertirse en la morbilidad predominante (60).

10.7 RTE postoperatoria inmediata para tumores en estadio anatomopatológico T3 N0 M0

La invasión extracapsular (pT3) se asocia a un riesgo de recidiva local, que puede llegar al 30 % (61). En un análisis multifactorial, los factores predictivos de la recidiva bioquímica fueron:

- Valor de PSA ($p = 0,005$).
- Puntuación de Gleason en la pieza quirúrgica ($p = 0,002$).
- Bordes quirúrgicos positivos ($p < 0,001$) (62).

En tres ensayos prospectivos aleatorizados se ha evaluado la utilidad de la radioterapia postoperatoria inmediata.

En el estudio EORTC 22911, con un tamaño de muestra objetivo de 1.005 pacientes, se comparó la radioterapia postoperatoria inmediata (60 Gy) con la radioterapia diferida hasta la recidiva local (70 Gy) en pacientes clasificados como pN0 pT3 con factores de riesgo R1 y pT2R1 después de una PR retropúbica. La radioterapia postoperatoria inmediata fue bien tolerada, con un riesgo de toxicidad urinaria de grado 3-4 inferior al 3,5 % (63) y sin diferencias significativas en cuanto a tasa de incontinencia o estenosis de la anastomosis (64). En este estudio se concluyó que la radioterapia postoperatoria inmediata tras la intervención quirúrgica mejora significativamente la supervivencia clínica o biológica a los 5 años: 72,2 % frente al 51,8 % ($p < 0,0001$) (65). Después de una reevaluación mediante una revisión anatomopatológica centralizada, el efecto más alto (30 %) se observó en los pacientes con bordes positivos (R1), aunque también hubo un efecto positivo del 10 % después de 5 años en caso de pT3 con bordes negativos y otros factores de riesgo (66,67).

Sin embargo, en el estudio EORTC aún no se ha demostrado una mejora de la supervivencia sin metástasis y específica del cáncer en esta cohorte de pacientes. Los candidatos más idóneos para la radioterapia inmediata serían los que presentan bordes quirúrgicos positivos multifocales y una puntuación de Gleason > 7 . Las conclusiones del ensayo ARO 96-02 ($n = 385$) parecen respaldar las del estudio de la EORTC. Tras una mediana de seguimiento de 54 meses, el grupo de radioterapia presentó una mejora significativa de la supervivencia sin progresión bioquímica del 72 % frente al 54 %, respectivamente ($p = 0,0015$). Sin embargo, de mayor interés y en contraste con otros estudios, se aleatorizó a los pacientes después de lograr un PSA indetectable tras la PR ($< 0,1$ ng/ml) y sólo se incluyeron tumores pT3. Este dato indica que la radioterapia adyuvante es eficaz incluso en el contexto de un PSA indetectable tras una PR y otros factores de riesgo (67).

Por otro lado, en el estudio SWOG 8794 se aleatorizó a 425 pacientes pT3 y los resultados actualizados, con una mediana de seguimiento de más de 12 años, revelaron que la radioterapia adyuvante mejoró significativamente la supervivencia sin metástasis, con una supervivencia sin metástasis a los 10 años del 71 % frente al 61 % (mediana: 1,8 años de prolongación, $p = 0,016$) y una supervivencia global a los 10 años del 74 % frente al 66 % (mediana: 1,9 años de prolongación, $p = 0,023$) (67,68).

Por tanto, a los pacientes clasificados como pT3 pN0 con un riesgo elevado de recidiva local tras la RP debido a bordes positivos (efecto máximo), rotura de la cápsula o invasión de las vesículas se-

minales que presentan un valor de PSA < 0,1 ng/ml se les pueden ofrecer dos opciones en el marco de un consentimiento informado:

- Radioterapia inmediata sobre el lecho quirúrgico (66) al recuperar la función urinaria.
- Vigilancia clínica y biológica seguida de radioterapia de rescate cuando el PSA sea superior a 0,5 ng/ml (70,71).

La radioterapia de rescate precoz ofrece la posibilidad de curación a pacientes con un PSA en aumento después de la PR. Más del 60 % de los pacientes que son tratados antes de la elevación de la concentración de PSA por encima de 0,5 ng/ml alcanzará un PSA indetectable de nuevo (70,71), lo que proporciona una probabilidad de aproximadamente el 80 % de permanecer sin progresión 5 años después (71). Un análisis retrospectivo basado en 635 pacientes que se sometieron a una PR en el período 1982-2004, con seguimiento hasta diciembre de 2007, y que presentaron recidiva bioquímica o local y no recibieron tratamiento de rescate [397] o bien recibieron radioterapia de rescate sola [160] a los 2 años de la recidiva bioquímica ha demostrado que la radioterapia de rescate se asoció a una triplicación de la supervivencia específica del cáncer de próstata en relación con los que no recibieron tratamiento de rescate ($p < 0,001$). La radioterapia de rescate también ha resultado eficaz en pacientes con un tiempo rápido de duplicación del PSA (72).

Estas dos estrategias, junto con la eficacia del tratamiento hormonal neoadyuvante, están comparándose actualmente en el ensayo aleatorizado RADICALS del MRC del Reino Unido. La utilidad del tratamiento hormonal a corto plazo en combinación con radioterapia está investigándose en el ensayo aleatorizado EORTC 22043.

10.8 CaP localmente avanzado: T3-4 N0, M0

La incidencia de CaP localmente avanzado ha disminuido como consecuencia del cribado individual o colectivo. La irradiación de los ganglios linfáticos de la pelvis es opcional en los pacientes N0, pero los resultados de la radioterapia aislada son muy deficientes (73,74). A causa de la dependencia hormonal del CaP (75), se ha combinado TPA con RTE con el objetivo de:

- Reducir el riesgo de metástasis a distancia al inactivar potencialmente las micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico.
- Disminuir el riesgo de falta de inactivación o de recidiva local como fuente de metástasis secundarias (74) merced al efecto de la apoptosis inducida por la radiación (76,77).

Numerosos estudios aleatorizados han confirmado la utilidad de la administración a largo plazo.

10.8.1 Tratamiento hormonal neoadyuvante y concomitante

En el estudio RTOG 86-10 participaron 471 pacientes con tumores voluminosos (5 x 5 cm) en estadio T2-4N0-X M0. Se administró TPA 2 meses antes de la irradiación y durante la misma, o en caso de recidiva en el grupo de control. Se diagnosticó al 32 % de los pacientes como T2, al 70 % como T3-4 y al 91 % como N0. El tratamiento hormonal consistió en flutamida (Eulexin) oral, 250 mg 3 veces al día, y acetato de goserelina (Zoladex), 3,6 mg cada 4 semanas en inyección subcutánea. El volumen diana pélvico recibió 45 Gy y el volumen diana prostático, 20-25 Gy. Las estimaciones de supervivencia global a los 10 años fueron del 43 % con TPA + radioterapia y del 34 % con el tratamiento hormonal, aunque la diferencia no fue significativa ($p = 0,12$). Se observó una mejoría significativa de la mortalidad específica de la enfermedad a los 10 años (23 % frente al 36 %; $p = 0,01$), la supervivencia sin enfermedad (11 % frente al 3 %; $p < 0,0001$) y la recidiva bioquímica (65 % frente al 80 %; $p < 0,0001$), sin efecto estadístico de la adición de TPA sobre el riesgo de episodios cardíacos mortales (78).

10.8.2 Tratamiento hormonal concomitante y adyuvante a largo plazo

En el estudio EORTC 22863 se incluyó a 415 pacientes diagnosticados de tumores T1-2 grado 3 de la OMS (Organización Mundial de la Salud) o T3-4 N0 M0 y cualquier grado histológico y se

comparó la radioterapia con TPA adyuvante con la radioterapia sola. El uso de TPA se permitió en caso de recidiva. Se diagnosticó a un total del 82 % de los pacientes de estadio T3, al 10 % de T4 y al 89 % de N0.

El tratamiento hormonal consistió en acetato de ciproterona (ACP) oral, 50 mg 3 veces al día durante 1 mes, empezando 1 semana antes de la radioterapia, y acetato de goserelina (Zoladex), 3,6 mg por vía subcutánea cada 4 semanas durante 3 años, comenzando el primer día de la radioterapia. El volumen diana pélvico recibió 50 Gy y el volumen diana prostático, 20 Gy. Tras una mediana de seguimiento de 66 meses, el tratamiento combinado deparó una supervivencia significativamente mejor que la radioterapia aislada (78 % frente al 62 %, $p = 0,001$) (79). Al cabo de una mediana de seguimiento de 9,1 años, la supervivencia global a los 10 años siguió siendo significativamente mayor, 58,1 % frente al 39,8 % ($p < 0,0001$), al igual que la supervivencia sin progresión clínica, 47,7 % frente al 22,7 % ($p < 0,0001$). La incidencia acumulada a los 10 años de mortalidad por CaP fue del 11,1 % frente al 31 % ($p < 0,0001$) y la incidencia acumulada a los 10 años de mortalidad de origen cardiovascular fue del 11,1 % frente al 8,2 % ($p = 0,75$) (80).

10.8.3 Tratamiento hormonal adyuvante a largo plazo

En el estudio RTOG 85-31 participaron 977 pacientes diagnosticados de tumor T3-4 N0-1 M0 o pT3 después de una PR. Se inició un TPA en la última semana de irradiación y se mantuvo hasta la recidiva (grupo I) o se inició en el momento de la recidiva (grupo II). El 15 % de los pacientes del grupo I y el 29 % de los del grupo II se sometieron a una PR, mientras que el 14 % de los del grupo I y el 26 % de los del grupo II se encontraban en estadio pN1.

Se administró acetato de goserelina, 3,6 mg por vía subcutánea, cada 4 semanas. Se irradió a pelvis con 45 Gy, mientras que el lecho prostático recibió 20-25 Gy. Los pacientes diagnosticados de tumor en estadio pT3 recibieron 60-65 Gy. Tras una mediana de seguimiento de 7,6 años en todos los pacientes, la supervivencia global a los 10 años fue significativamente mayor en el grupo adyuvante, del 49 % frente al 39 % ($p = 0,002$) (81).

Se esperan los resultados de otro estudio de comparación a largo plazo, el estudio PR3/PR07 intergrupar del *National Cancer Institute (NCI) of Canada/Medical Research Council*, en el que se ha tratado a pacientes diagnosticados de tumor en estadio cT3-4 N0 M0 con un bloqueo androgénico completo (BAC) (acetato de goserelina 3,6 mg por vía subcutánea cada 4 semanas y flutamida 750 mg/día) aislado frente a BAC + radioterapia 65-69 Gy (82,83).

En el estudio aleatorizado SPCG-7/SFUO-3 (84) se comparó el tratamiento hormonal aislado (es decir, 3 meses de BAC seguido de tratamiento continuo con flutamida ($n = 439$ pacientes)) con el mismo tratamiento combinado con radioterapia (436 pacientes). Tras una mediana de seguimiento de 7,6 años, la incidencia acumulada a los 10 años de mortalidad específica del cáncer de próstata fue, respectivamente, del 23,9 % y 11,9 % (IC del 95 %: 4,9-19,1) y la incidencia acumulada a los 10 años de mortalidad global fue del 39,4 % en el grupo de tratamiento hormonal aislado y del 29,6 % en el de tratamiento hormonal + radioterapia (IC del 95 %: 0,8 %-18 %).

10.8.4 Tratamiento hormonal neoadyuvante, concomitante y adyuvante a largo plazo

El ensayo RTOG 92-02 se cerró en 1995 después de incluir a 1.554 pacientes. Se observaron mejorías estadísticamente significativas de la ausencia de progresión bioquímica actuarial como consecuencia de control de la enfermedad, las recidivas metastásicas a distancia, el control local y la supervivencia sin enfermedad en los pacientes que recibieron TPA a largo plazo (antes, durante y 2 años después de la radioterapia), en comparación con TPA a corto plazo (2 meses antes de la radioterapia y durante su transcurso). Tras una mediana de seguimiento de 11,27 años de todos los pacientes que sobrevivieron, el grupo de TPA a largo plazo presentó una mejoría significativa con respecto al grupo de TPA a corto plazo de todos los criterios de valoración de la eficacia, excepto la supervivencia global a los 10 años, que fue del 51,6 % frente al 53,9 % ($p = 0,36$), respectivamente. En un subgrupo de pacientes que no formaban parte del diseño original del estudio, con tumores con una puntuación de

Gleason de 8-10, el grupo de TPA a largo plazo presentó una SG significativamente mejor después de 10 años que el grupo de TPA a corto plazo, del 45 % frente al 32 % ($p = 0,006$) (85).

10.8.5 Tratamiento hormonal adyuvante a corto o largo plazo

Tras el estudio EORTC 22863 se diseñó el ensayo de equivalencia EORTC 22961 para evaluar si podría lograrse la misma supervivencia en pacientes tratados con radioterapia (hasta 70 Gy) y 6 meses de TPA combinado sin TPA adicional, es decir, grupo de TPA a corto plazo, en comparación con 2,5 años de tratamiento adicional con un análogo de la luliberina (LHRH), es decir, grupo de TPA a largo plazo. Los pacientes elegibles presentaban un CaP T1c-2b N1-2, pN1-2 o T2c-4 N0-2 (UICC 1992) M0 con un PSA < 150 ng/ml.

La supervivencia no inferior se definió como una razón de riesgos instantáneos (RRI) de mortalidad = 1,35 para el TPA a corto plazo frente al TPA a largo plazo. Se aleatorizó a un total de 970 pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 5,2 años, la supervivencia global a los 5 años fue del 85,3 % con el TPA a largo plazo y del 80,6 % con el TPA a corto plazo (RRI = 1,43; IC del 96,4 %; 1,04-1,98), y no pudo demostrarse ausencia de inferioridad (86).

10.8.6 Aumento de la dosis del tratamiento hormonal

En el CaP localmente avanzado voluminoso podría tener utilidad el aumento de la dosis según lo indicado por los excelentes resultados de una serie retrospectiva del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* con 296 pacientes: 130 cT3a N0-X M0 y 166 cT3bN0-X M0. Las dosis prescritas para la próstata oscilaron entre 66 y 86,4 Gy; 95 pacientes recibieron RTMI con aumento de la dosis por encima de 81 Gy. Se administró TPA durante 3 meses antes de la radioterapia a 189 (64 %) y se mantuvo durante la radioterapia en aquellos con enfermedad de alto grado. Tras una mediana de seguimiento de 8 años, la supervivencia global y la supervivencia específica de causa a los 5 y 10 años fueron, respectivamente, del 91 % y 65 % y del 95 % y 83 % (87).

10.9 CaP de muy alto riesgo: c o pN1, M0

Los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos pélvicos por debajo de los ganglios regionales ilíacos, menores de 80 años, con un estado funcional de la OMS de 0-1 y sin enfermedades coexistentes graves pueden ser candidatos a recibir RTE más tratamiento hormonal a largo plazo inmediato. El ensayo en fase III aleatorizado RTOG 85-31 ha demostrado, tras una mediana de seguimiento de 6,5 años, que 95 de los 173 pacientes pN1 que se sometieron a radioterapia pélvica con tratamiento hormonal inmediato presentaron una mayor supervivencia sin progresión a los 5 y 9 años (PSA < 1,5 ng/ml), con un 54 % y 10 %, respectivamente, frente al 33 % y 4 % con radioterapia sola y manipulación hormonal iniciada en el momento de la recidiva ($p < 0,0001$). Un análisis multifactorial reveló que esta combinación ejerce un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia global, la recidiva específica de la enfermedad, la recidiva metastásica y el control bioquímico (88).

10.10 Resumen de la radioterapia definitiva

	GCC
En el CaP localizado T1c-T2c N0 M0 se recomienda la RTC-3D con o sin RTMI, incluso en los pacientes jóvenes que rechazan la cirugía. Hay pruebas bastante convincentes de que los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto se benefician del aumento de la dosis.	1a
En los pacientes del grupo de alto riesgo, el TPA a corto plazo antes y durante la radioterapia produce un aumento de la supervivencia global, aunque es mejor aplicar tres años de TPA adyuvante con arreglo a los resultados del estudio EORTC 22961.	2a
La braquiterapia intersticial transperineal con implantes permanentes constituye una opción en los pacientes con tumor cT1-T2a, puntuación de Gleason < 7 (o 3 + 4), PSA ≤ 10 ng/ml, volumen prostático ≤ 50 ml, sin RTUP previa y con un buen IPSS.	2b

La RTE postoperatoria inmediata tras la PR en los pacientes con estadio anatomopatológico T3 N0 M0 mejora la supervivencia global y la supervivencia sin enfermedad bioquímica ni clínica, con un efecto máximo en caso de bordes positivos (R1).	1b
Una opción alternativa consiste en aplicar radioterapia en el momento de la recidiva bioquímica, pero antes de que el valor de PSA sea mayor de 0,5 ng/ml.	3
En el CaP localmente avanzado T3-4 N0 M0, la supervivencia global mejora con el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante durante un total de 3 años, con RTE en los pacientes con un estado funcional de la OMS de 0-2.	1a
En un subgrupo de pacientes en estadio T2c-T3 N0-x con una puntuación de Gleason de 2-6, el TPA a corto plazo antes y durante la radioterapia podría influir favorablemente en la SG.	1b
En el CaP de muy alto riesgo, c-pN1 M0 sin enfermedades concomitantes graves, la RTE pélvica y el tratamiento hormonal adyuvante a largo plazo inmediato mejoran la supervivencia global, la recidiva específica de la enfermedad, la recidiva metastásica y el control bioquímico.	2b

10.11 Bibliografía

1. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). NCI Monogr 1988;(7):3-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050539>
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. J Clin Oncol 1996 Aug;14(8):2258-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708715>
3. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004;43(4):316-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303499>
4. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Feb;61(2):415-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667961>
5. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkshall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, and Pollack A. Long term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Jan;70(1):67-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406>
6. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. JAMA 2005 Sep;294(10):1233-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131>
7. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Aug;74(5):1405-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743>
8. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. Semin Oncol 1994 Oct;21(5):580-97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7939749>
9. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jun;41(3):491-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635694>

10. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, Bonfrer JMG, Incrocci L, Lebesque JV. 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 May;24(13):1990-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499>
11. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Nov;60(4):1056-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519775>
12. D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Jan;299(3):289-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313>
13. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007 Jun;8(6):475-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482880>
14. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2516-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
15. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan;28(1):7-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
16. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988 Dec;15(6):1307-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058656>
17. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:133 (abstract 36).
18. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard JM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007 Dec;25(34):5366-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817>
19. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 May;277(18):1445-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145716>
20. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Nawab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jan;28(1):33-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505775>
21. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006 Oct;176(4 PT 1):1415-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647>
22. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultrahigh dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71(2):330-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164858>
23. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiother Oncol* 2006 Feb;78(2):119-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622>
24. Keiler L, Dobbins D, Kulasekera R, Einstein D. Tomotherapy for prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):171-6.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692975>
25. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, Bortfeld TR, Zietman AL, Delaney TF, Shipley WU. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Oct;69(2):444-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513063>
26. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Henderson R, Li Z, Lin L, Olivier K, Keole S. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar;70(3):744-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904306>
27. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S, Wakatsuki M, Shimazaki J, Tsujii H; Working Group for Genitourinary Tumors. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiother Oncol* 2006 Oct;81(1):57-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971008>
28. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000 Dec;57(3):315-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/111104892>
29. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P; GEC ESTRO PROBA-TE Group. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007 Apr;83(1):3-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321620>
30. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983 Aug;130(2):283-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876274>
31. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006 Aug;24(3):289-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645877>
32. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostatespecific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001 Sep;51(1):31-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516848>
33. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71(1):29-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066293>
34. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, Meier R, Spiegel JF, Malmgren JA. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004 Apr;22(14S):4567.
http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/4567
35. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn R, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005 May;173(5):1562-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486>
36. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005 Mar;173(3):803-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711273>
37. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb;67(2):327-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558>
38. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomelia L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky T, Sandler H. 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 (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan;67(1):39-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084551>

39. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008 May;179(5Suppl.):S20-S24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18405743>
40. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):434-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074816>
41. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 May;62(1):164-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850917>
42. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov;24(33):5298-304.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114664>
43. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Jul;60(1):98-103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100932>
44. Reed DR, Wallner KE, Merrick GS, Arthurs S, Mueller A, Cavanagh W, Butler WB, Ford E, Sutlief SG. A prospective randomized comparison of stranded vs. loose 125I seeds for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2007 Apr;6(2):129-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434106>
45. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
46. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb;52(2):444-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872291>
47. Wallner K, Merrick G, True L, Sherertz T, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol* 2005 Jun;75(3):307-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086912>
48. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jan;52(1):81-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625>
49. Zelefsky MJ, Nedelka MA, Arican ZL, Yamada Y, Cohen GN, Shippy AM, Park JJ, Zaider M. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2008 Jan-Mar;7(1):1-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299108>
50. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan;58(1):25-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697417>
51. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Jan;67(1):57-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084544>
52. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007 Jan;177(1):123-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162020>

53. Vordermark D, Wulf J, Markert K, Baier K, Kolbi O, Bekcman G, Bratengeier K, Noe M, Schon G, Flentje M. 3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol* 2006;45(6):708-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938814>
54. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):114-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335>
55. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004 Jul;40(11):1674-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251156>
56. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov;54(4):1063-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12419432>
57. Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005 Apr;128(4):819-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
58. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov;66(3):669-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887293>
59. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer—a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep;71(1):58-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374503>
60. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, Amols HI. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Mar;70(4):1124-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313526>
61. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988;(7):75-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050542>
62. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar;37(5):1043-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169811>
63. Bolla M, van Poppel H, Van Cangh PJ et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl.2):S62 (abstract 103).
64. van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998 Jan;159(1):164-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400462>
65. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scaillet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366(9485):572-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
66. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, Bosset JF, Kurth KH, Schröder FH, Collette L; EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007 Sep 20;25(27):4178-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17878474>
67. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, Willich N, Semjonow A, Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate

- cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/ AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun 20;27(18):2924-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
68. Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, Paradelo J, Cany-Hagino E, Crawford ED, Miller G, Lucia MS, Forman J, Chin J. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31.
[http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2R&_user=10&coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=78&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo\(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume\)&_cdi=5070&_sort=d&_docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=1978c19deba133909fb-143c830f625f3](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2R&_user=10&coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=78&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume)&_cdi=5070&_sort=d&_docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=1978c19deba133909fb-143c830f625f3)
69. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. 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* 2009 Mar;181(3):956-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
70. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May;25:2035-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
71. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, Schostak M, Neumann K, Hinkelbein W. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome—results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Mar;73(4):1009-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539>
72. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun;299:2760-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
73. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988;(7):47-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3173503>
74. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jan;28(1):7-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461>
75. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Jul;168(1):9-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050481>
76. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul;38(5):1067-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276373>
77. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, Meistrich M, Pollack A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul;38(5):1071-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9276374>
78. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich A. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb;26(4):585-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
79. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>

80. Bolla M, Collette L, Van Tienhoven G, Warde W, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Piérart M. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy; a phase III EORTC study. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1 Suppl 1):S30-S31.
[http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2P&_user=10&coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=77&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo\(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume\)&_cdi=5070&_sort=d&docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4210c0390817dc3768d6bd16561e7d68](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T7X-4T85W5M-2P&_user=10&coverDate=09%2F01%2F2008&_rdoc=77&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo(%23toc%235070%232008%23999279998.8998%23696337%23FLA%23display%23Volume)&_cdi=5070&_sort=d&docanchor=&_ct=1614&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4210c0390817dc3768d6bd16561e7d68)
81. Pilepich MV, Winter K, Lawton C, Krisch RE, Wolkov H, Movsas B, Hug E, Asbell S, Grignon D. Phase trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. *Proc Am Society Clin Oncol* 2003;22: abstract #1530.
http://pediatricca.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnexoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=101094
82. Warde P, Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, N0, M0 adenocarcinoma of the prostate. National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group, 1995.
<https://www.swogstat.org/ROS/ROSBooks/Spring%202002/Intergroup/NCIC/PR3-2001.pdf>
83. Mason M, Warde P, Sydes M, Cowan R, James N, Kirkbride P, Langley R, Latham J, Moynihan C, Anderson J, Millet J, Nutall J, Moffat L, Parulekar W, Parmar M; The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3; Medical Research Council PR07 Trial Management Group. Defining the need for local therapy in locally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005 Jun;17(4):217-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15997913>
84. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JÅ, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study, the Swedish Association for Urological Oncology. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008 Jan;373(9660):301-8.
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61815-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61815-2/abstract)
85. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008 May 20;26(15):2497-504.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638>
86. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Jun;360(24):2516-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032>
87. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippy AM, Nedelka MA. Long term outcome following threedimensional conformal/intensity modulated external-beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1172-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222596>
88. Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2005 Feb;23(4):800-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681524>

11. TRATAMIENTO LOCAL EXPERIMENTAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

11.1 Generalidades

Aparte de la prostatectomía radical (PR), la radioterapia externa y la braquiterapia, la ablación criquirúrgica de la próstata (ACQP) y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (UFAI) se han convertido en opciones terapéuticas alternativas para los pacientes con CaP clínicamente localizado (1-4).

Los UFAI siguen considerándose un tratamiento experimental, pero la ACQP se ha reconocido como una verdadera alternativa terapéutica, tal como se recomienda en la guía clínica de la *American Urological Association*. Ambas técnicas se han desarrollado como procedimientos mínimamente invasivos que pueden tener la misma eficacia terapéutica que las opciones quirúrgicas y conservadoras consolidadas, con una morbilidad asociada al tratamiento reducida.

11.2 Criocirugía de la próstata (ACQP)

La criocirugía emplea técnicas de congelación para provocar la muerte celular mediante:

- Deshidratación con la consiguiente desnaturalización de las proteínas.
- Rotura directa de las membranas celulares por cristales de hielo.
- Estasis vascular y microtrombos, lo que origina un estancamiento de la microcirculación con isquemia consecutiva.
- Apoptosis (1-4).

La congelación de la próstata se garantiza mediante la colocación de 12-15 crioagujas de calibre 17 G bajo control con ETR, la colocación de termosensores a la altura del esfínter externo y el cuello de la vejiga y la introducción de un calentador uretral. Se emplean dos ciclos de congelación-descongelación bajo control con ETR, lo que origina una temperatura de -40 °C en la mitad de la glándula y en el paquete vasculonervioso.

11.2.1 Indicaciones de la ACQP

Los candidatos ideales a la ACQP son los pacientes con CaP limitado al órgano y aquellos en los que se identifica una extensión mínima del tumor fuera de la próstata (1-3). La próstata debe tener un tamaño ≤ 40 ml. Hay que disminuir con hormonas el estadio de las próstatas > 40 ml para evitar dificultades técnicas al colocar las crio sondas bajo el arco púbico. La concentración sérica de PSA debe ser < 20 ng/ml y la puntuación de Gleason en la biopsia, < 7 . Es importante informar plenamente a los pacientes con una esperanza de vida > 10 años de que no hay datos, o si acaso son mínimos, sobre el resultado a largo plazo en cuanto a control del cáncer a los 10 y 15 años.

11.2.2 Resultados de la criocirugía moderna en el CaP

Al comparar modalidades terapéuticas es importante tener presente que, en las series modernas de PR en pacientes con CaP clínicamente limitado al órgano, el riesgo de fallecer por el CaP 10 años después de la intervención quirúrgica es muy bajo (2,4 %) (5). Los resultados terapéuticos han mejorado con el tiempo con el perfeccionamiento de las técnicas, por ejemplo, sondas de gas y colocación de sondas transperineales, tal como se utilizan en la criocirugía de tercera generación (6-11).

No es fácil realizar una evaluación objetiva de la evolución del PSA porque en algunos centros se utilizan valores $< 0,1$ ng/ml como indicador del éxito terapéutico, mientras que en otros se aplican los criterios de la *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO), que exigen tres aumentos consecutivos del PSA.

En cuanto a la ACQP de segunda generación, si se emplea un nadir de PSA $< 0,5$ ng/ml, la supervivencia sin enfermedad bioquímica (SSEB) a los 5 años es del 60 % y 36 % en los pacientes de bajo y alto riesgo, respectivamente (6,7).

Long y cols. (6) realizaron un análisis retrospectivo de los resultados agrupados multicéntricos de la ACQP en 975 pacientes estratificados en tres grupos de riesgo. Con unos umbrales de PSA de 1,0 y < 0,5 ng/ml al cabo de un seguimiento medio de 24 meses, la tasa de SSEB actuarial a los 5 años fue del:

- 76 % y 60 %, respectivamente, en el grupo de riesgo bajo.
- 71 % y 45 %, respectivamente, en el grupo de riesgo intermedio.
- 61 % y 36 %, respectivamente, en el grupo de riesgo alto.

No obstante, según un metaanálisis reciente de 566 publicaciones referentes a la criocirugía, no se han realizado ensayos controlados, no hay datos de supervivencia y no se dispone de criterios de valoración indirectos bioquímicos validados para fines de análisis (12). La criocirugía deparó una SSP del 36 %-92 % (datos proyectados a 1-7 años), en función de los grupos de riesgo y de la definición de recidiva. Se observaron biopsias negativas en el 72 %-87 %, pero no se dispuso de datos de biopsia en relación con los equipos de crioterapia de tercera generación que se usan actualmente.

Con respecto a la criocirugía de tercera generación, el seguimiento clínico es corto, de modo que tan sólo 110/175 (63 %) pacientes contaron con una determinación de PSA a los 12 meses (6-11). Ochenta (73 %) de ellos se mantuvieron con un nadir de PSA < 0,4 ng/ml, mientras que 42/65 (64,6 %) pacientes de bajo riesgo se mantuvieron sin progresión bioquímica aplicando el umbral de 0,4 ng/ml.

Bahn y cols. comunicaron un seguimiento más largo (9) y analizaron los resultados terapéuticos de 590 pacientes que se sometieron a ACQP por un CaP clínicamente localizado y localmente avanzado. Con un umbral de PSA < 0,5 ng/ml, la SSEB a los 7 años en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fue del 61 %, 68 % y 61 %, respectivamente.

La criocirugía con preservación nerviosa, como se ha publicado recientemente (13), debe seguir considerándose una opción terapéutica experimental. Se practicó cirugía con preservación nerviosa en nueve pacientes con CaP unilateral confirmado en biopsias repetidas; se aplicó una ACQP en el lado de la biopsia positiva y no se congeló el lado de la biopsia negativa.

11.2.3 Complicaciones de la ACQP como tratamiento primario del CaP

Se produce disfunción eréctil en cerca del 80 % de los pacientes; se trata de una complicación constante del procedimiento de ACQP, con independencia de la generación del sistema utilizado. Las tasas de complicaciones descritas con la criocirugía de tercera generación consisten en necrosis tisular en el 3 %, incontinencia en el 4,4 %, dolor pélvico en el 1,4 % y retención urinaria en el 2 % (6-11). No suelen aparecer fístulas, de modo que son inferiores al 0,2 % en las series modernas. Alrededor del 5 % de todos los pacientes precisa una resección transuretral de la próstata (RTUP) por obstrucción subvesical.

En un estudio clínico en fase II con 75 varones se han investigado la calidad de vida y la sexualidad después de una ACQP (14). El análisis de la calidad de vida según el cuestionario específico de la próstata FACT-P reveló que la mayor parte de las subescalas había retornado a los valores previos al tratamiento 12 meses después de la ACQP. Además, no se determinaron variaciones significativas al comparar los datos obtenidos a los 36 y 12 meses. Con respecto a la sexualidad, el 37 % de los varones fueron capaces de mantener relaciones sexuales a los 3 años de la ACQP.

En un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado reciente se aleatorizó a 244 varones con CaP limitado al órgano de reciente diagnóstico a recibir radioterapia externa (RTE) o someterse a ACQP (15). Después de un seguimiento de 3 años, la función sexual presentó un deterioro significativamente menor después de la RTE.

11.2.4 Resumen de la ACQP

- Los pacientes con CaP de riesgo bajo (PSA < 10 ng/ml, estadio \leq T2a o puntuación de Gleason \leq 6) o intermedio (PSA > 10 ng/ml, puntuación de Gleason \geq 7 o estadio \geq 2b) son posibles candidatos a recibir ACQP.
- El tamaño de la próstata debe ser < 40 ml en el momento del tratamiento.
- Se carece de resultados a largo plazo y las tasas de SSEB a los 5 años son inferiores a las conseguidas con la PR en pacientes de bajo riesgo. Hay que informar en consecuencia a los pacientes.

11.3 UFAI de la próstata

Los UFAI consisten en ondas focalizadas de ultrasonidos emitidas por un transductor que provocan daño tisular mediante efectos mecánicos y térmicos y mediante cavitación (16). El objetivo de los UFAI es calentar los tejidos malignos por encima de 65 °C para que se destruyan mediante necrosis por coagulación.

Los UFAI se aplican bajo anestesia general o raquídea, con el paciente tumbado en posición lateral. Este procedimiento es laborioso, con tratamiento de unos 10 g de tejido prostático por hora. En una revisión reciente se identificaron 150 publicaciones referentes a los UFAI y se evaluaron con respecto a varios criterios de valoración oncológicos y funcionales (12). No se dispuso de ensayos controlados para análisis ni se presentaron datos de supervivencia. No hay criterios de valoración indirectos bioquímicos validados en relación con el tratamiento con UFAI.

11.3.1 Resultados de los UFAI en el CaP

Como ocurre con la ACQP, parece difícil interpretar el resultado oncológico en los pacientes que reciben UFAI porque se han definido varios umbrales de PSA y no se ha llegado a un consenso internacional acerca de criterios de respuesta objetivos. Los resultados de los UFAI son limitados, de modo que se han publicado datos procedentes de menos de 1.000 casos de CaP.

Según la revisión reciente mencionada anteriormente (12), los UFAI obtuvieron una SSP (en función de los datos de PSA +/- biopsia) del 63 %-87 % (datos a los 3 a 5 años proyectados), si bien la mediana de seguimiento de los estudios fue de tan sólo 12-24 meses.

En uno de los estudios unicéntricos más extensos se trató con UFAI a 227 pacientes con CaP clínicamente limitado al órgano y se analizaron sus datos de resultados después de un seguimiento medio de 27 meses (intervalo: 12-121 meses) (17). La SSEB a los 5 años proyectada fue del 66 %, o tan sólo del 57 % cuando los pacientes presentaron un valor de PSA previo al tratamiento de 4-10 ng/ml. La incontinencia y la estenosis del cuello de la vejiga disminuyeron con el tiempo, del 28 % y 31 % al 9 % y 6 %, respectivamente. En uno de los ensayos (18) se produjo una disminución significativa de las concentraciones séricas de PSA previas al tratamiento, de 12 a 2,4 ng/ml. Sin embargo, las biopsias de próstata fueron positivas en el 50 % de los 14 pacientes durante el seguimiento. En otro estudio (19) se consiguió una respuesta completa (es decir, PSA < 4 ng/ml) y 6 biopsias negativas en el 56 % de los pacientes.

Al resumir los resultados de eficacia de un estudio multicéntrico europeo con los datos de 559 pacientes con CaP de riesgo principalmente bajo e intermedio, Thuroff y cols. (19) comunicaron una tasa de biopsias negativas del 87,2 % en 288 varones con un seguimiento mínimo de 6 meses. Pudo determinarse un nadir de PSA después de 6 meses de seguimiento en 212 pacientes, que llegó a ser de 1,8 ng/ml. No obstante, pudo demostrarse que fue posible alcanzar el nadir de PSA a los 12-18 meses del procedimiento inicial.

Blana y cols. describieron los resultados de 146 pacientes tratados con UFAI, con un seguimiento medio de 22,5 meses (20). El valor medio de PSA al principio del tratamiento era de 7,6 ng/ml, mientras que el nadir de PSA conseguido después de 3 meses fue de 0,07 ng/ml. Sin embargo, al cabo de 22 meses, la mediana del PSA fue de 0,15 ng/ml. El 93,4 % de los 137 varones disponibles para

análisis presentó una biopsia de control negativa. Parece que el nadir de PSA está estrechamente relacionado con el fracaso del tratamiento ($p < 0,001$) (21). Los pacientes con un nadir de PSA de 0,0-0,2 ng/ml tienen una tasa de fracasos del tratamiento de tan sólo el 11 %, en comparación con el 46 % y el 48 % en aquellos con un nadir de 0,21-1,00 y $> 1,0$ ng/ml, respectivamente. Recientemente, el grupo actualizó sus resultados, con un total de 163 varones tratados por un CaP clínicamente limitado al órgano. Al cabo de los 4,8 +/- 1,2 años de seguimiento, la tasa de supervivencia sin enfermedad actuarial a los 5 años fue del 66 %, con inicio de un tratamiento de rescate en el 12 % de los pacientes (22).

En otro estudio se trató con UFAI a 517 varones con CaP limitado al órgano o localmente avanzado (23). La recidiva bioquímica se definió como el nadir de PSA + 2 ng/ml con arreglo a las directrices de Phoenix con respecto a la radioterapia. Tras una mediana de seguimiento de 24 meses, la SSEB fue del 72 % en la cohorte completa. La SSEB en los pacientes con tumores en estadio T1c, T2a, T2b, T2c y T3 a los 5 años fue del 74 %, 79 %, 72 %, 24 % y 33 %, respectivamente ($p < 0,0001$). La SSEB en los pacientes de los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto a los 5 años fue del 84 %, 64 % y 45 %, respectivamente ($p < 0,0001$). La SSEB en los pacientes tratados con o sin tratamiento hormonal neoadyuvante a los 7 años fue del 73 % y 53 % ($p < 0,0001$), respectivamente. Se observó disfunción eréctil postoperatoria en 33 de los 114 pacientes (28,9 %) que eran potentes de forma preoperatoria.

11.3.2 Complicaciones de los UFAI

La retención urinaria parece ser uno de los efectos secundarios más frecuentes de los UFAI, de modo que afecta prácticamente a todos los pacientes, con un intervalo medio hasta un sondaje suprapúbico variable entre 12 y 35 días (16-18). Aparece incontinencia urinaria de esfuerzo de grado I y II en el 12 % de los pacientes. Es frecuente practicar una RTUP o una incisión en el cuello de la vejiga con posterioridad para tratar la obstrucción subvesical y a veces incluso se efectúa en el momento de aplicar los UFAI. Sobreviene impotencia postoperatoria en el 55 %-70 % de los pacientes.

11.4 Tratamiento focal del CaP

Durante las dos últimas décadas se ha observado una tendencia a un diagnóstico más precoz del CaP debido a una mayor concienciación pública y profesional que ha llevado a la adopción de estrategias formales e informales de cribado. Su efecto ha consistido en identificar a varones con tumores más pequeños en un estadio más precoz, que ocupan tan sólo el 5 %-10 % del volumen de la próstata, con una mayor tendencia a la enfermedad unifocal o unilateral (24-26).

Hasta la fecha, la mayor parte de los tratamientos focales se han logrado con técnicas de ablación, crioterapia, UFAI o terapia fotodinámica. Hasta ahora, tres grupos han propuesto dejar sin tratar el tejido prostático sin enfermedad con la esperanza y la expectativa de que pueda conservarse la función genitourinaria y tratar correctamente el tumor (27-29). Aunque el tratamiento focal no constituye actualmente el tratamiento de referencia de los varones con CaP limitado al órgano, representa el abordaje terapéutico con el potencial futuro más importante.

11.4.1 Evaluación preterapéutica de los pacientes

Los errores aleatorios y sistemáticos elevados que se asocian a los regímenes de biopsia dirigida por ETR suponen que este procedimiento no sea suficientemente exacto para seleccionar candidatos al tratamiento focal. El método actual de referencia para caracterizar a los varones en los que se contempla el tratamiento focal es una biopsia de próstata transperineal siguiendo un abordaje basado en una plantilla (30,31). Cuando se utiliza con un enmarque de muestreo de 5 mm, este método puede confirmar y descartar focos de CaP de 0,5 y 0,2 ml de volumen con una certeza del 90 % (32). Por tanto, se puede determinar la localización anatómica exacta de la lesión índice, definida como la lesión biológicamente más agresiva, con precisión.

11.4.2 Selección de pacientes para tratamiento focal

El objetivo principal del tratamiento ha de ser la erradicación de la enfermedad mensurable y biológicamente agresiva. Sin embargo, aunque la intención habitual es que el tratamiento sea único, los pacientes han de saber que quizá sea necesario un nuevo tratamiento en el futuro.

A partir de los datos publicados, los criterios siguientes identifican posibles candidatos a participar en los estudios sobre el tratamiento focal que se encuentran en curso actualmente:

- Los candidatos al tratamiento focal deben someterse, en condiciones ideales, a biopsias transperineales con cartografiado por plantilla. Sin embargo, puede ser aceptable una RM multifuncional de vanguardia con biopsia guiada por ETR en centros con experiencia.
- El tratamiento focal debe limitarse a los pacientes con un riesgo bajo o moderado. El estadio clínico del tumor debe ser \leq cT2a y el estadio radiológico, \leq cT2b.
- Los pacientes sometidos a cirugía prostática previa deben recibir un asesoramiento prudente porque no existen datos relativos a resultados funcionales y oncológicos. Los pacientes que han recibido radioterapia sobre la próstata no son candidatos al tratamiento focal.
- Ha de informarse a los pacientes de que el tratamiento todavía es experimental y que existe la posibilidad de repetir el tratamiento.

11.5 Resumen de las opciones terapéuticas experimentales para tratar el CaP clínicamente localizado

Recomendación	GR
La ACQP ha evolucionado desde un tratamiento en investigación a un posible tratamiento alternativo del CaP en los pacientes que no son candidatos a cirugía o que tienen una esperanza de vida < 10 años.	C
Todas las demás opciones terapéuticas mínimamente invasivas, como los UFAl, las microondas y la electrocirugía, siguen siendo experimentales o se encuentran en fase de investigación. Es obligatorio un seguimiento más largo para determinar la verdadera utilidad de todos estos procedimientos en el tratamiento del CaP.	
El tratamiento focal de CaP aún está en mantillas y no puede recomendarse como alternativa terapéutica fuera de ensayos clínicos.	C

11.6 Bibliografía

1. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl 2003 Sep-Oct;49(5):397-407.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518>
2. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004 Apr;93(6):710-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977>
3. Han KR, Beldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int 2004 Jan;93(1):14-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360>
4. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol 2000 Jan;37(1):2-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777>
5. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002 Feb;167(2Pt1):528-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792912>
6. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. Urology 2001 Mar;57(3):518-23.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248631>
7. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PMA, Robinson JW, Rewcastle JC. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. *Urology* 2002 Oct;60(4): 645-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385926>
 8. Han K, Cohen J, Miller R, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, Kim HL, Lugg J, Childs SJ, Shuman B, Jayson MA, Shore ND, Moore Y, Zisman A, Lee JY, Ugarte R, Mynderse LA, Wilson TM, Sweat SD, Zincke H, Beldegrun AS. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. *J Urol* 2003 Oct;170(4Pt1):1126-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501706>
 9. Bahn DK, Lee F, Baldalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002 Aug;60(2 Suppl 1):3-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206842>
 10. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, Presti JC Jr, Carroll PR. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999 Aug;162(2): 427-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411051>
 11. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, Katz AE. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000 Feb;85(3):281-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671882>
 12. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer—a review. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):927-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
 13. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M, Brunelle R. Focal 'nerve-sparing' cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002 Jul;60(1):109-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100934>
 14. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002 Aug;60(2 Suppl 1):12-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206843>
 15. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC, Trpkov K, Lau H, Scott C, Thomas B. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. *Cancer* 2009 Oct;115(20):4695-704.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19691092>
 16. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003 Oct;17(8):667-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622487>
 17. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007 Feb;51(2):381-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16857310>
 18. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999 Jan;161(1):156-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037389>
 19. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandschamps F, de la Rosette JJMCH, Gelet A. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy from the European multicentric study. *J Endourol* 2003 Oct;17(8):673-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622488>
 20. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland W. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004 Feb;63(2):297-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14972475>
 21. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006 Sep;98(3):537-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925749>
 22. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008 Dec;72(6):1329-33.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829078>
23. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009 Nov;16(11):881-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863624>
24. Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009 Apr;6(4):205-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352395>
25. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007 Sep;178 (3Pt 2):S14-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644125>
26. Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Mouraviev V. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate* 2008 Sep;68(13):1380. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543281>
27. Ahmed HU, Pendse D, Illing R, Allen C, van der Meulen JH, Emberton M. Will focal therapy become standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Nov;4(11):632-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965641>
28. Eggener SE, Scardino PT, Carroll PR, Zelefsky MJ, Sartor O, Hricak H, Wheeler TM, Fine SW, Trachtenberg J, Rubin MA, Otori M, Kuroiwa K, Rossignol M, Abenhaim L; International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2260-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936815>
29. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007 Jan;21(1):27-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313155>
30. Onik G, Miessau M, Bostwick DG. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009 Sep;10:27(26):4321-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652073>
31. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol* 2008 Sep-Oct;26(5):506-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774464>
32. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005 Nov;96(7):999-1004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225516>

12. TRATAMIENTO HORMONAL

12.1 Introducción

En 1941, Huggins y Hodges evaluaron el efecto favorable de la castración quirúrgica y la administración de estrógenos sobre la progresión del CaP metastásico. Demostraron por primera vez la respuesta del CaP a la privación androgénica (1,2).

Desde los estudios fundamentales de Huggins y Hodges, las estrategias que suprimen los andrógenos se han convertido en el pilar del tratamiento del CaP avanzado. Más recientemente, sin embargo, se ha producido un cambio a un uso cada vez mayor del tratamiento hormonal en varones jóvenes con enfermedad más precoz (es decir, no metastásica) o recidivante después de un tratamiento definitivo, ya sea como tratamiento en monoterapia primario o como parte de una estrategia multimodal (3).

Aun cuando el tratamiento hormonal palió eficazmente los síntomas de enfermedad avanzada, por ahora no hay pruebas concluyentes de que prolongue la vida.

12.1.1 Elementos básicos del control hormonal de la próstata

Las células prostáticas dependen fisiológicamente de los andrógenos para estimular su crecimiento, función y proliferación. La testosterona, aunque no es oncogénica, sí es esencial para el crecimiento y la perpetuación de las células tumorales (4). Los testículos son el origen de la mayor parte de los andrógenos, de modo que tan sólo el 5 %-10 % (androstenediona, dihidroepiandrosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona) deriva de la biosíntesis suprarrenal.

La secreción de testosterona está regulada por el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. La luteolibarina (LHRH) hipotalámica estimula la adenohipófisis para que libere lutropina (LH) y folitropina (FSH). La lutropina estimula las células de Leydig de los testículos para que secreten testosterona. En el interior de las células prostáticas, la enzima 5- α -reductasa transforma la testosterona en 5- α -dihidrotestosterona (DHT), que es un estimulador androgénico unas 10 veces más potente que la molécula original (5). La testosterona circulante se aromatiza y transforma a nivel periférico en estrógenos, los cuales, junto con los andrógenos circulantes, ejercen un control por retroalimentación negativa sobre la secreción hipotalámica de LH.

Cuando las células prostáticas son privadas de la estimulación androgénica, sufren apoptosis (muerte celular programada). Cualquier tratamiento que provoque finalmente una supresión de la actividad androgénica se denomina tratamiento de privación androgénica (TPA).

12.1.2 Diferentes tipos de tratamiento hormonal

La privación androgénica puede lograrse mediante:

- Supresión de la secreción de andrógenos testiculares mediante castración quirúrgica o médica.
- o bien
- Inhibición de la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en las células prostáticas con compuestos competidores que se denominan antiandrógenos.

Además, estos dos métodos de privación androgénica pueden combinarse para conseguir lo que normalmente se conoce como bloqueo androgénico completo (o máximo o total) (BAC).

12.2 Tratamiento reductor de la testosterona (castración)

12.2.1 Concentración de castración

La castración quirúrgica sigue siendo el método de referencia de TPA con el que se valoran todos los demás tratamientos. La eliminación de la fuente testicular de andrógenos origina un descenso considerable de las concentraciones de testosterona e induce un estado de hipogonadismo, aunque persiste una concentración muy baja de testosterona (conocida como 'concentración de castración').

La concentración de castración habitual es < 50 ng/dl. Se definió hace más de 40 años, cuando el análisis de la concentración de testosterona se encontraba limitado. Sin embargo, según los métodos de análisis actuales con quimioluminiscencia, el valor medio de la testosterona tras la castración quirúrgica es de 15 ng/dl (6). Esto ha llevado a revisar la definición actual de castración, de modo que algunos autores proponen que una cifra más adecuada sería < 20 ng/dl.

12.2.2 Orquiectomía bilateral

La orquiectomía bilateral, ya sea total o mediante una técnica subcapsular (es decir, con conservación de la túnica albugínea y el epidídimo), se trata de una intervención quirúrgica sencilla y prácticamente sin complicaciones que es fácil de realizar bajo anestesia local (7). Representa la forma más rápida de alcanzar la concentración de castración, habitualmente en menos de 12 horas.

El principal inconveniente de la orquiectomía es que puede generar efectos psicológicos negativos: algunos pacientes la consideran una agresión inaceptable de su virilidad. Además, es irreversible y no permite un tratamiento intermitente. El uso de la orquiectomía bilateral ha disminuido recientemente,

debido probablemente a la migración del estadio hacia una enfermedad más precoz y la introducción de modalidades farmacológicas de castración igual de eficaces (8).

12.3 Estrógenos

Los estrógenos tienen diversos mecanismos de acción:

- Regulación a la baja de la secreción de LHRH.
- Inactivación de los andrógenos.
- Inhibición directa de la función de las células de Leydig.
- Citotoxicidad directa sobre el epitelio prostático (datos *in vitro* únicamente) (9).

12.3.1 Dietilestilbestrol (DES)

El dietilestilbestrol (DES) es el estrógeno más utilizado en el CaP. En los estudios iniciales de la *Veterans Administration Co-operative Urological Research Group* (VACURG) (10) se analizó el uso de DES oral en una dosis de 5 mg/día (dado que fue la dosis utilizada en el BAC). Sin embargo, el tratamiento con esta dosis se asoció a una morbimortalidad elevada de origen cardiovascular debido al metabolismo hepático de primer paso y a la formación de metabolitos trombógenos. Por consiguiente, se analizaron dosis orales más bajas (1 y 3 mg) (11). Ambas dosis depararon una eficacia terapéutica equiparable a la de la orquiectomía bilateral, aunque DES, 3 mg, siguió asociándose a una cardiotoxicidad alta. Sin embargo, aun cuando DES, 1 mg, tuvo muchos menos acontecimientos cardiovasculares adversos que DES, 5 mg, los efectos secundarios de 1 mg de DES siguieron siendo significativamente mayores que con la castración. Debido a estos problemas, así como a la aparición de agonistas de la LHRH y antiandrógenos, el uso de DES había caído en desgracia hasta hace poco tiempo.

12.3.2 Interés renovado por los estrógenos

Hay tres causas principales del renovado interés en el uso de estrógenos para tratar el CaP.

- Los agonistas de la LHRH tienen diversos efectos secundarios adversos y su uso generalizado a largo plazo es costoso, mientras que los estrógenos inhiben las concentraciones de testosterona sin provocar, aparentemente, pérdida ósea ni deterioro cognitivo (12) (grado de comprobación científica: 3).
- En ensayos en fase II con pacientes diagnosticados de CaP hormonorresistente (CaPHR), el uso de compuestos estrogénicos (DES, DES-difosfato) ha deparado tasas de respuesta del PSA de hasta el 86 %.
- Se ha descubierto un nuevo receptor de estrógenos- β (RE- β), que interviene posiblemente en la génesis de los tumores de próstata (9).

12.3.3 Estrategias para contrarrestar la cardiotoxicidad del tratamiento estrogénico

Se han utilizado dos estrategias para intentar neutralizar la cardiotoxicidad, que es el principal inconveniente del tratamiento con estrógenos:

- Vía parenteral de administración, con lo que se evita el metabolismo hepático de primer paso.
- Fármacos protectores cardiovasculares.

El *Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5* fue un ensayo prospectivo y aleatorizado de más de 900 varones con CaP metastásico en el que se comparó un estrógeno parenteral (fosfato de poliestradiol) con BAC (orquiectomía o agonista de la LHRH + flutamida). No se observaron diferencias significativas en cuanto a supervivencia específica de la enfermedad ni SG entre los grupos de tratamiento, mientras que el grupo tratado con estrógenos no presentó aumentos significativos de la mortalidad de origen cardiovascular. Sin embargo, el grupo tratado con estrógenos presentó una in-

cidencia significativamente mayor de acontecimientos cardiovasculares adversos no mortales, sobre todo, de episodios isquémicos y de descompensación cardíaca (13, véase una actualización en 14).

Además, se observaron complicaciones tromboembólicas en tres ensayos en fase II recientes (aunque pequeños) de pacientes con CaP o CaPHR avanzado. En estos ensayos se evaluó la combinación de DES, 1 o 3 mg/día, con una dosis baja de warfarina sódica, 1 mg/día, o una dosis baja de ácido acetilsalicílico, 75-100 mg/día, para la prevención de la toxicidad cardiovascular (15-17).

12.3.4 Conclusiones

DES es una de las formas clásicas de tratamiento hormonal. Su eficacia quedó demostrada hace muchos años y en un metaanálisis se ha vuelto a confirmar recientemente que es similar a la de la orquiectomía bilateral (18) (grado de comprobación científica: 1a). Sin embargo, sigue existiendo preocupación acerca de los importantes efectos secundarios cardiovasculares de DES, incluso a dosis menores. Se requieren más datos antes de que pueda readmitirse el uso de estrógenos en la práctica clínica como opción terapéutica de primera línea habitual.

12.4 Agonistas de la LHRH

Los agonistas de la LHRH de acción retardada (buserelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina) se han utilizado en el CaP avanzado durante más de 15 años y, en la actualidad, son las principales formas de TPA (3,19). Son análogos sintéticos de la LHRH que generalmente se administran en forma de inyecciones de liberación retardada en un régimen cada 1, 2, 3 o 6 meses, lo que estimula inicialmente los receptores hipofisarios de LHRH e induce un aumento pasajero de la liberación de LH y FSH. Este hecho eleva la producción de testosterona (conocido como 'oleada de testosterona' o fenómeno de estimulación ('*flare-up*')), que comienza unos 2-3 días después de la primera inyección y persiste aproximadamente durante la primera semana de tratamiento (20).

12.4.1 Consecución de la concentración de castración

La exposición crónica a agonistas de la LHRH provoca, con el tiempo, una regulación a la baja de los receptores de LHRH. Este hecho suprime la secreción hipofisaria de LH y FSH y la producción de testosterona de modo que la concentración de testosterona disminuye a cifras de castración en el plazo de 2-4 semanas (21,22). Sin embargo, alrededor del 10 % de los pacientes tratados con agonistas de la LHRH no alcanza la concentración de castración (23). Esta proporción aumenta al 15 % cuando se sitúa el umbral de castración en 20 ng/dl.

Un metaanálisis reciente en el que se evaluó el TPA exclusivo para el CaP avanzado reveló que los agonistas de la LHRH tienen una eficacia equivalente a la de la orquiectomía y DES (18) (grado de comprobación científica: 1a). Este dato pone en duda el efecto clínico de la modificación de la definición de concentración de testosterona indicativa de castración de 50 a 20 ng/dl. Además, aunque basado exclusivamente en una comparación indirecta, los agonistas de la LHRH parecieron igual de eficaces con independencia de la formulación (18) (grado de comprobación científica: 3).

12.4.2 Fenómeno de estimulación

Hoy día, los agonistas de la LHRH han pasado a ser el producto referencia en el tratamiento hormonal porque evitan las molestias físicas y psicológicas asociadas a la orquiectomía y carecen de la cardiotoxicidad potencial asociada a DES. Sin embargo, las principales preocupaciones relacionadas con la administración de agonistas de la LHRH son los efectos potencialmente perjudiciales asociados al fenómeno de estimulación en la enfermedad avanzada, a saber, incremento del dolor óseo, obstrucción aguda de la salida de la vejiga, insuficiencia renal obstructiva, compresión de la médula espinal y episodios cardiovasculares mortales por un estado de hipercoagulabilidad.

En una revisión reciente (24) se llegó a la conclusión de que la estimulación clínica debe diferenciarse de la estimulación bioquímica más frecuente (es decir, aumento de las concentraciones de PSA) e incluso de signos radiológicos asintomáticos de progresión. En dicha revisión se identificó también

que los pacientes con riesgo de estimulación clínica son, predominantemente, pacientes con enfermedad ósea sintomática de alto volumen, lo que representa tan sólo el 4 %-10 % de los casos M1.

Tratamiento antiandrogénico

El tratamiento concomitante con un antiandrógeno disminuye la incidencia de recidiva clínica, pero no elimina totalmente la posibilidad de que se produzca. Los antiandrógenos han de iniciarse el mismo día que la inyección de LHRH de liberación retardada y mantenerse durante un período de 2 semanas.

Sin embargo, en los pacientes con compresión medular inminente deben utilizarse otras estrategias para suprimir inmediatamente las concentraciones de testosterona, como orquiectomía bilateral o antagonistas de la LHRH. Excepto en este grupo de pacientes, se desconoce el efecto clínico de la observación de estimulación.

Miniestimulación con el uso a largo plazo de agonistas de la LHRH

También se han observado algunas miniestimulaciones con el uso a largo plazo de agonistas de la LHRH; se desconocen sus consecuencias clínicas.

12.5 Antagonistas de la LHRH

A diferencia de los agonistas de la LHRH, los antagonistas de la LHRH se unen de manera inmediata y competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis. El efecto consiste en un descenso rápido de las concentraciones de LH, FSH y testosterona sin estimulación alguna. Este mecanismo de acción aparentemente más deseable ha hecho que los antagonistas de la LHRH resulten muy atractivos. Sin embargo, ciertas dificultades prácticas han limitado la realización de estudios clínicos. Muchos antagonistas de la LHRH se han asociado a efectos secundarios graves y potencialmente mortales mediados por la histamina y, hasta hace poco, no existía ninguna formulación de liberación retardada.

12.5.1 Abarelix

En dos ensayos en fase III, multicéntricos y aleatorizados publicados recientemente se comparó abarelix, un antagonista de la LHRH, con acetato de leuprorelina, un agonista de la LHRH (25), y con BAC (26) en pacientes con CaP metastásico o recidivante. Ambos ensayos no revelaron diferencias en cuanto a consecución y mantenimiento de las concentraciones de castración de testosterona y reducción del PSA sérico. No se observó el fenómeno de 'estimulación' bioquímica en el grupo de abarelix y la incidencia global de acontecimientos adversos graves (incluidas reacciones alérgicas) fue similar en todos los grupos de tratamiento. Aún no se dispone de datos relativos a los criterios de valoración de la supervivencia y la seguridad a largo plazo.

La *Food and Drug Administration* estadounidense ha autorizado recientemente el uso clínico de abarelix, pero sólo en el CaP metastásico y sintomático para el que no se disponga de ninguna otra opción terapéutica (27).

12.5.2 Degarelix

Degarelix es otro antagonista de la LHRH que ha deparado resultados preliminares prometedores en una formulación subcutánea mensual. Tras ensayos en fase II (28), en un estudio de determinación de dosis, de ausencia de inferioridad y aleatorizado extenso (n = 610) se compararon dos dosis de degarelix con inyecciones mensuales de 7,5 mg de leuprorelina (29). El estudio reveló que la dosis habitual de degarelix debería ser de 240 mg el primer mes, seguida de inyecciones mensuales de 80 mg. Más del 95 % de los pacientes logró una concentración de castración el día 3 con degarelix, lo que se asoció a un descenso más rápido del PSA ya en el día 14. No se observaron reacciones alérgicas. El criterio principal (testosteronemia < 0,5 ng/ml en todas las mediciones mensuales) fue similar en los tres grupos de tratamiento al cabo de 1 año. El principal efecto secundario específico de degarelix fue una inyección dolorosa (moderada o leve), notificada por el 40 % de los pacientes, en su mayor parte tras la primera inyección.

12.5.3 Conclusiones

En general, esta familia nueva de fármacos parece atractiva, aunque sus ventajas sobre los agonistas de la LHRH distan mucho de estar demostradas. Se necesitan más ensayos que confirmen la mayor eficacia observada preliminar en comparación con leuprorelina. El uso de agonistas de la LHRH se ve limitado por su formulación mensual, en comparación con las formulaciones de liberación retardada durante 3 y 6 meses de leuprorelina. La supresión de la estimulación inicial con la monoterapia sólo tiene importancia clínica en algunos pacientes con metástasis sintomáticas. Ha de confirmarse la eficacia a largo plazo, ya que la mayoría de los ensayos disponibles se encuentran limitados a un período de seguimiento de un año.

12.6 Antiandrógenos

Los antiandrógenos compiten con la testosterona y la DHT a nivel del receptor presente en el núcleo de la célula prostática, lo que favorece la apoptosis e inhibe el crecimiento del CaP (30).

Estos compuestos orales se clasifican según su estructura química en esteroideos, por ejemplo, acetato de ciproterona (ACP), acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona, y no esteroideos o puros, por ejemplo, nilutamida, flutamida y bicalutamida. Ambos tipos compiten con los andrógenos a nivel del receptor. Ésta es la única acción de los antiandrógenos no esteroideos. Sin embargo, además, los antiandrógenos esteroideos tienen propiedades progestágenas debido a una inhibición central de la hipófisis. Por consiguiente, los antiandrógenos no esteroideos no disminuyen las concentraciones de testosterona, que se mantienen normales o, por el contrario, se elevan ligeramente.

12.6.1 Antiandrógenos esteroideos

Estos compuestos son derivados sintéticos de la hidroxiprogesterona. Además de producir un bloqueo periférico de los receptores de andrógenos, tienen propiedades progestágenas e inhiben la liberación de gonadotropinas (LH y FSH) y suprimen la actividad suprarrenal. En dosis altas, el acetato de megestrol es citotóxico. Dado que los antiandrógenos esteroideos disminuyen las concentraciones de testosterona, los principales efectos secundarios farmacológicos consisten en pérdida de libido y disfunción eréctil, mientras que la ginecomastia es muy rara. Los efectos secundarios no farmacológicos son toxicidad cardiovascular (4 %-40 % con ACP) y hepatotoxicidad.

12.6.1.1 Acetato de ciproterona (ACP)

El ACP fue el primer antiandrógeno autorizado y es el más utilizado. Sin embargo, es el menos estudiado, de modo que la mayoría de las preguntas sobre su uso siguen sin respuesta, por ejemplo, dosis óptima, o no están claras, por ejemplo, comparación con formas habituales de castración, quirúrgica o con un agonista.

Comparación del ACP con la castración médica

Tan sólo existe un ensayo aleatorizado (31) en el que se haya comparado el ACP con el tratamiento hormonal convencional, es decir, la castración médica. Los pacientes del grupo A (sin contraindicaciones de DES) fueron asignados aleatoriamente a recibir ACP, goserelina o DES, mientras que los del grupo B (con contraindicaciones de DES) lo fueron a recibir ACP o goserelina. En el grupo A, el tratamiento con ACP se asoció a una mediana de supervivencia global (SG) significativamente menor que con goserelina en monoterapia; el ajuste respecto a las características basales no explicó esta diferencia.

Se han realizado otros dos estudios con ACP en monoterapia. Sin embargo, en uno no se comunicaron datos relativos a supervivencia (32) y en el otro se utilizó una combinación terapéutica no habitual de DES y acetato de medroxiprogesterona (33). Por ello resulta difícil extraer conclusiones definitivas a partir de estos datos sobre la eficacia relativa del ACP y la castración.

Pauta posológica de ACP

Como no se han realizado estudios de determinación de dosis de ACP en monoterapia, aún se desconoce la dosis más eficaz. Aunque el ACP tiene una semivida relativamente prolongada (31-41 horas), suele administrarse en dos o tres dosis fraccionadas de 100 mg cada una (34).

Estudio comparativo de ACP con flutamida

El único estudio comparativo de antiandrógenos en monoterapia ha sido publicado recientemente por la Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC). El análisis final del protocolo 30892 (un ensayo aleatorizado de 310 pacientes en el que se comparó ACP con flutamida en el CaP metastásico) no reveló diferencias en cuanto a supervivencia específica del cáncer y SG tras una mediana de seguimiento de 8,6 años, aunque el estudio no contaba con potencia estadística suficiente (35) (grado de comprobación científica: 1b).

12.6.1.2 Acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona

Hay información muy limitada acerca de estos dos compuestos. Los estudios iniciales con acetato de megestrol constataron una respuesta sintomática y clínica parcialmente beneficiosa, tanto en el CaP metastásico previamente no tratado (36-38) como, en menor medida, en el CaPHR (39). En un ensayo reciente no se observó que existiera una correlación dosis-respuesta aparente (40). La eficacia global escasa ha impedido que se recomiende el uso de acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona como tratamiento hormonal de primera o segunda línea.

El único estudio prospectivo aleatorizado en el que se evaluó el acetato de medroxiprogesterona como tratamiento primario en el CaP avanzado (M0-1) es el estudio EORTC 30761 (41), en el que 236 pacientes recibieron ACP, DES o acetato de medroxiprogesterona. Aunque no se observaron diferencias en cuanto a supervivencia específica del cáncer y SG entre ACP y DES, el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona deparó una evolución menos favorable, con una supervivencia más corta y un menor tiempo hasta la progresión que ACP o DES.

12.6.2 Antiandrógenos no esteroideos

El uso de antiandrógenos no esteroideos en monoterapia se ha promovido a tenor de una mejora de la calidad de vida (CdV) y el cumplimiento terapéutico en comparación con la castración. No inhiben la secreción de testosterona y se afirma que conservan la libido, el rendimiento físico general y la densidad mineral ósea (42).

Aunque no se han comparado directamente en un contexto de monoterapia, la intensidad de los efectos secundarios farmacológicos, a saber, ginecomastia, dolor mamario y sofocos, parece similar con los tres antiandrógenos no esteroideos disponibles. Sin embargo, hay diferencias en los efectos secundarios no farmacológicos, de modo que bicalutamida muestra un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable que nilutamida y flutamida (43). Los tres fármacos comparten una hepatotoxicidad común, por lo que han de vigilarse las enzimas hepáticas con regularidad.

12.6.2.1 Nilutamida

No hay ensayos comparativos de nilutamida en monoterapia con la castración o con otros antiandrógenos (44). Tan sólo se ha realizado un estudio no comparativo, en el que participaron 26 pacientes con CaP M1 que recibieron nilutamida, 100 mg tres veces al día. Únicamente el 38,5 % de los pacientes presentó una respuesta objetiva. La mediana de supervivencia sin progresión (SSP) fue de 9 meses y la mediana de SG, de 23 meses (45).

En un ensayo aleatorizado y controlado extenso realizado en 457 pacientes con CaP M1 se demostró un efecto beneficioso significativo sobre la supervivencia específica del cáncer y la SG con orquiectomía + nilutamida, 300 mg/día, frente a orquiectomía + placebo (46). Hace poco, nilutamida ha deparado resultados prometedores como tratamiento hormonal de segunda línea en el CaPHR (47,48).

Los efectos secundarios no farmacológicos consisten en trastornos visuales (por ejemplo, retraso de la adaptación a la oscuridad), intolerancia al alcohol, náuseas, hepatotoxicidad y neumonitis intersticial. Este último, aunque excepcional, es potencialmente mortal y específico de nilutamida. Nilutamida no está autorizada en monoterapia.

12.6.2.2 Flutamida

Flutamida fue el primer antiandrógeno no esteroideo disponible para uso clínico. Aunque se ha estudiado en monoterapia durante más de 20 años, no se han realizado estudios de determinación de dosis con un criterio de valoración aceptado actualmente (por ejemplo, respuesta del PSA). Flutamida es un profármaco y la semivida del metabolito activo es de 5-6 horas, por lo que debe administrarse tres veces al día para mantener concentraciones séricas terapéuticas. La dosis diaria recomendada es de 750 mg (34).

Los ensayos en fase II iniciales demostraron la eficacia de flutamida en el tratamiento del CaP avanzado, aun cuando las tasas de respuesta comunicadas no pueden correlacionarse con los criterios de valoración recomendados actualmente. La principal ventaja observada en estos estudios fue la conservación de la función sexual, que se mantuvo en el 80 % de los pacientes sin disfunción eréctil previa al tratamiento (49-52). Esta cifra no se ha confirmado en el ensayo EORTC 30892 mencionado anteriormente (35), en el que tan sólo el 20 % de los varones tratados con flutamida mantuvo la actividad sexual durante un máximo de 7 años.

Aunque se han realizado varios estudios en fase III, los resultados no son fáciles de evaluar por varios inconvenientes, como el uso de combinaciones no habituales, el seguimiento a corto plazo y la falta de potencia estadística. De todos estos estudios, tan sólo se han comunicado datos de supervivencia en el CaP avanzado en dos ensayos aleatorizados en fase III en los que se comparó la monoterapia con flutamida con el tratamiento convencional, es decir, BAC (54) y orquiectomía (53). En ambos estudios no se observaron diferencias significativas en cuanto a SG con flutamida o castración en los pacientes con un PSA < 100 ng/ml (53). Con un PSA más alto, flutamida fue inferior. Sin embargo, ambos ensayos carecieron de potencia estadística. Se esperan con impaciencia los resultados de un estudio sueco en curso en el que se ha aleatorizado a 700 pacientes con CaP M1 a recibir flutamida, 250 mg tres veces al día, o BAC (42). Los efectos secundarios no farmacológicos de flutamida son diarrea y hepatotoxicidad (en ocasiones mortal).

12.6.2.3 Bicalutamida

Estudios de determinación de dosis de bicalutamida

En los primeros estudios con bicalutamida en monoterapia se utilizó la dosis de 50 mg aprobada para uso en el BAC. Aunque bicalutamida 50 mg/día presentó efectos clínicos beneficiosos, una dosis de 50 mg/día deparó una peor SG que la obtenida con la castración (mediana de la diferencia, 97 días) (55). En estudios de determinación de dosis posteriores se constató que bicalutamida, 150 mg una vez al día, logró una respuesta del PSA similar a la de la castración, conservando al mismo tiempo un buen perfil de tolerabilidad (56). Por consiguiente, se eligió la dosis de 150 mg para su evaluación ulterior en monoterapia primaria y adyuvante.

Monoterapia primaria con bicalutamida

El uso de bicalutamida, 150 mg/día, se ha comparado como monoterapia de primera línea con la castración médica o quirúrgica en dos ensayos prospectivos y aleatorizados extensos de diseño idéntico, con un total de 1.435 pacientes con CaP M0 o M1 localmente avanzado (57). Un análisis conjunto puso de manifiesto que:

- En los pacientes M1 se observó una mejora de la SG con la castración, aunque la diferencia en cuanto a mediana de supervivencia entre los grupos fue de tan sólo 6 semanas (57); un análisis *post hoc* ulterior demostró un efecto beneficioso sobre la supervivencia únicamente en los pacientes con cifras más altas de PSA (> 400 ng/ml) al entrar en el estudio (58).

- En los pacientes M0 (n = 480) no se observaron diferencias significativas en cuanto a SG (59) según la prueba de Kaplan-Meier, con una mediana de supervivencia de 63,5 meses en el grupo de bicalutamida en comparación con 69,9 meses en el de castración.

En dos ensayos aleatorizados más pequeños se comparó bicalutamida en dosis altas con el BAC. En el primero de ellos (251 pacientes con estadio M1 predominante) no se apreciaron diferencias evidentes en cuanto a SG (60). En el segundo (220 pacientes con estadio M0 y M1) no hubo diferencias en cuanto a SG en los tumores bien o moderadamente bien diferenciados (61) (grado de comprobación científica: 1b). Sin embargo, ambos estudios no contaron con potencia estadística suficiente y el primero aún no se ha publicado íntegramente.

Tratamiento adyuvante con bicalutamida

En el contexto adyuvante, el estudio EPCP (*Early Prostate Cancer Programme*) que se encuentra en curso consta de tres ensayos clínicos diferentes (conocidos como estudios 23, 24 y 25) de diseño similar. En este programa se incluyó a 8.113 pacientes de todo el mundo y se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de bicalutamida en dosis altas (150 mg/día) en comparación con placebo, administrado además del tratamiento primario habitual (es decir, prostatectomía radical, radioterapia y actitud expectante) en el CaP localizado (T1-2, N0-X) o localmente avanzado (T3-4, cualquier N o cualquier T N+). El primer análisis combinado del programa reveló que, tras una mediana de seguimiento de 3 años, bicalutamida adyuvante redujo el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad en un 42 % en comparación con el tratamiento habitual aislado (62).

Tras una mediana de seguimiento de 5,4 años, los efectos positivos de bicalutamida fueron evidentes en los pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadio M0). Bicalutamida mejoró significativamente la SSP, con independencia del tratamiento habitual. Sin embargo, la supervivencia pareció reducirse en los pacientes con enfermedad localizada tratados con bicalutamida en comparación con los que recibieron placebo (63). Tras una mediana de seguimiento de 7,4 años, no pareció existir un efecto beneficioso sobre la SSP de la adición de bicalutamida al tratamiento habitual en el CaP localizado, observándose una tendencia a una disminución de la supervivencia en los pacientes que fueron objeto de actitud expectante (AE) (razón de riesgos instantáneos [RRI], 1,16; IC del 95 %: 0,99-1,37; p = 0,07).

Se observaron los mismos resultados globales en el análisis más reciente del grupo tratado con bicalutamida del estudio EPCP 24 (64). Bicalutamida mejoró significativamente la SG en los pacientes tratados con radioterapia (RRI, 0,65; IC del 95 %: 0,44-0,95; p = 0,03), debido principalmente a un menor riesgo de muertes relacionadas con el CaP. Bicalutamida se asoció a una tendencia a una mejora de la SG en los pacientes con enfermedad localmente avanzada que fueron objeto de AE (RRI, 0,81; IC del 95 %: 0,66-1,01; p = 0,06). No se apreciaron diferencias evidentes en cuanto a supervivencia en el subgrupo que se sometió a una prostatectomía radical (63).

Aunque el estudio EPCP es una combinación de tres ensayos y figura entre los más extensos que se han realizado en pacientes con CaP, resulta difícil extraer conclusiones claras debido a problemas con los protocolos (65), entre ellos:

- Los tres estudios agrupados a efectos de análisis eran diferentes en lo que respecta a los pacientes; el 80 % se sometió a una prostatectomía en el ensayo 23 frente al 13 % en el ensayo 25. Además, la duración del tratamiento fue de 2 años en el estudio 23, pero se prolongó hasta la progresión en los ensayos 24 y 25.
- El supuesto efecto beneficioso sobre la SG con la radioterapia está determinado principalmente por una mejoría respiratoria o cardiovascular y no por un efecto beneficioso sobre la supervivencia específica del cáncer, lo que es diferente de otros ensayos con agonistas de la LHRH (66).
- Además, los ensayos EPCP carecen de potencia suficiente en los pacientes con enfermedad localmente avanzada, en comparación con otros ensayos orientados como los de Bolla (67) o Pilepich (68).

- El análisis directo de los protocolos deparó resultados muy diferentes, como los del ensayo EPCP 23 (80 % con prostatectomía, 19 % con radioterapia) (69). Tras una mediana de 7,7 años de seguimiento no se observaron efectos beneficiosos sobre la SG (RRI, 1,00; IC del 95 %: 0,84-1,19; p = 0,991). Asimismo, no se apreciaron diferencias en cuanto a SG. Incluso después de efectuar una estratificación en función del estadio de la enfermedad, no hubo efectos beneficiosos evidentes sobre la SSP.
- Los efectos beneficiosos sobre la SG deben sopesarse frente al uso muy prolongado (en su mayor parte, permanente) de bicalutamida en combinación con radioterapia en comparación con el uso más limitado de agonistas (de 6 meses a 3 años en la mayoría de los estudios).
- Aunque se han propuesto efectos beneficiosos sobre la CdV, no pueden demostrarse en realidad porque en ninguno de los ensayos EPCP se empleó un cuestionario de CdV validado y sistemático. Los únicos datos relativos a CdV se obtuvieron a partir de un cuestionario específico y una población limitada. El beneficio observado sólo fue significativo en relación con la capacidad física y el interés sexual (no la función). En todos los demás elementos de la CdV (bienestar emocional, vitalidad, función social, dolor, limitación de la actividad y discapacidad en la cama) no se observaron diferencias en comparación con la castración (70). Los problemas mamarios relacionados con bicalutamida también son importantes, dado que pueden conllevar la interrupción del tratamiento en el 16,4 % de los casos (71).

La falta de datos supone que muchas cuestiones sigan siendo discutibles en relación con bicalutamida, como el tratamiento práctico después de la progresión con bicalutamida.

Además, la tendencia clara (aunque no estadísticamente significativa) que indica una menor SG en la enfermedad localizada tratada con AE es un argumento evidente en contra del uso de bicalutamida en estos casos (63). Los mecanismos implicados siguen sin estar claros.

Conclusiones sobre el uso de bicalutamida en el tratamiento primario y coadyuvante

- Bicalutamida en dosis altas se ha convertido en una alternativa a la castración para los pacientes con enfermedad localmente avanzada (M0) cuando la SSP es el objetivo, así como en casos muy seleccionados y bien informados de CaP M1 con un PSA bajo (72).
- El uso de bicalutamida debe evitarse en los pacientes con CaP localizado.
- El efecto beneficioso esperado de bicalutamida sobre la CdV en comparación con la castración dista mucho de haberse demostrado.
- El efecto beneficioso sobre la supervivencia observado con el uso adyuvante después de radioterapia en el CaP localmente avanzado debe interpretarse con precaución, ya que los estudios EPCP no cuentan con la potencia estadística de los ensayos realizados con agonistas de la LHRH. La ausencia de comparaciones directas entre bicalutamida y agonistas de la LHRH en combinación con radioterapia entraña una limitación importante de cualquier guía clínica, las cuales deberían fundamentarse en ensayos indudables, que corresponden principalmente a los realizados con análogos.

Efectos secundarios de bicalutamida

Los efectos secundarios no farmacológicos consisten básicamente en ginecomastia (70 %) y dolor mamario (68 %), que pueden evitarse con antiestrógenos (73-75), radioterapia profiláctica (76) o tratamiento con mastectomía quirúrgica o radioterapia (77). Sin embargo, está claro que bicalutamida ofrece protección ósea en comparación con los análogos de la LHRH y, probablemente, los antagonistas de la LHRH (78,79).

12.7 Tratamientos combinados

12.7.1 Bloqueo androgénico completo (BAC)

Aunque la castración reduce la concentración sérica de testosterona hasta en un 95 %, se mantiene un estímulo androgénico intraprostático mediante la conversión de andrógenos circulantes de origen suprarrenal en DHT en las células prostáticas. Sin embargo, la acción de estos andrógenos suprarrenales puede bloquearse mediante la adición de un antiandrógeno a la castración quirúrgica o farmacológica, un concepto conocido como bloqueo androgénico completo (o máximo o total) (BAC).

Los numerosos estudios en los que se ha comparado el BAC con monoterapia han deparado resultados contradictorios (80). Según las revisiones sistemáticas y los metaanálisis más recientes, al cabo de un seguimiento de 5 años, el BAC parece aportar una pequeña ventaja en cuanto a supervivencia (< 5 %) en comparación con la monoterapia (81-85, grado de comprobación científica: 1a). Sin embargo, algunos de los ensayos más extensos incluidos presentaban imperfecciones metodológicas (86). Sigue discutiéndose si esta ventaja pequeña, en su caso, resulta útil en la práctica clínica cotidiana, ya que el efecto beneficioso sobre la supervivencia parece limitado a los pacientes tratados con antiandrógenos no esteroideos (87) y sólo aparece tras 5 años de seguimiento.

Los efectos secundarios digestivos, oftalmológicos y hematológicos son peores con el BAC. Aunque los análogos de la LHRH y los antiandrógenos no esteroideos deparan la supervivencia ajustada por la calidad estimada más alta, existe un coste incremental de más de un millón de dólares por año de vida ajustado por la calidad con el BAC respecto a la orquiectomía aislada.

12.7.2 Bloqueo androgénico mínimo (o periférico)

El bloqueo androgénico mínimo se produce combinando finasterida con un antiandrógeno no esteroideo. Finasterida reduce la concentración intraprostática de DHT mediante la inhibición de la 5- α -reductasa, mientras que los antiandrógenos compiten con la unión de la DHT residual a su receptor. Esto permite mantener las concentraciones de testosterona dentro de los límites normales para garantizar una función sexual aceptable y una CdV razonable.

En varios ensayos en fase II (88-92) se ha evaluado la asociación de finasterida con flutamida, ya sea de forma conjunta o secuencial, mediante la tasa de respuesta del PSA en pacientes con CaP avanzado o recidivante desde el punto de vista bioquímico. A pesar de la muestra pequeña y el seguimiento breve, casi todos los pacientes presentaron una disminución sustancial del PSA (hasta del 96 % en comparación con el valor basal en el momento de inclusión). En el seguimiento a largo plazo de un estudio se comunicaron criterios de valoración más sólidos, como la supervivencia sin castración (mediana: 37 meses), supervivencia sin CaP independiente de los andrógenos (mediana: 48,6 meses) y SG (65 % a los 5 años). Estos resultados indican que el tratamiento combinado pudo inducir un período total de enfermedad hormonosensible que fue superior a 4 años (93). En todos estos ensayos, la función sexual se mantuvo en el 55 %-86 % de los varones estudiados.

Los datos preliminares indican que el bloqueo androgénico mínimo es una opción más atractiva en el tratamiento de los pacientes en los que la CdV constituye la preocupación principal. Sin embargo, a la espera de los resultados del seguimiento y de ensayos controlados más extensos, este tratamiento ha de considerarse en fase de investigación.

12.7.3 TPA intermitente o continuo

Por razones que aún no están claras, el BAC a largo plazo, que estimula la apoptosis de las células prostáticas, no logra eliminar toda la población de células malignas. Por tanto, tras un período variable (promedio de 24 meses), el tumor recidiva inevitablemente, lo que se caracteriza por un estado de crecimiento independiente de los andrógenos. Datos experimentales indican que la progresión independiente de los andrógenos puede empezar poco después de la administración del tratamiento hormonal, coincidiendo con el cese de la diferenciación inducida por andrógenos de las células progenitoras (94). Por eso se ha propuesto que la interrupción de la privación androgénica antes de la progresión de las células independientes de los andrógenos supondría que cualquier crecimiento

tumoral posterior se mantendría exclusivamente por la proliferación de células progenitoras dependientes de los andrógenos. Así pues, las células progenitoras deberían ser sensibles una vez más a la privación androgénica. Por tanto, la privación androgénica intermitente (PAI) retrasaría la aparición del clon independiente de los andrógenos.

Otros posibles beneficios de la PAI son la conservación de la CdV en los períodos sin tratamiento y una reducción del coste del tratamiento.

Resultados de los estudios en fase II

Hace poco se ha publicado una revisión sistemática detallada (95), sin publicación de nuevos ensayos desde ella. Según esta revisión, en varios ensayos en fase II se ha demostrado la viabilidad de la PAI en la enfermedad metastásica o con recidiva bioquímica (95). Las tasas de respuesta del PSA y la mejoría de los síntomas fueron similares a las observadas con el BAC. Sin embargo, en estos estudios se incluyeron pacientes muy heterogéneos y se emplearon diferentes umbrales de PSA para tomar las decisiones relativas a la castración, algo que debe tenerse en cuenta al valorar sus resultados principales:

- La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con un agonista de la LHRH, con o sin un antiandrógeno.
- La duración de los ciclos fue muy estable en lo que respecta a los períodos sin tratamiento.
- La recuperación de la testosterona, cuando se analizó, fue frecuente durante el primer ciclo, pero tendió a disminuir en los ciclos subsiguientes.
- La aparición precoz de un estado resistente precoz fue muy poco frecuente.
- La tolerabilidad global fue aceptable y en ocasiones se observaron efectos beneficiosos sobre la CdV, especialmente en relación con la función sexual.

Estos datos indican un posible beneficio de la PAI. Sin embargo, se necesitan ensayos aleatorizados que aclaren el posible efecto beneficioso sobre la supervivencia sugerido por los modelos animales.

Ensayos aleatorizados y controlados

En general, hay ocho ensayos aleatorizados en curso, con resultados publicados de unos pocos. En la mayoría de los estudios se incluyó una población mixta, es decir, enfermedad localmente avanzada y metastásica. Tan sólo en tres ensayos se incluyeron únicamente pacientes con metástasis y en dos, únicamente pacientes con recidiva. En cada uno de los dos ensayos más extensos participaron más de 1.300 pacientes, uno de ellos centrado únicamente en los pacientes con metástasis (SWOG 9346) y el otro en pacientes con recidiva tras la radioterapia (SWOG JPR7).

A continuación se presenta un resumen breve de los resultados publicados más importantes de estos ensayos:

- En el ensayo SWOG (*South West Oncology Group*) 9346 se aleatorizó a 1.134 varones con CaP en estadio D2 a recibir TPA intermitente o continuo después de un tratamiento de inducción de 7 meses con una reducción del PSA < 4 ng/ml. Un análisis muy preliminar no ha identificado diferencias significativas en cuanto a supervivencia entre los grupos de tratamiento (96). Se identificó una reducción del PSA a < 0,2, < 4 y > 4 ng/ml como factor pronóstico importante en cuanto a supervivencia, que alcanzó 13, 44 y 75 meses, respectivamente.
- En otro ensayo se consideró un PAI en 75 pacientes tras un TPA durante 9 meses, siempre que hubieran alcanzado unas concentraciones séricas de PSA < 4 ng/ml o al menos una reducción del 90 % de la cifra previa al tratamiento (97). El TPA durante 9 meses sólo se repitió cuando los valores de PSA aumentaron > 20 ng/ml. El 86 % de los varones siguieron vivos después de una mediana de 134 meses, con una mediana de supervivencia de 95 meses desde el ciclo de TPA inicial. A los 5 años, se calcularon unas tasas de supervivencia del 100 % y 70 % en aquellos con enfermedad localmente avanzada y metástasis, respectivamente.

- En una población de pacientes parecida y aplicando un protocolo muy similar, no se observaron diferencias en cuanto a SG ni SSP entre la PAI y el BAC en 173 pacientes aleatorizados (98), con un seguimiento medio de 47 meses. No se observaron efectos beneficiosos sobre la CdV en ningún grupo de tratamiento.
- La misma ausencia de diferencias en cuanto a SG se observó al emplear ACP en otro estudio aleatorizado de 366 pacientes (99), tras un seguimiento medio de 66 meses.
- El único ensayo con resultados disponibles sobre la recidiva después de un tratamiento local cuenta con una potencia estadística claramente insuficiente y un seguimiento breve. De nuevo, no se observaron diferencias en cuanto a SSP (100).

Poblaciones mixtas

Se han observado los mismos resultados globales en ensayos realizados con poblaciones mixtas. Se ha publicado un ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado (n = 68) con un seguimiento medio de 31 meses (101). En el grupo de PAI, la mediana de duración del ciclo fue de 9,5 meses y la mediana del porcentaje de tiempo sin tratamiento, del 59,5 %. La mediana de la tasa de progresión a los 3 años fue significativamente menor en el grupo de PAI (7 %) que en el grupo de BAC (38,9 %), lo que indica que la PAI mantiene el estado dependiente de los andrógenos del CaP avanzado al menos tanto como el BAC.

En un estudio prospectivo, en el que participaron 478 pacientes con enfermedad M1 (40 %) o N+ (N1-3) (102), se aleatorizó a 335 pacientes a recibir PAI tras 6 meses de BAC cuando el PSA disminuyó a < 4 ng/ml o se observó una disminución > 90 %. El PSA inicial medio fue de 158 ng/ml en el grupo de PAI y de 139 ng/ml en el grupo tratado con BAC, respectivamente. En el grupo de PAI, el tratamiento se inició cuando el PSA aumentó > 10 ng/ml y se interrumpió cuando disminuyó < 4 ng/ml. Sin embargo, después de una mediana de seguimiento de 50,5 meses, no se observaron diferencias significativas en cuanto a mediana de SSP (16,6 meses en el grupo de PAI frente a 11,5 meses en el grupo de BAC, p = 0,17) en la población total del estudio ni en las poblaciones de los subgrupos N+ o M1. En el grupo de PAI, el 88 % de los pacientes se mantuvo sin tratamiento durante más del 50 % del tiempo y se normalizó la testosterona al cabo de una media de 70 días tras suspender el tratamiento.

Resultados del ensayo SEUG

Hasta la fecha, el ensayo más extenso (n = 766) con resultados publicados lo ha llevado a cabo el *South European Uro-Oncological Group* (SEUG) (103). Después de un régimen de inducción de 3 meses (ACP durante 2 semanas seguido de LHRH mensual + ACP) se aleatorizó a los pacientes con un PSA < 4 ng/ml, o una disminución > 80 %, a recibir PAI o BAC. En el grupo de PAI, el tratamiento se reanudó con arreglo al nadir del PSA (< 4 ng/ml o más) y los síntomas, hasta un PSA > 10 o 20 ng/ml, o si se produjo una elevación del PSA ≥ 20 % por encima del nadir. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la progresión. Tras una mediana de seguimiento de 51 meses, no hubo diferencias en cuanto a tiempo hasta la progresión (RRI, 0,81; p = 0,11) ni SG (RRI, 0,99). El estado metastásico y el PSA en el momento de la aleatorización se asociaron a tasas de mortalidad específicas.

No se observó un efecto beneficioso global sobre la CdV, salvo efectos secundarios más frecuentes en el grupo tratado con BAC. Sin embargo, se constató un efecto beneficioso claro en cuanto a mejora de la función sexual en el grupo de PAI frente al grupo de BAC (28 % sexualmente activos frente al 10 % a los 15 meses de la aleatorización, respectivamente).

Régimen alternativo de PAI

Recientemente, en un ensayo aleatorizado publicado (n = 129) se propuso un régimen alternativo de PAI consistente en períodos de 6 meses fijos de tratamiento (BAC) y vigilancia (104). No se utilizó la respuesta del PSA para orientar el tratamiento en la población heterogénea del estudio. Tras un seguimiento medio de 44,8 meses, no se observaron diferencias en cuanto a SG, supervivencia específica del cáncer ni SSP. La CdV tampoco presentó diferencias entre los dos grupos, excepto que se precisaron analgésicos con más frecuencia en el grupo de PAI, y la capacidad de lograr y mantener una erección fue mejor en el grupo de PAI.

Otros efectos beneficiosos de la PAI

No se ha demostrado que la PAI se asocie a un estado hormonosensible prolongado o un aumento de la SG. Esta modalidad es bien aceptada por los pacientes, urólogos y oncólogos. Aunque los efectos beneficiosos sobre la CdV son menores de lo esperado o están ausentes salvo en un estudio (99), la PAI se tolera mejor y, en ocasiones, beneficia a la función sexual (102,103). Otros posibles efectos beneficiosos a largo plazo, que no se han demostrado claramente, comprenden protección ósea (105), alteraciones cognitivas y del estado de ánimo (106) y un efecto protector frente al síndrome metabólico. La recuperación de la testosterona se observa en la mayoría de los estudios (95), lo que conlleva una castración intermitente (no sólo una administración intermitente del tratamiento).

Umbral óptimo para interrumpir o reanudar el TPA

Los umbrales óptimos en los que debe interrumpirse o reanudarse el TPA son empíricos (95). Aún no se han definido por completo los mejores candidatos a PAI (95,107,108), aunque es probable que sean pacientes con enfermedad localmente avanzada o recidivante, siempre que se obtenga una respuesta perfecta (véase más adelante). No obstante, algunos puntos están claros (95,109):

- El PAI se basa en una castración intermitente. Por tanto, en la PAI tan sólo ha de contemplarse el uso de medicamentos que producen castración.
- No está claro si un agonista de la LHRH puede usarse solo, ya que las experiencias publicadas se basan en el BAC. Un antagonista de la LHRH podría ser una alternativa válida, siempre que se obtengan resultados claros en ensayos aleatorizados.
- El ciclo inicial (inducción) ha de durar entre 6 y 9 meses; de no ser así, la recuperación de la testosterona es improbable.
- El tratamiento se interrumpe sólo cuando los pacientes cumplan todos los criterios siguientes:
 - Paciente bien informado y cumplidor.
 - Ausencia de progresión clínica, es decir, una respuesta del PSA clara, definida empíricamente como un PSA < 4 ng/ml en la enfermedad metastásica o de 0,5 ng/ml en la enfermedad recidivante.
- Debe aplicarse un seguimiento estricto una vez interrumpido el tratamiento, con exploración clínica cada 3-6 meses (cuanto más avanzada es la enfermedad, más estrecho es el seguimiento). Al mismo tiempo, debe medirse el PSA, lo que ha de hacerse en el mismo laboratorio para asegurar la normalización del análisis.
- El tratamiento se reanuda cuando el paciente presenta progresión clínica o alcanza un valor de PSA por encima de un valor umbral fijado empíricamente y predeterminado (habitualmente 4 ng/ml en situaciones no metastásicas o 10-15 ng/ml en pacientes con metástasis) (107).
- Se utiliza el mismo tratamiento durante al menos 3-6 meses.
- Los ciclos de tratamiento subsiguientes se basan en las mismas normas hasta la aparición del primer signo de hormonorresistencia.

En conclusión, la PAI se ofrece ampliamente en la actualidad a pacientes con CaP en diversas circunstancias clínicas y su estado ya no debe considerarse en investigación (grado de comprobación científica: 2).

Mayor duración de los períodos sin tratamiento en la PAI

Recientemente, se han hecho intentos de aumentar la duración del período sin tratamiento en la PAI. Aunque se han propuesto manipulaciones hormonales con finasterida (110), este fármaco nunca se ha evaluado en ensayos aleatorizados y su uso en el CaP se ha puesto en duda recientemente (111). Por el contrario, se han evaluado compuestos no hormonales, como un inhibidor de la COX-2 o fármacos antiangiogénicos.

El primer ensayo preliminar (112) contó con 44 pacientes con recidiva tras la cirugía, a los que se aleatorizó a recibir bicalutamida intermitente en monoterapia o etoricoxib en los períodos de descanso. Tras una mediana de seguimiento de 62 semanas, etoricoxib deparó un beneficio claro en cuanto a prolongación del período sin tratamiento. En el segundo estudio, más maduro (113), se aleatorizó a 159 pacientes, con recidiva tras el tratamiento local, a dos grupos de tratamiento: antagonista de la LHRH durante 6 meses, seguido de placebo, o talidomida, 200 mg al día. Cuando se produjo progresión del PSA, se efectuó un cambio de tratamiento, utilizando la misma pauta. Se observó una prolongación clara del tiempo hasta la progresión del PSA con talidomida: hubo una diferencia no significativa durante la primera ronda (15 frente a 9,6 meses), pero una diferencia muy significativa después del cambio de tratamiento (17,1 frente a 6,6 meses, $p = 0,0002$). Este dato no se relacionó con efectos hormonales, basándose en el tiempo transcurrido hasta la normalización de la testosterona tras suspender el antagonista de la LHRH. Esta eficacia preliminar justifica la realización de nuevos estudios más extensos, ya que talidomida, incluso con una tolerabilidad aceptable, precisó una reducción de la dosis en el 47 % de los pacientes.

12.7.4 TPA inmediato o diferido

Sigue habiendo controversia respecto al momento más adecuado para introducir el tratamiento hormonal en los pacientes con CaP avanzado. ¿Ha de administrarse el TPA inmediatamente después del diagnóstico en la enfermedad localmente avanzada y metastásica asintomática o retrasarse hasta que haya signos y síntomas de progresión clínica? (Se ha expuesto parcialmente en el apartado 8.3.)

La controversia acerca de si el tratamiento inmediato con TPA tiene un efecto positivo sobre la supervivencia y la CdV ha surgido por la ausencia de ensayos aleatorizados y controlados debidamente realizados. Muchos de los ensayos presentan defectos metodológicos debido a su tamaño pequeño y falta de potencia estadística, la heterogeneidad del reclutamiento de pacientes con CaP avanzado (es decir, localmente avanzado, estadios ganglionares y metastásicos de la enfermedad) y la variabilidad de los tratamientos hormonales administrados, los calendarios de seguimiento y las modalidades utilizadas.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, tres revisiones sistemáticas de la bibliografía (una de las cuales es un metaanálisis) aportan pruebas acerca del TPA inmediato frente al diferido. Un informe de la *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) indicó una posible ventaja en cuanto a supervivencia del TPA precoz en estudios aislados en los que el tratamiento hormonal fue el tratamiento primario, mientras que el análisis combinado no demostró ningún efecto beneficioso significativo. Además, la privación androgénica demostró ser el tratamiento más rentable cuando se inicia después de que los pacientes hayan manifestado síntomas de metástasis (81,114).

En la revisión de la biblioteca Cochrane se extrajeron cuatro ensayos aleatorizados y controlados de buena calidad, a saber, VACURG I y II (10,11), MRC (115) y ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 7887 (116), todos ellos realizados en la era previa al PSA. En estos estudios se incluyeron pacientes con CaP avanzado, que recibieron TPA precoz o diferido, ya fuera como tratamiento primario o adyuvante de una prostatectomía radical (pero no de radioterapia). Según el análisis, la supresión androgénica precoz redujo significativamente la progresión de la enfermedad y las tasas de complicaciones debidas a la propia progresión. Sin embargo, no mejoró la supervivencia específica del cáncer y proporcionó un efecto beneficioso relativamente pequeño sobre la SG, con una reducción del riesgo absoluto del 5,5 % a los 10 años (117).

Desde 2002 se han puesto en duda los datos científicos de grado 1 que proponen un TPA inmediato en todos los pacientes pN+ después de una prostatectomía por varios motivos. Algunos de ellos se han comentado en otros lugares (véase el apartado 9.7), como el efecto de una metástasis microganglionar en un solo ganglio (118), que está lejos de ser equivalente a una afectación ganglionar masiva de acuerdo con lo descrito en el ensayo de Messing (116). Recientemente, el análisis de 719 pacientes de la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*, parte del *National Cancer Institute* de Estados Unidos) puso en duda el efecto real del TPA inmediato en los pacientes pN+ tras una prostatectomía radical (119).

En la era del PSA, el estudio EORTC 30891 (120) ha deparado los mismos resultados, a saber, un efecto beneficioso pequeño sobre la SG, pero ninguno sobre la SEC. Además, es posible que sólo se beneficien claramente los pacientes jóvenes con un PSA elevado.

Basándose en una revisión sistemática de la bibliografía, en la guía clínica de la ASCO publicada recientemente sobre el tratamiento hormonal inicial del CaP metastásico, recidivante o progresivo sensible a los andrógenos se llegó a la conclusión de que no pueden realizarse recomendaciones sobre el momento de inicio del tratamiento hormonal en el CaP asintomático avanzado hasta que no se disponga de datos procedentes de estudios en los que se empleen pruebas diagnósticas y bioquímicas modernas y calendarios de seguimiento normalizados (72).

A tenor de un metaanálisis publicado, el tratamiento parece ser más rentable cuando se inicia después del comienzo de los síntomas. Según un análisis exploratorio, el tratamiento con antiandrógenos en monoterapia no da lugar a un efecto beneficioso sobre la supervivencia en los varones con CaP localizado tratados con una modalidad no definitiva y su efecto sigue siendo dudoso después de la radioterapia externa. Esto se ha analizado en detalle anteriormente en relación con los ensayos EPCP (véase el apartado 12.6.2.3).

En cuanto a los pacientes asintomáticos con CaP local o regionalmente avanzado que se someten a radioterapia, varios ensayos aleatorizados y controlados han aportado datos convincentes que demuestran que el tratamiento hormonal concomitante o adyuvante depara un mayor tiempo hasta la progresión de la enfermedad o una SG más prolongada que la radioterapia sola seguida de privación androgénica en el momento de progresión (121-124) (grado de comprobación científica: 1b).

12.8 Indicaciones del tratamiento hormonal

En la tabla 18 se enumeran las indicaciones del tratamiento hormonal.

Tabla 18: Indicaciones del tratamiento hormonal.

Tratamiento hormonal Indicaciones de la castración	Efecto beneficioso	GCC
M1 sintomático	Para paliar los síntomas y reducir el riesgo de secuelas potencialmente catastróficas de la enfermedad avanzada (compresión medular, fracturas patológicas, obstrucción ureteral, metástasis extraóseas)	1
	Incluso sin un ensayo aleatorizado y controlado, constituye el tratamiento de referencia y debe aplicarse y tratarse como comprobación científica de grado 1	1
M1 asintomático	Castración inmediata para retrasar la progresión a un estadio sintomático y evitar complicaciones graves relacionadas con la progresión de la enfermedad (115)	1b
	Un protocolo de vigilancia clínica activa podría ser una opción aceptable en pacientes informados con claridad cuando la supervivencia sea el principal objetivo	3

G+	Castración inmediata para prolongar la SSP y la SG (116)	1b
	Podría ponerse en duda en caso de micrometástasis aisladas tras una linfadenectomía ampliada y prostatectomía radical (125)	3
M0 localmente avanzado	Castración inmediata para mejorar la supervivencia sin cáncer	1b
Enfermedad localmente avanzada tratada con radioterapia	D'Amico de alto riesgo: TPA combinado y prolongado	1
	D'Amico de riesgo intermedio	1b
	En caso de radioterapia en dosis bajas (< 75 Gy): TPA durante 6 meses	
	-En caso de radioterapia en dosis altas (> 75 Gy): TPA cuestionable	2
La enfermedad localmente avanzada asintomática no es adecuada para un tratamiento definitivo local	Mejora limitada de la SG no relacionada con un beneficio sobre la SEC (120)	1
Antiandrógenos		
Administración a corto plazo	Para reducir el riesgo del fenómeno de 'estimulación' en los pacientes con enfermedad metastásica avanzada que van a recibir un agonista de la LHRH (126,127)	1b
Antiandrógeno no esteroideo en monoterapia	Monoterapia primaria como alternativa a la castración en los pacientes con CaP localmente avanzado (T3-4, cualquier N o cualquier T)	2
	Sin utilidad en la enfermedad localizada como modalidad única de tratamiento	
	Combinado con radioterapia: en la actualidad no es posible hacer recomendaciones claras	
	Combinado con prostatectomía radical: sin utilidad hasta ahora en un contexto adyuvante	

12.9 Contraindicaciones de diversos tratamientos (tabla 19)

En la tabla 19 se citan las contraindicaciones de diversos tratamientos.

Tabla 19: Contraindicaciones de diversos tratamientos.

Tratamiento	Contraindicaciones
Orquiectomía bilateral	Reticencia psicológica a someterse a la castración quirúrgica
Estrógenos	Enfermedad cardiovascular conocida
Agonistas de la LHRH en monoterapia	Pacientes con enfermedad metastásica y riesgo elevado de fenómeno de 'estimulación' clínica
Antiandrógenos	CaP localizado como tratamiento primario

12.10 Evolución

La evolución depende del estadio y del grado de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

En los casos M1, la mediana de SG oscila entre 28 y 53 meses (81); se ha descrito que tan sólo el 7 % de los pacientes con cáncer metastásico tratados con tratamiento hormonal siguen vivos al cabo de 10 años o más (128). Es probable que la supervivencia dependa de la concentración de PSA en el momento del diagnóstico, la puntuación de Gleason, el volumen de metástasis y la presencia de síntomas óseos.

En los pacientes con enfermedad localmente avanzada M0 se comunica con frecuencia que la mediana de SG supera los 10 años (82).

12.11 Efectos secundarios, calidad de vida y coste del tratamiento hormonal

Los numerosos efectos secundarios perjudiciales del TPA a largo plazo son bien conocidos desde hace años. Algunos tienen efectos perjudiciales sobre la CdV, especialmente en varones jóvenes, mientras que otros pueden contribuir a un mayor riesgo de padecer problemas graves de salud relacionados con el envejecimiento.

Muchos pacientes con CaP en los que está indicado un TPA a largo plazo siguen siendo jóvenes y son física y sexualmente activos. La CdV es una cuestión de capital importancia cuando se valoran las diversas opciones de tratamiento hormonal. Así pues, en determinados pacientes, la monoterapia con un antiandrógeno no esteroideo (por ejemplo, bicalutamida) es cada vez más popular porque mantiene una concentración sérica normal (o incluso mayor) de testosterona y tiene un buen perfil de tolerabilidad.

12.11.1 Función sexual

La pérdida de libido y la disfunción eréctil son efectos secundarios conocidos del tratamiento hormonal. El tratamiento de la disfunción eréctil es inespecífico.

12.11.2 Sofocos

Los sofocos son probablemente el efecto secundario más frecuente del TPA. Aparecen 3 meses después de comenzar el TPA, persisten a largo plazo en la mayoría de los pacientes y tienen un efecto significativo sobre la CdV (129). Los tratamientos consisten en hormonoterapia y antidepresivos.

12.11.2.1 Hormonoterapia

Los tratamientos con moduladores de los receptores de estrógenos o con estrógenos en dosis bajas, por ejemplo, DES 0,5-1 mg/día, reducen la frecuencia y la intensidad de los sofocos. Ambos tratamientos conllevan un riesgo de complicaciones cardiovasculares (130). Los fitoestrógenos de soja han demostrado eficacia en los sofocos que aparecen en pacientes con cáncer de mama (131), pero no se han evaluado en varones. Los tratamientos a base de progesterona, como acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona y ACP, también han mostrado eficacia, de modo que el 80 % de los pacientes presenta una mejoría con ACP (132) o clormadinona (133).

12.11.2.2 Antidepresivos

Los antidepresivos pueden tener cierta eficacia. Por ejemplo, venlafaxina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina inespecífico, ha resultado eficaz en pacientes con cáncer de mama, mientras que sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, parece eficaz en los varones con CaP (134). Hace poco, en un ensayo aleatorizado (n = 919) se compararon tres fármacos considerados eficaces: venlafaxina, 75 mg/día, medroxiprogesterona, 20 mg/día, o ACP, 100 mg/día (135). Después de 6 meses de LHRH, tan sólo 311 varones presentaron sofocos significativos y fueron aleatorizados. Venlafaxina fue claramente inferior a los fármacos hormonales, que mostraron eficacias similares.

También se han evaluado otros productos, como clonidina y veraliprida, e incluso acupuntura (136). Con un efecto placebo que llega a influir en el 30 % de los pacientes (137), hay pocos tratamientos aprobados para controlar los sofocos en varones con CaP. Faltan ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados extensos en este campo.

12.11.3 Otros efectos secundarios sistémicos del TPA

Más recientemente se han descrito otros efectos secundarios sistémicos que requieren más atención, entre ellos, problemas óseos, obesidad y sarcopenia, alteraciones de los lípidos y resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular (138).

12.11.3.1 Fracturas óseas no metastásicas

El TPA aumenta el riesgo de fracturas óseas no metastásicas como consecuencia de un aumento del recambio óseo y una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) de manera crono-dependiente. Esto supone un aumento del riesgo de fracturas de hasta el 45 % en cuanto a riesgo relativo a largo plazo (139). Se trata de un efecto secundario importante, ya que las fracturas de cadera en varones entrañan un riesgo significativo de mortalidad (140). El incremento del ejercicio y los suplementos de calcio son protectores.

Bisfosfonatos

Hace poco se ha demostrado que los bisfosfonatos, como pamidronato, alendronato o ácido zoledrónico, aumentan la DMO de la cadera y la columna hasta un 7 % en un año. El régimen óptimo de ácido zoledrónico no está claro. En un estudio se recomienda un tratamiento cada 3 semanas (141), mientras que otro ensayo ha deparado resultados similares con una inyección anual (142). El régimen óptimo es muy importante debido al riesgo de necrosis de la mandíbula, que podría estar relacionado con la dosis y el tiempo (143). La DMO inicial puede utilizarse para orientar la elección del régimen (144). Por tanto, podría aplicarse una inyección trimestral en los pacientes con osteoporosis, en los que es probable que una inyección anual ofrezca una protección insuficiente.

Como se ha descrito previamente en el cáncer de mama, recientemente se ha demostrado un efecto beneficioso significativo sobre la SG de los bisfosfonatos en el CaP, en particular, de clodronato de primera generación oral en comparación con placebo. Después de un seguimiento mínimo de 10 años se observó un aumento del 8 % de la SG a los 8 años en el grupo tratado con clodronato de pacientes con CaP, quienes tuvieron una SG del 22 % frente al 14 % en el grupo placebo (145). El efecto beneficioso sobre la SG sólo fue evidente en los pacientes M1, pero no en los M0. Este resultado pone de relieve nuevamente el posible efecto de los medicamentos dirigidos al hueso y la necesidad de ensayos continuos, como el estudio Zeus en el que se está empleando un bisfosfonato más reciente.

Denosumab

En 2009 se hizo un avance importante en la protección ósea con la introducción de denosumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano frente a RANKL, que es un mediador esencial de la función, activación y supervivencia de los osteoclastos. Se aleatorizó a un total de 1.468 varones con CaP no metastásico en tratamiento con TPA a recibir denosumab, 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses, o placebo (146). El criterio de valoración principal fue la variación porcentual de la DMO de la columna lumbar a los 2 años. Denosumab se asoció a un aumento del 5,6 % de la DMO lumbar en comparación con una disminución del 1 % en el grupo placebo. También se produjeron aumentos significativos de la DMO en el total de la cadera, el cuello femoral y el tercio distal del radio. La tasa de fracturas vertebrales fue menor en el grupo de denosumab que en el grupo placebo (1,5 % frente al 3,9 %, $p = 0,006$). Este efecto beneficioso fue similar con independencia de la edad (< o > 70 años), la duración o el tipo de TPA, la DMO inicial, el peso y el IMC basal (144). Este efecto beneficioso no se asoció a toxicidad importante, dado que las tasas de acontecimientos adversos fueron similares en ambos grupos, sin osteonecrosis de la mandíbula ni retraso de la consolidación de las fracturas vertebrales. Por consiguiente, este compuesto podría suponer un avance importante en la protección ósea.

Modificaciones de los hábitos de vida

Antes de empezar un TPA a largo plazo ha de animarse a los pacientes a adoptar modificaciones del modo de vida, por ejemplo, aumento de la actividad física, dejar de fumar, disminución del consumo de alcohol y normalización del índice de masa corporal (DMO). Ha de realizarse una evaluación exacta de la DMO mediante absorciometría radiológica de doble energía antes de iniciar un TPA a largo plazo. Una DMO inicial baja (puntuación T por encima de 2,5 o por encima de 1 cuando hay otros factores de riesgo presentes) indica un riesgo elevado de sufrir una fractura no metastásica posterior, lo que señala la necesidad de un uso precoz del tratamiento preventivo con bisfosfonatos.

Obesidad y sarcopenia

La obesidad y la sarcopenia son comunes y aparecen pronto con frecuencia, durante el primer año de TPA. Se produce un aumento previsto de la masa grasa corporal de hasta el 10 % y una reducción de la masa de tejido magro de hasta el 3 % (147). Ambas variaciones se asocian a un mayor riesgo de fracturas.

12.11.3.2 Concentraciones de lípidos

Las alteraciones de los lípidos también son frecuentes y aparecen ya durante los 3 primeros meses de tratamiento (147). El TPA también reduce la sensibilidad a la insulina e incrementa la concentración plasmática de insulina en ayunas (148), que es un marcador de la resistencia a la insulina. De nuevo, debe recomendarse el ejercicio como medida protectora.

12.11.3.3 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es una asociación de factores de riesgo cardiovascular independientes, acompañada a menudo de resistencia a la insulina. Entre ellos figuran:

- Perímetro de la cintura > 102 cm.
- Triglicéridos en suero > 1,7 mmol/l.
- Presión arterial > 130/80 mm Hg.
- Colesterol-HDL < 1 mmol/l.
- Glucemia > 6,1 mmol/l.

La prevalencia de síndrome metabólico es mayor durante el TPA que en los varones sin tratamiento (149).

12.11.3.4 Enfermedad cardiovascular

El TPA se ha asociado a un mayor riesgo de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio en un estudio (150), así como a un aumento del 20 % del riesgo de nuevas enfermedades cardiovasculares después de un año de tratamiento en otro (151). Recientemente, el análisis de los datos del estudio RTOG 92-02 confirmó el incremento del riesgo cardiovascular (152), sin relación con la duración del TPA. Sin embargo, estas observaciones se han debatido mucho recientemente, ya que en los estudios RTOG 8610 (153), EORTC 30891 (120) y EORTC 22863 (66) no se constató un aumento de la mortalidad de origen cardiovascular.

En resumen, aun cuando 6 o menos meses de TPA podrían asociarse a un incremento de la morbilidad cardiovascular, los datos relativos a mortalidad de origen cardiovascular no son uniformes hasta ahora. De nuevo, la prevención se asocia a medidas inespecíficas, como pérdida de peso, aumento del ejercicio, mejora de la nutrición y dejar de fumar.

12.12 Calidad de vida (CdV)

Los datos relativos a CdV durante el tratamiento hormonal son escasos debido a la falta de pruebas sólidas. El único estudio prospectivo y aleatorizado extenso es un ensayo doble ciego y controlado con placebo realizado en 739 pacientes con CaP M1 en el que se comparó orquiectomía + flutamida con orquiectomía + placebo. La CdV se evaluó en los 6 primeros meses de tratamiento. El tratamiento

combinado deparó una menor CdV, con diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de CdV, a saber, diarrea más frecuente y peor función emocional, en comparación con la castración aislada (154).

En un estudio de observación, prospectivo y no aleatorizado realizado en 144 pacientes con CaP localmente avanzado o recidiva del PSA después de un tratamiento local definitivo se demostró que los pacientes que recibieron TPA inmediato (mediante orquiectomía bilateral, agonista de la LHRH o BAC) comunicaron una menor CdV global (aumento del cansancio, angustia emocional y disminución de la función física) que los del grupo de tratamiento hormonal diferido (155) (grado de comprobación científica: 2a).

En un estudio retrospectivo y no aleatorizado participaron 431 pacientes con CaP tratados con orquiectomía o agonistas de la LHRH como tratamiento primario en los 12 meses siguientes al diagnóstico inicial. En este estudio se evaluaron variables de calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) al cabo de 12 meses de seguimiento. Los varones tratados con agonistas de la LHRH notificaron más preocupación y molestias físicas y una peor salud general y tuvieron menos probabilidades de considerarse libres del cáncer que los orquiectomizados. El estadio en el momento del diagnóstico no tuvo efectos independientes significativos sobre los resultados de salud. Sin embargo, el estudio no contaba con potencia estadística suficiente (156) (grado de comprobación científica: 2b).

En un ensayo aleatorizado y controlado pequeño reciente se evaluó la CdVRS de pacientes con CaP no localizado asignados a leuprorelina, goserelina, ACP o ausencia de tratamiento después de un año de seguimiento. Tanto la función sexual como la cognitiva disminuyeron significativamente en los tratados con todas las formas de privación androgénica, mientras que la angustia emocional aumentó significativamente en los asignados a ACP y ausencia de tratamiento (157) (grado de comprobación científica: 1b).

El PAI podría asociarse a una mejor CdV global basándose en las concentraciones normales de testosterona durante los períodos sin tratamiento. Hasta ahora, los resultados no son concluyentes, con obtención de beneficios nulos, o tan sólo marginales, en cuanto a CdV.

Con respecto a los agonistas de la LHRH, la CdV se evaluó en los estudios mencionados con anterioridad de monoterapia con bicalutamida mediante un cuestionario específico que abordaba 10 dominios (interés sexual, función sexual, capacidad física, bienestar emocional, vitalidad, función social, limitación de las actividades, dolor, discapacidad en la cama y salud general). Se realizaron análisis independientes de los datos de los pacientes M0 y M1 a los 12 meses de seguimiento. En ambas categorías de pacientes, bicalutamida presentó ventajas significativas sobre la castración en los dominios de capacidad física e interés sexual (no en el de función sexual) (59) (grado de comprobación científica: 1b).

En un análisis *post hoc* adicional, con inclusión exclusiva de los pacientes con interés sexual al entrar en el estudio, se observó que un número significativamente mayor de los que recibieron bicalutamida, 150 mg/día, mantuvo su interés en el sexo y consideró que seguían siendo atractivos desde el punto de vista sexual en comparación con los aleatorizados a castración (157,158).

También hay datos relativos a CdV procedentes de un informe inicial de Boccardo y cols. (159) que respaldan los resultados de los dos ensayos combinados más extensos. Un mayor número de varones del grupo de bicalutamida que del grupo de castración reconoció una libido y una función eréctil conservadas.

Además, en un ensayo prospectivo y aleatorizado pequeño reciente, en el que participaron 103 pacientes con CaP localizado o localmente avanzado que recibieron bicalutamida 150 mg/día o castración médica, se evaluaron las variaciones de la DMO después de 96 semanas de tratamiento y se constató que se mantuvo con el tratamiento con bicalutamida (160) (grado de comprobación científica: 1b).

Los efectos secundarios más frecuentes durante la monoterapia con antiandrógenos no esteroideos son ginecomastia y dolor mamario, causados por un desequilibrio en la proporción andrógenos:estrógenos en el tejido mamario. En los estudios de bicalutamida, estos acontecimientos

fueron notificados por el 66 % y 73 % de los pacientes, respectivamente, y motivaron la suspensión del tratamiento en el 16,4 %.

12.13 Rentabilidad de las opciones de tratamiento hormonal

En un metaanálisis formal y una revisión bibliográfica recientes se evaluó la rentabilidad de distintas opciones de privación androgénica a largo plazo en el CaP avanzado (por ejemplo, orquiectomía bilateral, DES, agonista de la LHRH, monoterapia con antiandrógenos no esteroideos y BAC con antiandrógenos no esteroideos).

Para este análisis se generó un modelo estadístico complejo, suponiendo que el caso base en el momento de entrada era un varón de 65 años con una recidiva local clínicamente evidente de un CaP y sin metástasis a distancia, seguido durante un horizonte temporal de 20 años. En este estudio se llegó a la conclusión de que, en los varones que pueden aceptarla, la orquiectomía bilateral es la forma más rentable de TPA que proporciona una mayor supervivencia ajustada por la calidad, mientras que el BAC es la opción menos atractiva desde el punto de vista económico, ya que depara pequeños efectos beneficiosos sobre la salud a un coste relativamente alto. Además, el mayor aumento de la CdV y el mínimo coste pueden obtenerse iniciando el TPA cuando se han producido síntomas de metástasis a distancia (grado de comprobación científica: 1a).

Por último, una vez iniciado el TPA, si se obtiene una respuesta clara (véase el apartado 12.3.3), la PAI podría ser un método útil para reducir los costes del tratamiento.

12.14 Recomendaciones relativas al tratamiento hormonal en el cáncer de próstata

	GCC
En el CaP avanzado, el tratamiento de privación androgénica (TPA) retrasa la progresión, previene complicaciones potencialmente catastróficas y palia los síntomas eficazmente, pero sin prolongar la supervivencia.	1b
En el CaP avanzado, todas las formas de castración utilizadas en monoterapia (por ejemplo, orquiectomía, LHRH y DES) tienen una eficacia equivalente.	1b
La monoterapia con antiandrógenos no esteroideos (por ejemplo, bicalutamida) es una alternativa a la castración en los pacientes con enfermedad localmente avanzada.	2
En el CaP metastásico, la adición de un antiandrógeno no esteroideo a la castración (BAC) depara una pequeña ventaja en cuanto a SG con respecto a la castración aislada, si bien se asocia a un aumento de los acontecimientos adversos, una reducción de la CdV y costes elevados.	1a
El TPA intermitente ya no debería considerarse experimental, aun cuando todavía se aguarden datos a largo plazo procedentes de ensayos clínicos prospectivos. Sin embargo, el TPA 'mínimo' debería seguir considerándose experimental.	2
En el CaP avanzado, el TPA inmediato (administrado en el momento del diagnóstico) reduce significativamente la progresión de la enfermedad, así como la tasa de complicaciones debidas a la propia progresión, en comparación con el TPA diferido (administrado en el momento de la progresión sintomática). Sin embargo, el efecto beneficioso sobre la supervivencia es, en el mejor de los casos, marginal y no guarda relación con la supervivencia específica del cáncer.	1b
La orquiectomía bilateral podría ser la forma más rentable de TPA, especialmente cuando se inicia después de la aparición de síntomas de enfermedad metastásica.	3

12.15 Bibliografía

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002 Feb;167(2P 2):948-51, discussion 952, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905923>
2. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
3. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003 Feb;61(2 Suppl 1):3-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667881>
4. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975 Feb;2(1):125-40, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/48206>
5. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5-alpha-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994 Aug;152(2 Pt 1):433-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7516976>
6. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000 Dec;56(6):1021-4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751>
7. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988 Feb;61(2):143-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279>
8. Melton LJ 3rd, Alothman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001 Dec;76(12):1199-203, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11761500>
9. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002 Sep;1(2):81-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046698>
10. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973 Nov;32(5):1126-30, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4585929>
11. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977;70(12):1411-3.
12. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1703-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532759>
13. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer—Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):405-13, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623503>
14. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Johansson R, Klarskov P, Lundbeck F, Rasmussen F, Varenhorst E, Viitanen J; SPCG-5 Study Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(3):220-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528>
15. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169-72, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>
16. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidec-tomy. *BJU Int* 2000 Jun;85(9):1069-73, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848697>

17. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M, Hubert A, Tochner Z, Gabizon A. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *Proc ASCO 2000. J Clin Oncol* 2000;349:1372A,
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=2&abstractID=201964
18. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr;132(7):566-77,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594>
19. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003 Aug;62(2):207-13,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893320>
20. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *BJU Int* 2000 Apr;85(6):690-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759667>
21. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999;20(10):1247-62,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573298>
22. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Apr;10(4):709-20,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281820>
23. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):726-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953134>
24. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435>
25. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Champion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Nov;58(5):756-61,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711355>
26. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Champion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1670-4,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912385>
27. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003,
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01268.html>
28. Van Poppel H, Tombal B, de la Rosette JJ, Persson BE, Jensen JK, Kold Olesen T. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker—results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):805-13,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538469>
29. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 Dec;102(11):1531-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>
30. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003 Mar;91(5):455-61,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603397>
31. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):26-7,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272>
32. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment

- of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996;29(1):47-54,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8821690>
33. Pavone Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986 Sep;136(3):624-31,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2942707>
 34. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998 May;34(5):405-17,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9592622>
 35. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven F, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):457-64,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>
 36. Johnson DE, Kaesler KE, Ayala AG. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1975;7(1):9-15,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1177459>
 37. Geller J, Albert J, Yen SSC. Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978 Nov;12(5):537-41,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/153029>
 38. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, Rossof A, Slayton R, Harris J. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985 Mar;12(1 Suppl 1):36-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3975650>
 39. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, Windshitl H, Levitt R, Therneau T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990 Aug;66(4):655-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2201425>
 40. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer and Leukemia Group B Study 9181*. *Cancer* 2000 Feb;88(4):825-34,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
 41. Pavone-Macaluso M, Schröder FH, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R, Smith PH, Suci S. EORTC protocol 30761: a randomized study of nonmetastatic and metastatic prostatic cancer treated by cyproterone acetate versus diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate. *European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. Prog Clin Biol Res* 1989;303:111-6,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2528735>
 42. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64-71,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053>
 43. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388026>
 44. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997 Jan;31(12):66-75,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>
 45. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure non-steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. *The Italian Prostatic Cancer Project. J Urol* 1991 Jan;146(2):377-81,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997470>
 46. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *International Anandron Study Group. J Urol* 1997 Jul;158(1):160-3,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186345>

47. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001 Dec;58(6):1016-20,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744479>
48. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003 May;169(5):1742-44,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686822>
49. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981 Apr;53(2):152-3,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237048>
50. Sogani, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984 Aug;54(4):744-50,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6378356>
51. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987 Feb;59(2):156-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3828712>
52. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991 Oct;18(5 Suppl 6):13-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1948117>
53. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. *SIU 23rd Congress* 1994:354A,
<http://www.siu-urology.org/>
54. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Frayssé CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32(4):391-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412794>
55. Tyrrell CJ, Denis L, Newling DWW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. *Casodex Study Group. Eur Urol* 1998;33(1):39-53,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9471040>
56. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999 Apr;39(1):47-53,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221266>
57. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-56,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9643663>
58. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 2001;4(4):196-203,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497018>
59. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1579-82,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708>
60. Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M et al. An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(Suppl 1):88,349A.
61. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002 Nov;42(5): 481-90,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429158>
62. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1865-70,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540740>

63. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97(2):247-54, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
64. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sánchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DM, Hetherington J, Pina F, Heyns CF, Navani S, Armstrong J. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early nonmetastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(1):87-93, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102802>
65. Sternberg CN. Apples and oranges. Re: 7.4-year update of the ongoing bicalutamide Early Prostate Cancer (EPC) trial programme. *BJU Int* 2006 Mar;97(3):435-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469001>
66. Bolla L, Collette G, Van Tienhoven P, Warde JB, Dubois RO, Mirimanoff G, Storme J, Bernier, Kuten A, Piérart M. Ten year results of long term adjuvant androgen deprivation with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a phase III EORTC study. *Proceedings of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 50th Annual Meeting. Int Journal Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1 Suppl 1):S30-S31, abstract 65.
67. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Maréchal JM, Scalliet P, Haustermans K, Piérart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366(9485):572-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
68. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Apr;61(5):1285-90, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329>
69. McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, Bernstein G, Morris C, Armstrong J. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol* 2006 Jul;176(1):75-80, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753373>
70. Iversen P. Orchidectomy and oestrogen therapy revisited. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):7-11, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854189>
71. See WA, Tyrrell CJ; CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006 Aug;132(Suppl 1):S7-S16, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896884>
72. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(14):2927-41, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184404>
73. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P, Selvaggi FP, Conti G, Comeri G, Bertaccini A, Martorana G, Galassi P, Zattoni F, Macchiarella A, Siragusa A, Muscas G, Durand F, Potenzoni D, Manganelli A, Ferraris V, Montefiore F. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005 Feb;23(4):808-15, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15681525>
74. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, Tammela TL, Nachabe M, Armstrong J, Morris T, Navani S. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebocontrolled, dose-response study. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):106-14, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270340>
75. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, Francesca F, De Cobelli O, Canclini L, Gallucci M, Aragona F, Di Tonno P, Cortellini P, Martorana G, Lapini A, Boccardo F. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynecomastia induced by bicalutamide monotherapy in pros-

- tate cancer patients. *Eur Urol* 2010 Feb;57(2):238-45,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481335>
76. Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynaecomastia caused by antiandrogen monotherapy. *Lancet Oncol* 2003 Jan;4(1):30-6,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517537>
 77. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K, Cangh PV, Keuppens F, Colombeu P, Morris T, Garside L. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005 May;47(5):587-92,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826748>
 78. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004 Jul;22(13):2546-53.
 79. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009 Sep;104(6):800-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564>
 80. Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3376-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484788> (no abstract)
 81. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment No. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012, May 1999, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.5028>
 82. [No authors listed] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000 Apr;355(9214):1491-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>
 83. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:D001526,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804>
 84. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001 Apr;57(4):727-32,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306391>
 85. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Jul;95(2):361-76,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124837>
 86. Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001 Jun;48(1):29-39,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391684>
 87. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3437-45,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889>
 88. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1645-6,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563310>
 89. Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996 Dec;78(6):907-10,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014718>

90. Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, Charlton ET, Andriole GL. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996 Dec;48(6):901-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8973674>
91. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jirutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997 Jun;49(6):913-20, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187700>
92. Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schroder F. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999 Jul;40(2):105-14, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386471>
93. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003 Jul;62(1):99-104, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837431>
94. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990 Apr;50(8): 2275-82, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317815>
95. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):49-59, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683858>
96. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT- 0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3984-90, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
97. Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chinegwundoh F, Philp T, Hines J, Oliver RT. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73(2):117-22, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331894>
98. Mottet N, Goussard M, Loulidi S, Wolff J. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):131, abstract 44.
99. Verhagen PCMS, Wissenburg LD, Wildhagen MF, Bolle WABM, Verkerk AM, Schröder FH, Bangma CH, Miskisch GH. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2008;7(3):206, abstract 541.
100. Tunn UW, Canepa G, Hillger H, Fuchs W. Intermittent androgen deprivation in patients with PSArelapse after radical prostatectomy—final results of a European randomized prospective phase-III clinical trial, AUO study AP 06/95, EC 507. American Urological Association 2007, abstract 600, http://www.auanet.org/content/press/press_releases/article.cfm?articleNo=18
101. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonnet P, Andrienne R, Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002 Dec;1(3):163-71, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046691>
102. Miller K, Steiner U, Lingnau A, Keilholz U, Witzsch U, Haider A, Wachter U, Rüssel C, Altwein J. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;Part 1;25(18S), abstract 5015, http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33936
103. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, Kirkali Z, Calais da Silva FM, Robertson C. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1269-77, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249153>

104. Irani J, Celhay O, Hubert J, Bladou F, Ragni E, Trape G, Doré B; Association for Research in Urological Oncology. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):382-91, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18339475>
105. Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004 Dec;64(6):1182-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194>
106. Cherrier MM, Aubin S, Higano CS. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. *Psychooncology* 2009 Mar;18(3):237-47.
107. Shaw GL, Wilson P, Cuzick J, Prowse DM, Goldenberg SL, Spry NA, Oliver T. International study into the use of intermittent hormone therapy in the treatment of carcinoma of the prostate: a meta-analysis of 1446 patients. *BJU Int* 2007 May;99(5):1056-65, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346277>
108. Salonen AJ, Viitanen J, Lundstedt S, Ala-Opas M, Taari K, Tammela TL; FinnProstate Group. Finnish multicenter study comparing intermittent to continuous androgen deprivation for advanced prostate cancer: interim analysis of prognostic markers affecting initial response to androgen deprivation. *J Urol* 2008 Sep;180(3):915-9; discussion 919-20, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635219>
109. Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, Mottet N, Prayer-Galetti T, Tunn U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int* 2007 Oct;100(4):738-43, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662079>
110. Scholz MC, Jennrich RI, Strum SB, Johnson HJ, Guess BW, Lam RY. Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol* 2006 May;175(5):1673-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600727>
111. Wang Y, Gupta S, Hua V, Ramos-Garcia R, Shevrin D, Jovanovic BD, Nelson JB, Wang Z. Prolongation of off-cycle interval by finasteride is not associated with survival improvement in intermittent androgen deprivation therapy in LNCaP tumor model. *Prostate* 2010 Feb 1;70(2):147-54, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19739129>
112. Di Silverio F, Sciarra A, Gentile V. Etoricoxib and intermittent androgen deprivation therapy in patients with biochemical progression after radical prostatectomy. *Urology* 2008 May;71(5):947-51, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279940>
113. Figg WD, Hussain MH, Gulley JL, Arlen PM, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Higano CS, Steinberg SM, Chatta GS, Parnes H, Wright JJ, Sartor O, Dahut WL. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer treated with intermittent androgen ablation. *J Urol* 2009 Mar;181(3):1104-13; discussion 1113, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167733>
114. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Nov;92(21):1731-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058616>
115. [No authors listed] Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997 Feb;79(2):235-46, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
116. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 Dec;341(24):1781-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
117. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>
118. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2): 344-52, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183>

119. Wong Y, Freedland S, Hudes G, Mitra N, Montagnet C, Armstrong K. Androgen deprivation therapy (ADT) for node positive prostate cancer. ASCO Annual Meeting 2007;Part 1;25(18S): abstract 5061, http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=34790
120. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. 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 Apr;24(12):1868-76, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
121. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998 Jun;159(6):2030-4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598512>
122. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Mar;49(4):937-46, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240234>
123. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002 Jul;360(9327):103-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126818>
124. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581419>
125. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2208-15, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696737>
126. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989 Aug;321(7):413-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503723>
127. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Go-dman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989 Aug;321(7):419-24, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503724>
128. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, Hussain M. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003 Jun;2(1):41-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046683>
129. Kruus LK, Palmer S, Malkowicz S, Vaughn DJ, Coyne JC; University of Pennsylvania Cancer Center, Philadelphia, PA. The influence of fatigue and hot flashes on the quality of life in prostate cancer patients. 2001 ASCO Meeting, 12-15 May, San Francisco, USA, p. 1594, <http://pediatricca.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/>
130. Steiner MS, Raghov S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol* 2003 May;21(1):31-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12756492>
131. Smith MR. Complementary and alternative therapies for advanced prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001 Jun;15(3):559-71, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525297>

132. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of post-orchidectomy hot flushes. Doubleblind cross-over trial. *Lancet* 1983 Dec;2(8363):1336-7,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6139671>
133. Sakai H, Igawa T, Tsurusaki T, Yura M, Kusaba Y, Hayashi M, Iwasaki S, Hakariya H, Hara T, Kanetake H. Hot flashes during androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonist combined with steroidal or nonsteroidal antiandrogen for prostate cancer. *Urology* 2009 Mar;73(3):635-40,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038426>
134. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, Novotny P, Perez EA, Burch PA, Antolak SJ Jr, Pisansky TM. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999 Jul;162(1):98-102,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379749>
135. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):147-54,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963436>
136. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H, Petersson B, Hammar M. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer—a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):156-63,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761>
137. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001 Dec;19(23):4280-90,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510>
138. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, Sternberg CN, Studer UE. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):62-75,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945543>
139. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jan;175(1):136-9; discussion 139,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890>
140. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, Suarez-Almazor M. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000 Mar;48(3):283-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054>
141. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003 Jun;169(6):2008-12,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706>
142. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, Finkelstein JS, Smith MR. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Mar;25(9):1038-42,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566>
143. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):508-14,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501>
144. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210>
145. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, Sanders K, Sydes MR. Survival benefit with oral sodium clodronate in metastatic but not localised prostate cancer: long-term results of MRC PR04 & PR05. 2009 ASCO meeting, Orlando, FL, Genitourinary Cancers Symposium, abstract 6,
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=64&abstractID=20143
146. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug;361(8):745-55,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656>

147. Smith MR. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2004;63(4):742-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072892>
148. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr;91(4):1305-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>
149. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3979-83,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
150. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Sep;24(27):4448-56,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983113>
151. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS; and the Urologic Diseases in America Project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007 Oct;110(7):1493-500,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815>
152. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4):816-23,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498>
153. Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008 Feb;26(4):585-91,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188>
154. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Einsenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998 Oct;90(20):1537-44,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790546>
155. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1743-6,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173>
156. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley W, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001 Sep;19(17):3750-7,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098>
157. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2004 May;93(7):975-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142146>
158. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Non-steroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001 Jan;87(1):47- 56,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121992>
159. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditunno P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999 Jul;17(7):2027- 38,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254>
160. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2272-6,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801>

13. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES RELATIVAS AL TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CaP

Estadio	Tratamiento	Comentarios	GR
T1a	Vigilancia activa	Tratamiento de referencia de los pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados y una esperanza de vida < 10 años. En los pacientes con una esperanza de vida > 10 años se aconseja la reestadificación con RTUP y biopsia.	B
	Prostatectomía radical	Opcional en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, especialmente en los tumores poco diferenciados.	B
	Radioterapia	Opcional en los pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada, especialmente en los tumores poco diferenciados. Mayor riesgo de complicaciones tras una RTUP, especialmente con la radioterapia intersticial.	B
	Hormonal	No es una opción.	A
	Combinación	No es una opción.	C
T1b-T2b	Vigilancia activa	Opción de tratamiento en los pacientes con tumores cT1c-cT2a, PSA < 10 ng/ml, puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 6, ≤ 2 biopsias positivas y ≤ 50 % de afectación por cáncer en cada biopsia. Pacientes con una esperanza de vida < 10 años. Pacientes que no acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento.	B
	Prostatectomía radical	Tratamiento de referencia de los pacientes con una esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento.	A
	Radioterapia	Pacientes con una esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Pacientes con contraindicaciones de la cirugía. Pacientes con condición física deficiente, una esperanza de vida de 5-10 años y tumores poco diferenciados (se recomienda un tratamiento combinado; véase más adelante).	B
	Braquiterapia	La braquiterapia TDA puede considerarse en caso de CaP de bajo riesgo, pacientes con un volumen prostático ≤ 50 ml y un IPSS ≤ 12.	B
	Hormonal	Pacientes sintomáticos, que necesiten paliación de los síntomas, no aptos para un tratamiento curativo.	C
		Los antiandrógenos se asocian a una peor evolución que la 'actitud expectante' y no se recomiendan.	A
	Combinación	En pacientes de alto riesgo, el tratamiento hormonal neoadyuvante (THN) y el tratamiento hormonal concomitante + radioterapia provocan un aumento de la supervivencia global.	A

T3-T4	Actitud expectante	Opción en los pacientes asintomáticos con tumores T3 bien y moderadamente diferenciados y una esperanza de vida < 10 años que no son aptos para un tratamiento local.	C
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes seleccionados con tumores T3a, PSA < 20 ng/ml, puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 8 y una esperanza de vida > 10 años.	C
	Radioterapia	T3 con una esperanza de vida > 5-10 años. El aumento de la dosis > 74 Gy parece beneficioso. Debe recomendarse una combinación con tratamiento hormonal (véase más adelante).	A
	Hormonal	Pacientes sintomáticos con tumores T3-T4 extensos, concentración elevada de PSA (> 25-50 ng/ml) y TD-PSA < 1 año. A petición del paciente, pacientes con condición física deficiente.	A
	Combinación	La supervivencia global mejora con el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante (3 años) combinado con radioterapia externa.	A
		THN + prostatectomía radical: sin indicación.	B
N+, M0	Actitud expectante	Pacientes asintomáticos. A petición del paciente (PSA < 20-50 ng/ml), TD-PSA > 12 meses. Se precisa un seguimiento muy estrecho.	B
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 como parte de un tratamiento multimodal.	C
	Radioterapia	Opcional en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 años, es obligatorio un tratamiento combinado con privación androgénica adyuvante durante 3 años.	C
	Hormonal	Tratamiento de referencia en tumores N > N1.	A
	Combinación	No es una opción de referencia. A petición del paciente.	B
M+	Actitud expectante	No es una opción de referencia. Puede deparar una peor supervivencia o más complicaciones que el tratamiento hormonal inmediato. Se precisa un seguimiento muy estrecho.	B
	Prostatectomía radical	No es una opción.	C
	Radioterapia	No es una opción con intención curativa; opción terapéutica en combinación con privación androgénica para controlar los síntomas locales derivados del cáncer.	C
	Hormonal	Tratamiento de referencia. Obligatorio en los pacientes sintomáticos.	A

GR = grado de recomendación; RTUP = resección transuretral de la próstata; THN = tratamiento hormonal neoadyuvante; PSA = antígeno prostático específico; TD-PSA = tiempo de duplicación del antígeno prostático específico.

14. SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

14.1 Definición

Se define tratamiento curativo como la prostatectomía radical o la radioterapia, ya sea externa o una técnica intersticial, o cualquier combinación de ellas. Otras opciones terapéuticas que no están plenamente consolidadas, como los UFAL, carecen de un umbral de PSA bien definido y validado para definir la recidiva bioquímica, aunque generalmente siguen las indicaciones que se exponen a continuación.

14.2 ¿Por qué hay que hacer seguimiento?

La primera pregunta a responder es: 'Si el fracaso tras el tratamiento curativo es tan frecuente, ¿merecen la pena los intentos de seguimiento?'. La respuesta a esta cuestión es definitivamente 'Sí'. Aparecerán recidivas en un número considerable de pacientes tratados con intención curativa en diversos momentos después del tratamiento primario.

La segunda cuestión a responder es: '¿Cuál es el motivo para hacer seguimiento?'. Los motivos pueden variar en función del tratamiento administrado, la edad del paciente, la comorbilidad y los deseos del propio paciente. En general, los pacientes que reciben tratamiento curativo pueden ser objeto de seguimiento por cualquiera de las razones siguientes:

- Asistencia de calidad y responsable del paciente.
- Posibilidad de tratamiento de segunda línea con intención curativa.
- Posibilidad de tratamiento hormonal precoz tras el fracaso.
- Como parte del protocolo de un estudio.

En el apartado 16 se exponen las opciones terapéuticas tras el fracaso del tratamiento primario.

14.3 ¿Cómo hay que hacer el seguimiento?

Los procedimientos indicados en las visitas de seguimiento varían en función de la situación clínica. Las exploraciones que se comentan a continuación se utilizan sistemáticamente para detectar la progresión del CaP o enfermedad residual. La concentración de PSA y, en último término, el TR son las únicas pruebas que hay que realizar sistemáticamente. Los antecedentes específicos de la enfermedad han de ser obligatorios en todas las visitas de seguimiento y deben incluir aspectos psicológicos, signos de progresión de la enfermedad y complicaciones relacionadas con el tratamiento. Las exploraciones utilizadas para evaluar complicaciones relacionadas con el tratamiento deben individualizarse y quedan fuera del ámbito de esta guía clínica. Las exploraciones utilizadas con más frecuencia en el seguimiento relacionado con el cáncer tras cirugía o radioterapia curativa se comentan a continuación.

14.3.1 Seguimiento del PSA

La determinación del PSA es una de las piedras angulares en el seguimiento después del tratamiento curativo. Hay diferencias en lo que cabe esperar tras la prostatectomía radical y la radioterapia, pero la recidiva del PSA casi siempre precede a la recidiva clínica después de uno u otro tratamiento, en algunos casos en muchos años (1-5). Se recomienda volver a confirmar el hallazgo de un valor elevado aislado de PSA sérico antes de iniciar un tratamiento de segunda línea fundamentado únicamente en la elevación del PSA.

14.3.2 Definición de progresión del PSA

La concentración de PSA a la que se define el fracaso del tratamiento difiere entre los casos tratados con prostatectomía radical y radioterapia. Después de una prostatectomía retropúbica radical, parece que dos valores consecutivos de 0,2 ng/ml o más representan un cáncer recidivante según

una definición de consenso internacional (6,7). Otros autores han defendido un umbral aún mayor de 0,4 ng/ml para definir mejor a los pacientes con un riesgo elevado de progresión clínica (5). Se ha demostrado que los pacientes con un valor de PSA de entre 0,1 y 0,2 ng/ml después de la prostatectomía radical no presentan progresión clínica ni bioquímica de la enfermedad (8). Por consiguiente, el uso de un análisis ultrasensible de PSA no está justificado para el seguimiento sistemático tras la prostatectomía radical (4). En caso de que los estudios aleatorizados en curso revelen que el tratamiento adyuvante precoz después de la prostatectomía radical (administrado antes de que el PSA llegue a > 0,2 ng/ml) mejora la supervivencia, tendrá que reconsiderarse esta cuestión.

Después de la radioterapia, la definición de recidiva bioquímica consistía, hasta hace poco, en tres aumentos consecutivos de acuerdo con las recomendaciones de la ASTRO de 1996 (9). En la conferencia de consenso del RTOG-ASTRO de 2006 se propuso una nueva definición de fracaso de la radioterapia con el objetivo principal de establecer una mejor correlación entre la definición y la evolución clínica. La nueva definición de fracaso de la radioterapia consiste en un aumento de 2 ng/ml por encima del nadir (valor mínimo) de PSA después del tratamiento (10). Esta definición es aplicable a los pacientes tratados con o sin tratamiento hormonal.

Después de UFAl o crioterapia, se han utilizado diversas definiciones de recidiva del PSA (11). La mayoría de ellas se basan en un valor umbral de aproximadamente 1 ng/ml, combinado finalmente con una biopsia negativa después del tratamiento. Hasta ahora, ninguno de estos criterios de valoración se ha validado en relación con la progresión clínica ni la supervivencia, por lo que no es posible ofrecer recomendaciones firmes sobre la definición de recidiva bioquímica.

14.3.3 Seguimiento del PSA después de la prostatectomía radical

Cabe esperar que el PSA sea indetectable 6 semanas después de una prostatectomía radical satisfactoria (12). Un valor de PSA persistentemente elevado significa que sigue habiendo tejido productor de PSA en el organismo. En los pacientes tratados mediante prostatectomía radical, normalmente se piensa que este hecho obedece a un cáncer residual por micrometástasis no detectadas o indetectables de antemano o a enfermedad residual en la pelvis debida posiblemente a unos bordes quirúrgicos positivos.

Una concentración de PSA que aumenta con rapidez (velocidad del PSA alta, tiempo de duplicación del PSA corto) indica metástasis a distancia, mientras que una concentración de PSA que aumenta más tarde y con lentitud tiene más probabilidades de indicar una recidiva local de la enfermedad. El tiempo hasta la recidiva del PSA y la diferenciación del tumor también son factores predictivos importantes que distinguen entre recidiva local y sistémica (13,14). Se ha comprobado que tanto el fracaso del tratamiento local como las metástasis a distancia aparecen con concentraciones indetectables de PSA. Es un hecho muy raro y aparece casi exclusivamente en pacientes con una anatomía patológica desfavorable (tumores indiferenciados) (15,16).

Esto supone que, en los pacientes con una anatomía patológica relativamente favorable (< pT3, pN0, puntuación de Gleason < 8), la determinación del PSA, junto con los antecedentes específicos de la enfermedad, podría mantenerse como la única prueba de seguimiento después de la prostatectomía radical.

14.3.4 Seguimiento del PSA tras la radioterapia

La concentración de PSA disminuye lentamente después de la radioterapia en comparación con la prostatectomía radical. El valor umbral óptimo de un nadir de PSA favorable tras la radioterapia suscita cierta controversia. La consecución de un nadir de PSA inferior a 0,5 ng/ml parece asociarse a una evolución favorable (17). El intervalo antes de alcanzar el nadir de PSA puede ser muy largo y, en ocasiones, llegar a tardar 3 años o más. Un PSA que aumenta más de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA es la definición actual de recidiva bioquímica después de la radioterapia (10). Además, tras la radioterapia, el tiempo de duplicación del PSA se ha correlacionado con el foco de recidiva; los pacientes con recidiva local presentaron un tiempo de duplicación de 13 meses en comparación con 3 meses en aquellos con recidiva a distancia (18).

14.3.5 Tacto rectal (TR)

El TR se realiza para comprobar si existen signos de recidiva local de la enfermedad. Es muy difícil interpretar los hallazgos del TR tras el tratamiento curativo, especialmente después de la radioterapia. Un nódulo recién detectado debe plantear la sospecha de recidiva local.

Como ya se ha mencionado, es posible una recidiva local tras el tratamiento curativo sin un aumento concomitante de la concentración de PSA (15,16). Sin embargo, este hecho sólo se ha confirmado en pacientes con una anatomía patológica desfavorable, es decir, en aquellos con tumores indiferenciados. Por tanto, la determinación del PSA y el TR constituyen la combinación más útil de pruebas como exploración inicial en el seguimiento después de la radioterapia o la prostatectomía radical, si bien es posible que la determinación del PSA sea la única prueba en los casos con anatomía patológica favorable (19).

14.3.6 Ecografía transrectal (ETR) y biopsia

La ETR y la biopsia no tienen cabida en el seguimiento habitual de los pacientes asintomáticos y, actualmente, sólo rara vez tras la recidiva bioquímica. La ETR no sirve sola como herramienta diagnóstica, sino que habitualmente debe combinarse con una biopsia para confirmar la presencia de una recidiva local. El objetivo de esta investigación es confirmar un diagnóstico histológico de recidiva local de la enfermedad. Sólo se encuentra justificada cuando el hallazgo de una recidiva local vaya a afectar a las decisiones terapéuticas (véase una exposición más detallada en el apartado 16).

14.3.7 Gammagrafía ósea

La finalidad de la gammagrafía ósea es detectar metástasis óseas. No se recomienda en el seguimiento sistemático de los pacientes asintomáticos, pero podría estar indicada en los pacientes con valores elevados de PSA en que los hallazgos influirán en la decisión terapéutica. También está indicada en los pacientes con síntomas que surgen del esqueleto, dado que las metástasis pueden aparecer incluso con un PSA indetectable (15,16).

14.3.8 Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM)

La TC y la RM tampoco tienen cabida en el seguimiento habitual de los pacientes asintomáticos. Pueden utilizarse selectivamente en la evaluación tras la recidiva bioquímica antes de tomar decisiones terapéuticas (véase el apartado 16).

14.4 ¿Cuándo hacer seguimiento?

En la mayoría de los pacientes en los que se produce un fracaso el tratamiento del CaP, éste aparece pronto, aun cuando el fracaso sólo se torna clínicamente evidente después de varios años. Por consiguiente, el paciente debe ser objeto de un seguimiento más estrecho durante los primeros años después del tratamiento, cuando es mayor el riesgo de fracaso. Se recomienda realizar una determinación del PSA, obtener antecedentes específicos de la enfermedad y un TR con los siguientes intervalos: 3, 6 y 12 meses después de la intervención, luego cada 6 meses hasta los 3 años y, posteriormente, de forma anual. El propósito de la primera visita a la consulta consiste principalmente en detectar complicaciones relacionadas con el tratamiento y ayudar a los pacientes a afrontar la nueva situación. Las características del tumor o el paciente pueden permitir alteraciones de este programa. Por ejemplo, los pacientes con tumores poco diferenciados y localmente avanzados o con bordes positivos pueden ser objeto de un seguimiento más estrecho que aquellos con tumores bien diferenciados, intracapsulares o limitados a la pieza. Evidentemente, la edad avanzada y la comorbilidad asociada pueden hacer que un mayor seguimiento de pacientes asintomáticos sea superfluo.

14.5 Recomendaciones relativas al seguimiento tras el tratamiento con intención curativa

	GR
En los pacientes asintomáticos, los antecedentes específicos de la enfermedad y una determinación del PSA complementada con un TR son las pruebas recomendadas en el seguimiento sistemático. Deben realizarse 3, 6 y 12 meses después del tratamiento, luego cada 6 meses hasta los 3 años y, posteriormente, de forma anual.	B
Después de una prostatectomía radical, una concentración sérica de PSA superior a 0,2 ng/ml se asocia a enfermedad residual o recidivante.	B
Después de la radioterapia, una elevación del PSA más de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA, en lugar de un valor umbral específico, es el signo más fiable de enfermedad persistente o recidivante.	B
Tanto un nódulo palpable como una elevación de la concentración sérica de PSA pueden ser signos de recidiva local.	B
La detección de una recidiva local mediante ETR y biopsia sólo se recomienda cuando vaya a influir en el plan de tratamiento. En la mayoría de los casos, la ETR y la biopsia no son necesarias antes del tratamiento de segunda línea.	B
Las metástasis pueden detectarse mediante TC/RM de la pelvis o gammagrafía ósea. En los pacientes asintomáticos, estas pruebas pueden omitirse cuando la concentración sérica de PSA sea menor de 120 ng/ml, si bien los datos referentes a esta cuestión son escasos.	C
No se recomienda la realización sistemática de gammagrafías óseas ni otras técnicas de imagen en los pacientes asintomáticos. Cuando un paciente presente dolor óseo ha de contemplarse la realización de una gammagrafía ósea con independencia de la concentración sérica de PSA.	B

GR = grado de recomendación

14.6 Bibliografía

- Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001 Aug;28(3):555-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11590814>
- Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002 Aug;168(2):536-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131304>
- Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005 Mar;173(3):797-802.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272>
- Taylor JA III, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006 Sep;98(3):540-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925750>
- Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3973-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
- Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004 Apr;58(4):382-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161124>

7. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000 Jun;163(6): 1632-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
8. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx PSA assay. *Urology* 1996 Jun;47(6):878-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677580>
9. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar;37(5):1035-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>
10. Roach III M, Hanks G, Thames jr H, Schelhammer P, Shipley WU, Sokol GE, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jul;65(4):965-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415>
11. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5): 927-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971038>
12. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989 May;141(5):1076-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795>
13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May;43(5):649-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
14. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1821-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
15. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2128-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474>
16. Leibman BD, Dilliougugil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995 Dec;76(12):2530-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625081>
17. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Mar;64(4):1140-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506>
18. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1412-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843>
19. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol* 2005 Aug;48(6):906-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322>

15. SEGUIMIENTO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO HORMONAL

15.1 Introducción

Una proporción importante de pacientes tratados con tratamiento hormonal presenta tumores metastásicos o localmente avanzados en el momento del diagnóstico. Este hecho afectará al esquema de seguimiento porque la recidiva bioquímica suele asociarse a una progresión sintomática rápida.

15.2 Finalidad del seguimiento

- Los objetivos principales del seguimiento de estos pacientes son:
- Controlar la respuesta al tratamiento.
- Garantizar que se cumple el tratamiento.
- Detectar posibles complicaciones del tratamiento hormonal.
- Orientar las modalidades de tratamiento sintomático paliativo en el momento del escape hormonal.

Sin embargo, ha de aclararse la utilidad de las pruebas complementarias en diversos estadios de la enfermedad para evitar la práctica de estudios innecesarios y un coste económico excesivo para la comunidad. Además, unas recomendaciones estrictas de procedimientos de seguimiento sólo son útiles cuando pueden ofrecerse estrategias terapéuticas eficaces a los pacientes en caso de progresión de la enfermedad. Hasta la fecha, aún no se ha resuelto la cuestión del inicio precoz o tardío del tratamiento no hormonal en el CaP resistente a la castración (CaPRC), por lo que el seguimiento debe realizarse de forma individualizada. A tenor de los conocimientos actuales, no es posible formular recomendaciones estrictas acerca de los procedimientos de seguimiento tras el tratamiento hormonal.

15.3 Métodos de seguimiento

15.3.1 Control del antígeno prostático específico

El PSA constituye un buen marcador para seguir la evolución del CaP metastásico. El valor pronóstico del PSA (predicción de la duración de la respuesta al tratamiento hormonal), basado en el valor previo al tratamiento inicial o en la reducción del PSA durante los tres a seis primeros meses, se ha utilizado para controlar el CaP en los últimos decenios (1,2).

La concentración inicial de PSA refleja la extensión de la enfermedad metastásica, aunque algunos tumores poco diferenciados no secretan PSA. La utilidad pronóstica del valor previo al tratamiento de PSA se ha evaluado de forma variable en la bibliografía y no debe utilizarse únicamente para predecir la duración de la respuesta al tratamiento (3).

La respuesta al tratamiento puede evaluarse mediante la variación de la concentración sérica de PSA como criterio de valoración indirecto de la supervivencia en los pacientes con CaP metastásico recién diagnosticado después del inicio del tratamiento hormonal. Los pacientes con el valor absoluto más bajo de PSA sérico (< 0,2 ng/ml) también presentaron la mayor supervivencia en comparación con los que obtuvieron un valor de 0,2-4,0 o > 4,0 ng/ml (4). Se observaron resultados similares en otros estudios sobre el CaP localmente avanzado y metastásico (5,6). Se ha demostrado que la respuesta del PSA es igual de importante en los pacientes que reciben tratamiento hormonal debido a un aumento del PSA después de tratamientos con intención curativa (prostatectomía radical, radioterapia). Los pacientes con la mejor respuesta también presentaron la mayor supervivencia (7,8).

A pesar de su utilidad para determinar la respuesta al tratamiento en pacientes concretos, la utilidad del PSA como criterio de valoración indirecto en los ensayos clínicos es más controvertida (9). Después de la fase inicial de respuesta al tratamiento hormonal, los pacientes deben ser vigilados periódicamente para detectar y tratar las posibles complicaciones del escape endocrino, ya que la progresión clínica de la enfermedad se produce tras una mediana de 12-18 meses de tratamiento en los pacientes con tumores en estadio M1. Se ha comprobado que el control periódico del PSA en pacientes asintomáticos permite detectar antes el escape bioquímico, ya que la elevación de la concentración de PSA suele preceder a la aparición de síntomas clínicos en varios meses. Sin embargo, ha de destacarse que la concentración de PSA no es un marcador fiable del escape y no puede emplearse sola como prueba de seguimiento. Se ha comunicado la aparición de progresión clínica de la enfermedad (dolor óseo) con cifras normales de PSA.

15.3.2 Control de la creatinina, hemoglobina y función hepática

El control de la creatinina tiene cierta utilidad porque puede detectar una obstrucción de las vías urinarias superiores en pacientes con cáncer avanzado que podrían necesitar alivio mediante, por ejemplo, nefrostomía percutánea o endoprótesis en doble J.

La hemoglobina y las pruebas de función hepática pueden indicar progresión de la enfermedad o toxicidad del tratamiento hormonal, lo que puede conllevar la interrupción del tratamiento hormonal (por ejemplo, hepatotoxicidad por antiandrógenos no esteroideos).

Ha de tenerse en cuenta el hecho de que las cifras de hemoglobina disminuirán en un 20 % con la privación androgénica (10).

La fosfatasa alcalina y sus isoenzimas específicas del hueso pueden utilizarse para controlar a los pacientes con enfermedad en estadio M1b. Estos marcadores tienen la ventaja de no verse influidos directamente por el tratamiento hormonal en comparación con el PSA. Hay que recordar que el incremento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina también puede deberse a osteoporosis inducida por la privación androgénica (11). En esta situación puede ser útil la determinación de la fosfatasa alcalina específica del hueso.

15.3.3 Gammagrafía ósea, ecografía y radiografía de tórax

En la práctica habitual, los pacientes asintomáticos con un valor de PSA normal no deben someterse a una gammagrafía ósea a intervalos regulares ya que la progresión de la enfermedad se detecta con mayor fiabilidad mediante la determinación del PSA, que también tiene un menor coste (12-14).

Además, la interpretación de las gammagrafías óseas resulta difícil en ocasiones y la aparición de un nuevo foco de captación o el deterioro de lesiones preexistentes en un paciente asintomático no modifica la estrategia terapéutica.

En los casos en que exista una sospecha clínica o analítica de progresión de la enfermedad puede estar indicada una radiografía de tórax o una ecografía renal y hepática. Las técnicas de imagen también deben estar orientadas por los síntomas. Sin embargo, no se recomienda el uso sistemático de estas exploraciones en los pacientes asintomáticos. En el CaPRC, las exploraciones de seguimiento han de individualizarse con la finalidad de mantener la calidad de vida del paciente.

Durante el TPA a largo plazo podría recomendarse la medición regular de la densidad mineral ósea (DMO) (grado de comprobación científica: 3) según la puntuación T inicial (15): cada dos años cuando la puntuación T inicial es < 1,0 o anualmente cuando oscila entre 1,0 y 2,5 en ausencia de factores de riesgo asociados. Por lo demás, deberá haberse iniciado un tratamiento activo al inicio del TPA.

15.4 Control de la testosterona

La mayoría de los pacientes con CaP tratados con análogos de la LHRH alcanzan valores séricos de testosterona iguales o inferiores a la concentración de castración (< 20 ng/dl). Sin embargo, aproximadamente el 13 %-38 % no alcanza este objetivo terapéutico, mientras que el 2 %-17 % no logra una concentración sérica de testosterona inferior a 50 ng/dl (16-18). Además, algunos pacientes presentan picos de testosterona durante el tratamiento a largo plazo con la readministración del agonista, lo que se describe como 'efecto agudo sobre crónico' (19). Los picos de testosterona también pueden observarse en cualquier momento del tratamiento, lo que se denomina 'respuesta intercurrente'; pueden producirse en el 2 %-13 % de los pacientes tratados con agonistas de la LHRH (20-22).

Existe información limitada acerca de la concentración óptima de testosterona que es necesario alcanzar en el tratamiento del CaP. Estudios recientes han indicado que unas concentraciones de testosterona más bajas pueden asociarse a mejores resultados. En un estudio de 73 varones con CaP no metastásico tratados con supresión androgénica de la LHRH (23), los que presentaron aumentos intercurrentes de la testosterona tuvieron una tasa reducida de supervivencia bioquímica. La supervivencia media sin progresión independiente de andrógenos en los pacientes con aumentos intercurrentes de la testosterona (incremento > 32 ng/dl) fue de 88 meses (IC del 95 %: 55-121) frente

a 137 meses (IC del 95 %: 104-170) en aquellos sin aumentos intercurrentes ($p < 0,03$). En una serie retrospectiva de 129 varones con CaP metastásico tratados con agonistas de la LHRH, el riesgo de muerte se correlacionó significativamente con la concentración sérica de testosterona a los 6 meses en un análisis multifactorial (24).

A la vista de estos resultados, la determinación de la concentración sérica de testosterona, así como la concentración sérica de PSA, debería formar parte de la práctica clínica en los varones que reciben tratamiento con LHRH. El momento de realización de las determinaciones de testosterona no está definido claramente. La primera evaluación de la concentración de testosterona puede recomendarse al cabo de un mes de iniciar el tratamiento con LHRH para comprobar el nadir de testosterona logrado antes de la readministración del agonista. Puede realizarse una evaluación de la concentración de testosterona a los 6 meses para evaluar la eficacia del tratamiento y garantizar que se mantiene la concentración de castración.

En caso contrario puede intentarse el cambio a otro fármaco con acción sobre la LHRH o una orquiectomía quirúrgica. En los pacientes con aumento del PSA o signos clínicos de progresión, la concentración de testosterona debe evaluarse en todos los casos para confirmar un estado de resistencia a la castración.

15.5 Control de las complicaciones metabólicas

El TPA resulta beneficioso en los pacientes con CaP, si bien se acompaña de un mayor número de complicaciones de lo que cabría esperar. Los efectos secundarios más frecuentes de unas cifras bajas de testosterona comprenden sofocos, ausencia de libido, disfunción eréctil, ginecomastia y pérdida de densidad mineral ósea. Sin embargo, estudios recientes han señalado además que los varones con concentraciones bajas de testosterona presentan una mayor prevalencia de complicaciones metabólicas, como resistencia a la insulina (25-27), rigidez arterial (25,26), diabetes (28-30) y síndrome metabólico (31,32). El TPA a corto plazo (3-6 meses) da lugar a la aparición de resistencia a la insulina (25-27), mientras que el TPA a largo plazo (12 meses o más) se asocia a hiperglucemia y diabetes franca (29). La investigación ha revelado que el síndrome metabólico está presente en más del 50 % de los varones que reciben TPA a largo plazo, lo que les predispone a un mayor riesgo cardiovascular (33). Los varones con síndrome metabólico tienen casi tres veces más probabilidades de fallecer por cardiopatía coronaria y otras enfermedades cardiovasculares (34), que se han convertido en la causa actual más frecuente de muerte en los pacientes con CaP, superando incluso a la mortalidad por CaP (35).

A la vista de estos resultados, una interconsulta cardiológica podría ser beneficiosa en los varones con antecedentes de enfermedad cardiovascular y en los mayores de 65 años antes de iniciar el TPA. Todos los pacientes deben someterse a un cribado de la diabetes mediante una determinación de la glucemia en ayunas y la HbA1c (en el momento basal y posteriormente cada 3 meses). En ciertos casos puede ser necesaria una prueba de tolerancia a la glucosa. Los varones con alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes deben ser objeto de una interconsulta endocrinológica. Los pacientes tratados con TPA han de recibir asesoramiento sobre la modificación del modo de vida (dieta, ejercicio, dejar de fumar, etc.) y ser tratados de toda enfermedad preexistente, como diabetes, hiperlipidemia o hipertensión (36,37). El control de la glucosa en ayunas, el perfil de lípidos y la presión arterial se recomienda en todos los pacientes tratados con TPA a largo plazo. La relación entre riesgos y beneficios del TPA debe tenerse en cuenta en los pacientes con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, sobre todo cuando es posible retrasar el inicio del tratamiento (38,39).

15.6 Cronología del seguimiento

Tras la instauración del tratamiento hormonal, se recomienda realizar un seguimiento al cabo de tres y seis meses. Estas recomendaciones deben individualizarse y ha de indicarse a todos los pacientes que se pongan en contacto con el médico en caso de síntomas molestos.

15.6.1 Pacientes en estadio M0

Cuando existe una buena respuesta al tratamiento, es decir, mejoría sintomática, buen afrontamiento psicológico, buen cumplimiento terapéutico y una concentración sérica de PSA inferior a 4 ng/ml, las visitas de seguimiento se programan cada seis meses.

15.6.2 Pacientes en estadio M1

Cuando existe una buena respuesta al tratamiento, es decir, buena mejoría sintomática, buen afrontamiento psicológico, buen cumplimiento terapéutico y una concentración sérica de PSA inferior a 4 ng/ml, las visitas de seguimiento se programan cada tres a seis meses. Ha de informarse a los pacientes de los síntomas clínicos que podrían indicar compresión medular, así como indicarles que consulten a un médico de inmediato en caso de producirse.

15.6.3 CaP resistente a la castración

Los pacientes con progresión de la enfermedad, o sin respuesta según los criterios mencionados anteriormente, requieren un esquema de seguimiento individualizado.

15.7 Recomendaciones relativas al seguimiento después del tratamiento hormonal

Recomendación	GR
En primer lugar, los pacientes deben ser evaluados a los tres y seis meses del comienzo del tratamiento. Como mínimo, las pruebas han de incluir una determinación del PSA, TR, concentración de testosterona y evaluación exhaustiva de los síntomas para evaluar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios de los tratamientos administrados.	B
El seguimiento debe adaptarse a cada paciente, con arreglo a los síntomas, factores pronósticos y tratamiento administrado.	C
En los pacientes con enfermedad en estadio M0 y una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento se programa cada seis meses y debe incluir, como mínimo, antecedentes específicos de la enfermedad, TR y determinación del PSA sérico.	C
En los pacientes con enfermedad en estadio M1 y una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento se programa cada tres a seis meses.	
Como mínimo, debe incluir antecedentes específicos de la enfermedad, TR y determinación del PSA sérica y suele complementarse con hemoglobina, creatinina sérica y determinación de la fosfatasa alcalina.	C
Ha de informarse a los pacientes (sobre todo en caso de estadio M1b) de los signos clínicos que podrían indicar una compresión medular.	
Cuando aparece progresión de la enfermedad, o si el paciente no responde al tratamiento administrado, debe individualizarse el seguimiento.	C
No se recomienda la realización sistemática de pruebas de imagen en los pacientes estables.	B

15.8 Bibliografía

1. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987 Nov;138(5):1181-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2444720>
2. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989;4:323-8.
3. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993 Nov;20(4):749-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505983>
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford DE, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a

- strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3984-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051>
5. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002 Sep;168(3):995-1000.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187207>
 6. Collette L, de Reijke TM, Schröder FH; EORTC Genito-Urinary Group. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):182-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875936>
 7. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Cote K, Sun L, Lubeck D, Renshaw AA, Loffredo M, Chen M. Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Natl Cancer Inst* 2004 Apr;96(7):509-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069112>
 8. Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005 Sep;23(27):6556-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170163>
 9. Collette L, Burzykowski T, Carroll KJ, Newling D, Morris T and Schroder FH. Is prostate antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals. *J Clin Oncol* 2005 Sep;23(25):6139-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135480>
 10. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997 Jun;79(6):933-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202563>
 11. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):101-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461>
 12. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992 Sep;70(3):295-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920>
 13. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 May;145(5):907-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707989>
 14. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992;65(778):861-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384917>
 15. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21(5):392-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551>
 16. Tombal B, Berges R. Corrigendum to: How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? [*Eur Urol Suppl* 4/8 (2005) 30-6]. *Eur Urol* 2006;49(5):937.
 17. Morote J, Esquena S, Abascal JM, Trilla E, Cecchini L, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006;77(2): 135-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888418>
 18. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Jan;49(1):54-8; discussion 58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314038>
 19. Sharifi R, Browneller R; Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002 Sep;168(3):1001-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187208>
 20. Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004 Dec;64(6):1177-81.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596193>
21. Fontana D, Mari M, Martinelli A, Boccafoschi C, Magno C, Turriziani M, Maymone SS, Cunico SC, Zanollo A, Montagna G, Frongia M, Jacobellis U. 3-month formulation of goserelin acetate ('Zoladex' 10.8-mg depot) in advanced prostate cancer: results from an Italian, open, multicenter trial. *Urol Int* 2003;70(4):316-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740498>
 22. Khan MS, O'Brien A. An evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of leuprorelin acetate 3M-depot in patients with advanced and metastatic carcinoma of the prostate. *Urol Int* 1998;60(1): 33-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519419>
 23. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698136>
 24. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010 Mar 1;105(5):648-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747358>
 25. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Sep;86(9):4261-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549659>
 26. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003 Feb;104(2):195-201.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546642>
 27. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434464>
 28. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000 Apr;23(4):490-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10857940>
 29. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006 Feb;106(3):581-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388523>
 30. Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology* 2007 Dec;70(6):1104-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158027>
 31. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27:1036-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111517>
 32. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2618-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687322>
 33. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;24(24):3979-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050>
 34. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537>
 35. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2285-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126804>
 36. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jun;93(6):2042-9.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349064>
37. Mohile SG, Mustian K, Bylow K, Hall W, Dale W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jun;70(3):235-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952456>
38. Schwandt A, Garcia JA. Complications of androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009 May;19(3):322-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19318949>
39. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009 May;181(5):1998-2006; discussion 2007-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225>

16. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

16.1 Generalidades

Los procedimientos curativos primarios, como la prostatectomía radical (PR) y la radioterapia, son opciones terapéuticas consolidadas en el tratamiento del CaP localizado. Los avances técnicos en la cirugía han mejorado la eficacia terapéutica, mientras que las mejoras de la radioterapia han reducido la morbilidad y la toxicidad asociadas al tratamiento. Sin embargo, sigue habiendo un riesgo importante de recidiva del cáncer después del tratamiento. Entre el 27 % y el 53 % de todos los pacientes que se someten a radioterapia o PR presentará recidivas locales o a distancia en los 10 años siguientes al tratamiento inicial y el 16 %-35 % recibirá un tratamiento de segunda línea en los 5 años siguientes al tratamiento inicial (1-6).

16.2 Definiciones

16.2.1 Definición de fracaso del tratamiento

En años anteriores, el fracaso del tratamiento se definía como una recidiva en el tacto rectal (TR) o la aparición de metástasis. En la actualidad, se define como una elevación del PSA, después de un estudio realizado por Pound y cols. (7), quienes observaron que ninguno de los pacientes que fueron seguidos durante más de 5 años presentó recidiva sin un aumento concomitante del PSA.

El valor de PSA que define el fracaso del tratamiento difiere entre los pacientes tratados con PR y los tratados con radioterapia. Después de una prostatectomía retropúbica radical (PRR), dos determinaciones consecutivas de PSA > 0,2 ng/ml parecen representar un consenso internacional que define el cáncer recidivante (6,8). Sin embargo, aún no está clara la definición más apropiada de progresión bioquímica después de la PR.

En un análisis retrospectivo de 2.782 varones que se habían sometido a una PR por CaP clínicamente localizado, Amling y cols. (9) determinaron el mejor umbral de PSA para definir la recidiva bioquímica. Una vez detectada la recidiva del PSA, se observó un aumento subsiguiente del PSA en el 49 %, 62 % y 72 % de los pacientes que tuvieron una concentración de PSA de 0,2, 0,3 y 0,4 ng/ml, respectivamente. Estos datos indican que tan sólo la mitad de los pacientes con un PSA de 0,2 ng/ml presentará progresión adicional, así como que estos pacientes pueden ser tratados inicialmente mediante vigilancia (9). Stephenson y cols. (2006) han presentado datos similares (10), al identificar un valor de PSA \geq 0,4 ng/ml como el mejor umbral para explicar el desarrollo de metástasis a distancia entre 10 definiciones posibles, que se obtuvieron a partir de una revisión retrospectiva de 75 pacientes en los que surgieron metástasis a distancia después de la PR. Así pues, un umbral de 0,4 ng/ml resulta adecuado para definir la progresión con relevancia clínica que requiere tratamiento de rescate.

Después de la radioterapia, una definición razonable de recidiva bioquímica consiste en tres aumentos consecutivos, según las recomendaciones del grupo de consenso de la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) (11). La nueva definición indica una recidiva cuando el

aumento del PSA es ≥ 2 ng/ml mayor que el valor nadir de PSA, independientemente de la concentración sérica del nadir (12).

16.2.2 Definición de recidiva

- Después de la PR, unos valores de PSA $> 0,2$ ng/ml confirmados en dos determinaciones consecutivas representan un cáncer recidivante.
- Después de la radioterapia, un valor de PSA de 2 ng/ml por encima del nadir tras la radioterapia representa un cáncer recidivante.

16.3 Recidiva local o sistémica

Con respecto al tratamiento adicional, cuando se ha diagnosticado una recidiva del PSA, tiene gran importancia determinar si la recidiva ha aparecido en focos locales o a distancia. Aproximadamente el 50 % de los pacientes que se someten a una PRR tendrá enfermedad local y el resto, enfermedad a distancia sola o enfermedad a distancia y local (11).

Entre los parámetros importantes que ayudan a diferenciar entre recidiva local y a distancia figuran:

- Cronología del aumento del PSA después de la cirugía.
- Velocidad del PSA (V-PSA).
- TD-PSA.
- Estadio histopatológico.
- Puntuación de Gleason en la pieza de prostatectomía.

Las elevaciones de la concentración de PSA que aparecen en los dos primeros años después de la cirugía tienen más probabilidades de asociarse a recidivas a distancia (12). La investigación ha demostrado que una mediana del tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) < 4 meses podría asociarse a recidiva a distancia, mientras que una mediana de TD-PSA ≥ 12 meses predice una recidiva local (13). Según un estudio reciente (14), se observó una velocidad de PSA $< 0,75$ ng/ml/año en el 94 % de los pacientes con recidiva local, mientras que el 56 % de aquellos con metástasis a distancia presentó una velocidad del PSA $> 0,75$ ng/ml/año. No hay indicación para realizar biopsias guiadas por ecografía de la anastomosis vesicouretral con el fin de diagnosticar una recidiva local debido a la baja sensibilidad y la escasa exactitud predictiva de este método en los varones con cifras de PSA crecientes $< 1,0$ ng/ml.

Con la radioterapia, todo PSA en elevación continua después de un nadir tras la radioterapia es un indicador de recidiva local, diseminación metastásica sistémica o una combinación de ambas (11,14-16). Sin embargo, debido al fenómeno conocido de rebote del PSA, la recidiva bioquímica se define como un aumento del PSA de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA según la guía clínica de la ASTRO. Después de la radioterapia, una elevación tardía y lenta del PSA es un signo exclusivo de recidiva local.

La recidiva local se define por:

- Biopsia prostática que demuestra la presencia de células malignas 18 meses después, como mínimo, de la radioterapia inicial junto con una elevación asociada del PSA. Sin embargo, la biopsia de próstata sólo se encuentra indicada cuando se contempla un tratamiento de rescate local secundario con intención curativa.

y

- Ausencia de datos de diseminación metastásica documentada mediante TC o RM y gammagrafía ósea.

16.3.1 Definición de fracaso local y sistémico

- El fracaso local después de una PR se predice con una probabilidad del 80 % por una elevación del PSA > 3 años después de la PR, un TD-PSA \geq 11 meses, una puntuación de Gleason \leq 6 y un estadio \leq pT3a pN0, pTx R1.
- El fracaso sistémico después de una PR se predice con una exactitud > 80 % por un aumento del PSA < 1 año después de la PR, un TD-PSA de 4-6 meses, una puntuación de Gleason de 8-10 y un estadio pT3b, pTxpN1.
- El fracaso local tras la radioterapia se documenta mediante una biopsia prostática positiva y estudios de imagen negativos.
- La biopsia prostática después de la radioterapia sólo es necesaria cuando están indicados procedimientos locales, como una prostatectomía de rescate, en un paciente dado.

16.4 Evaluación de la progresión del PSA

Antes del estudio diagnóstico exhaustivo de los pacientes con recidiva del PSA tras el tratamiento local, se les ha de estratificar en los que son candidatos a tratamiento de rescate y los que no. A continuación, se les debe subestratificar en candidatos al tratamiento local de rescate y los que podrían requerir tratamiento sistémico. Todos los procedimientos diagnósticos sólo deben realizarse cuando es probable que tengan consecuencias terapéuticas.

En los últimos años, la recidiva de la enfermedad se confirma en los pacientes con progresión del PSA después del tratamiento inicial con fines curativos mediante investigaciones adicionales, como exploraciones físicas y ecográficas, así como estudios radiológicos o biopsias de la fosa prostática y la anastomosis vesicouretral.

En los pacientes que sólo presentan una progresión del PSA asintomática, el rendimiento es muy bajo. Lange y cols. (14) han demostrado que la recidiva bioquímica precede a la enfermedad clínica en 6-48 meses. En general, el TR no resulta útil en los varones con concentraciones indetectables o muy bajas de PSA. En un estudio reciente efectuado por Obek y cols. (17), tan sólo 4/72 pacientes (5,5 %) con recidiva del PSA después de la PR presentaron un TR anormal.

Se realizan estudios de imagen para diferenciar recidivas locales de sistémicas con el fin de garantizar que se utilice la modalidad terapéutica más adecuada. Sin embargo, hay que recordar que la mayoría de los estudios de imagen carecen de sensibilidad suficiente para identificar la localización anatómica del CaP recidivante con un valor de PSA inferior a 0,5 o 1,0 ng/ml.

16.4.1 Procedimientos diagnósticos en caso de recidiva del PSA después de una PR

Tradicionalmente, se han utilizado gammagrafías óseas y TC abdominales para evaluar las elevaciones del PSA después de un tratamiento primario. Sin embargo, ambos estudios de imagen se caracterizan por una sensibilidad y una especificidad bajas y podrían omitirse con seguridad en el estudio sistemático de los pacientes con recidivas. Recientemente, Cher y cols. (18) estudiaron 144 gammagrafías óseas en 93 pacientes con recidiva del PSA tras una PRR, de los que 122 se habían sometido a una PR sin tratamiento hormonal, mientras que 22 habían recibido TPA neoadyuvante o adyuvante. Tan sólo el 4,1 % y 27 % de las gammagrafías óseas fueron positivas para enfermedad metastásica; el PSA mínimo asociado a datos positivos fue de 46 ng/ml en ausencia de TPA adyuvante, mientras que el valor mínimo de PSA fue de 15,47 ng/ml en los pacientes que habían recibido tratamiento hormonal (TH).

La probabilidad de una gammagrafía ósea positiva sigue siendo \leq 5 % hasta que la concentración sérica de PSA no alcance, como mínimo, 40 ng/ml. Otros grupos han obtenidos datos similares, al comprobar que los pacientes con una gammagrafía ósea positiva real tuvieron un valor medio de PSA > 60 ng/ml y una velocidad del PSA de 22 ng/ml/año (19,20). En un análisis de regresión logística, el PSA y la velocidad del PSA permitieron predecir los hallazgos en la gammagrafía ósea, mientras que la velocidad del PSA predijo el resultado de la TC. La probabilidad de una gammagrafía ósea positiva

y una TC positiva fue del 9,4 % y 14 %, respectivamente, entre los 132 pacientes con recidiva bioquímica. Sin embargo, podría haber una ligera diferencia entre los pacientes que se han sometido a una PRR o a radioterapia, según lo constatado por Johnstone y cols. (21), en cuyo estudio el 5 % y 30 %, respectivamente, de las gammagrafías óseas fueron positivas.

En resumen, la gammagrafía ósea y la TC no tienen valor diagnóstico añadido a menos que la concentración sérica de PSA sea mayor de 20 ng/ml o la velocidad del PSA supere 20 ng/ml/año.

Se ha descrito que la obtención de imágenes con una bobina endorrectal es una técnica útil para detectar recidivas locales después de una PR (22). En una serie de 48 pacientes se identificó correctamente una recidiva local en el 81 %, con un PSA medio de 2 ng/ml en el momento del diagnóstico.

En otra serie de 72 varones con recidiva del PSA después de la PR se evaluó la exactitud diagnóstica de la RM endorrectal (23). El PSA total medio fue de 1,23 +/- 1,3 ng/ml y los varones se sometieron a una RM endorrectal en un sistema de 1,5 T. Estos datos se compararon con varias referencias de recidiva local:

- Resultados de la biopsia del lecho de la prostatectomía.
- Resultados de la tomografía por emisión de positrones con colina.
- Reducción o elevación del PSA tras la radioterapia pélvica.
- Modificación del PSA durante la vigilancia activa.

La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la exactitud fueron del 61,4 %, 82,1 %, 84,4 %, 57,5 % y 69,4 % con la RM endorrectal sin contraste y del 84,1 %, 89,3 %, 92,5 %, 78,1 % y 86,1 % con la RM endorrectal con contraste. Se constató una diferencia estadísticamente significativa entre la exactitud y la sensibilidad de las dos evaluaciones ($\chi^2 = 5,33$; $p = 0,02$ y $\chi^2 = 9,00$; $p = 0,0027$).

Aunque la RM endorrectal parece muy sensible y predictiva para identificar recidivas locales después de la PR, en la actualidad no constituye una técnica de imagen que haya de realizarse sistemáticamente en todos los casos. Esto se debe a que las recidivas locales y sistémicas se diferencian a una concentración de PSA inferior a 0,5 ng/ml (véase el apartado 16.6). Con estos valores de PSA, la RM endorrectal sigue siendo demasiado insensible y demasiado inexacta.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se ha aplicado con éxito en muchos cánceres humanos para la identificación precoz de recidivas locales o sistémicas. En el CaP existen datos publicados escasos, pero prometedores, sobre la eficacia clínica de la PET para detectar recidivas locales después de una PR (23,24). Sin embargo, no hay que olvidar que la captación de ^{11}C -colina no es específica de CaP y que, en ocasiones, puede deberse a lesiones intraprostáticas inflamatorias.

En una serie de 31 pacientes con progresión bioquímica después de la PR, la PET con (^{11}C)acetato presentó una sensibilidad y una especificidad elevadas para detectar recidivas locales con concentraciones séricas de PSA > 1 ng/ml (24). En otra serie reciente de 43 pacientes con diagnóstico reciente de CaP se comprobó una correlación significativa entre la captación de ^{11}C -colina y la localización intraprostática del CaP según lo analizado en piezas de PR (25). Se han presentado resultados similares en relación con la detección de un CaP localmente recidivante después de la radioterapia (26). Sin embargo, la sensibilidad respecto a la extensión extraprostática fue significativamente más baja con la ^{11}C -PET que con la RM.

En la serie más reciente para evaluar la utilidad de la PET/TC con ^{11}C -colina en pacientes con recidiva bioquímica después de una PR se identificó una relación significativa con el PSA: la sensibilidad para identificar la localización de metástasis fue del 20 %-36 % con unos valores de PSA ≤ 1 ng/ml y aumentó al 63 %-83 % en los varones con unos valores de PSA ≥ 3 ng/ml (27-30).

Castelucci y cols. (2009) (31) evaluaron el efecto del PSA total en el momento de realizar una PET/TC con (^{11}C)colina (PSA desencadenante), de la V-PSA y del TD-PSA sobre la tasa de detección de la PET/TC con (^{11}C)colina en 190 pacientes con recidiva del PSA tras una PR (media, 4,2; mediana, 2,1; intervalo, 0,2-25,4 ng/ml). La PET/TC con (^{11}C)colina detectó una recidiva de la enfermedad en

74 de 190 pacientes (38,9 %). La tasa de detección de la PET/TC con (11)C-colina fue del 25 %, 41 % y 67 % en los cuatro subgrupos de PSA:

- 19 % en el grupo de $PSA \leq 1$ ng/ml (51 pacientes).
- 25 % en el grupo de $1 < PSA \leq 2$ ng/ml (39 pacientes).
- $2 < PSA \leq 5$ ng/ml (51 pacientes).
- $PSA > 5$ ng/ml (49 pacientes).

Los valores de PSA desencadenante fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes con PET positiva (mediana del PSA, 4,0 ng/ml) y negativa (mediana del PSA, 1,4 ng/ml) ($p = 0,0001$), con un umbral óptimo de PSA desencadenante de 2,43 ng/ml. En 106 pacientes, los valores de TD-PSA y V-PSA fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes con PET positiva ($p = 0,04$) y negativa ($p = 0,03$). La tasa de detección de la PET/TC con (11)C-colina del 12 %, 34 %, 42 % y 70 %, respectivamente, en los pacientes con una V-PSA < 1 ng/ml/año (33 pacientes), $1 < V-PSA \leq 2$ años (26 pacientes), $2 < V-PSA \leq 5$ ng/ml/año (19 pacientes) y $V-PSA > 5$ ng/ml/año (28 pacientes). La tasa de detección de la PET/TC con (11)C-colina fue del 20 %, 40 %, 48 % y 60 %, respectivamente, en los pacientes con un TD-PSA > 6 meses (45 pacientes), $4 < TD-PSA \leq 6$ meses (20 pacientes), $2 < TD-PSA \leq 4$ meses (31 pacientes) y $TD-PSA \leq 2$ meses (10 pacientes).

La utilidad de la PET/TC con colina para detectar recidivas locales o sistémicas en varones con recidiva del PSA después de la radioterapia no está clara y se basa en muy pocos estudios (32,33). Por tanto, no pueden hacerse recomendaciones finales. Su sensibilidad y especificidad en cuanto a la detección de metástasis ganglionares son menos fiables, por lo que no puede recomendarse el uso sistemático de ^{11}C -PET, especialmente con valores de PSA < 1 ng/ml.

La inmunogammagrafía, en la que se utiliza un anticuerpo monoclonal radiomarcado basado en el ARN mensajero del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), denominado 111-indio pendétido de capromab, podría representar una estrategia diagnóstica innovadora. La exactitud global alcanza el 81 % para detectar el foco de recidiva en las recidivas exclusivas del PSA después de una PRR (34-37). Con independencia de la concentración sérica de PSA, una gammagrafía con pendétido de capromab depara un rendimiento diagnóstico del 60 %-80 % y podría ser útil para estratificar el tratamiento según la localización de los focos positivos. Un estudio reciente (35), en el que se investigó a 255 pacientes con recidiva exclusiva del PSA $< 4,0$ ng/ml después de la PR, reveló una captación de pendétido de capromab en el 72 % en todo el intervalo de concentraciones séricas postoperatorias de PSA (0,1-4,0 ng/ml). Aproximadamente el 31 %, 42 % y 25 % de los pacientes presentaron captación local, locorregional y a distancia, respectivamente, lo que permite dirigir el tratamiento con arreglo a la diferenciación de la recidiva local frente a la sistémica.

Sin embargo, la inmunogammagrafía no es de fácil accesibilidad y, debido a sus escasos resultados, sólo puede considerarse una modalidad de imagen experimental sin cabida en la práctica clínica cotidiana.

Una práctica habitual para descartar recidiva local tras una PRR o radioterapia consistía en practicar biopsias guiadas por ETR de la fosa prostática, la anastomosis o la próstata. Sin embargo, los estudios disponibles indican que la biopsia sistemática de la anastomosis vesicouretral no se encuentra justificada a tenor de una tasa de verificación de tan sólo un 54 % (33-37). El rendimiento diagnóstico de la biopsia mejora hasta aproximadamente el 80 % sólo en presencia de una lesión palpable o una lesión hipoecoica en la ETR. Además, se ha demostrado una relación estrecha entre la concentración sérica de PSA y una biopsia positiva (36-40); el 28 % y el 70 % de las biopsias fueron positivas cuando el PSA fue, respectivamente, $< 0,5$ o $> 2,0$ ng/ml.

Por tanto, estos resultados indican que el uso del PSA y el TD-PSA es suficiente para la práctica clínica y que no resulta necesaria una biopsia sistemática de la anastomosis. Además, la supervivencia sin PSA en recidivas confirmadas mediante biopsia no difiere de forma significativa en comparación con las recidivas exclusivas del PSA.

16.4.2 Pruebas diagnósticas en caso de recidiva del PSA después de la radioterapia

En cuanto a la recidiva del PSA tras la radioterapia, ya no debe realizarse una biopsia de próstata sistemática para evaluar recidivas exclusivas del PSA, según una recomendación de consenso de la ASTRO (15). Sin embargo, la biopsia de próstata que confirma la recidiva local representa el pilar fundamental del proceso de toma de decisiones respecto a una prostatectomía radical de rescate en los pacientes con elevación del PSA tras un nadir después de la radioterapia (41). Una recomendación general consiste en esperar aproximadamente 18 meses después de la radioterapia o braquiterapia y 3 meses después de la crioterapia o los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (UFAI). Los pacientes con elevación del PSA y cáncer viable en la biopsia dos años después de la radioterapia presentan una enfermedad localmente recidivante real y podrían ser candidatos a una prostatectomía radical de rescate.

En estudios recientes se ha evaluado la utilidad de la RM endorrectal, la espectroscopia por RM y la RM con contraste dinámico en la identificación de un CaP localmente recidivante después de la radioterapia (42-44). En estos estudios se demostró que el CaP localmente recidivante podría diferenciarse de nódulos benignos debido a la intensidad de señal baja ponderada en T2. La RM endorrectal y la espectroscopia por RM fueron más sensibles que la ETR o las biopsias de próstata guiadas por ETR para detectar CaP viable. La RM endorrectal también aportó información importante sobre la presencia de extensión extracapsular e invasión de las vesículas seminales con una sensibilidad y especificidad del 86 % y 96 %, respectivamente.

Por eso se recomienda encarecidamente que la RM endorrectal forme parte del estudio diagnóstico de los varones con recidiva del PSA tras la radioterapia, que podrían ser candidatos a un tratamiento de rescate local secundario con intención curativa.

16.4.3 Procedimientos diagnósticos en pacientes con recidiva del PSA

- Después de una PR, las TC de pelvis y abdomen tienen una sensibilidad y una especificidad bajas en los pacientes con una concentración de PSA < 20 ng/ml o una velocidad del PSA < 2 ng/ml/año.
- La RM endorrectal y la PET ayudan a detectar recidivas locales cuando el PSA es > 1-2,0 ng/ml, pero no constituyen una práctica clínica habitual para la detección precoz de recidivas locales.
- Después de la radioterapia, la recidiva local se documenta mediante una biopsia positiva > 18 meses después del procedimiento.
- La RM endorrectal es muy valiosa en los varones que son candidatos a someterse a una prostatectomía radical de rescate.

16.5 Tratamiento de las recidivas exclusivas del PSA

La cronología y el modo de tratamiento de las recidivas exclusivas del PSA después de la PR o radioterapia siguen siendo controvertidos. Tras la observación de una PRR, las opciones terapéuticas son:

- Radioterapia del lecho prostático.
- Bloqueo androgénico (completo) (BAC).
- Bloqueo androgénico intermitente (PAI).
- Combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5- α -reductasa.
- Estrategias quimiohormonales precoces.

Estas mismas opciones terapéuticas pueden aplicarse en las recidivas del PSA tras la radioterapia. Además, la prostatectomía de rescate, la crioterapia y la braquiterapia pueden encontrarse indicadas en pacientes cuidadosamente seleccionados.

16.5.1 Radioterapia por recidiva exclusiva del PSA tras una prostatectomía radical

Se han publicado tres ensayos aleatorizados y controlados extensos sobre la radioterapia adyuvante (45-48). Los tres revelaron un efecto beneficioso de la radioterapia adyuvante, de al menos un 15 %, sobre la supervivencia sin recidiva bioquímica a los 5 años. El ensayo más extenso (EORTC-22911, n = 1.005) y el más pequeño (ARO-96-02, n = 307) contaron con potencia estadística suficiente para detectar un efecto beneficioso sobre la supervivencia sin recidiva bioquímica, mientras que la supervivencia sin metástasis fue el criterio de valoración principal del tercer estudio, SWOG-S8794 (n= 431). Los tres estudios tenían criterios de inclusión similares; sin embargo, en el ensayo de la EORTC también participaron pacientes pT2R1, mientras que en los otros dos sólo se permitieron cánceres pT3 con o sin un borde de resección positivo. En los tres ensayos, una proporción elevada de pacientes (63 %-68 %) presentó un borde quirúrgico positivo.

Hay que señalar que la concentración postoperatoria de PSA de los varones antes de ser aleatorizados a radioterapia adyuvante fue diferente entre los tres ensayos. En el estudio alemán ARO 96-02 sólo se pudo aleatorizar a varones con un PSA < 0,1 ng/ml. En el ensayo de la EORTC, el 11 % de los pacientes tenía un valor de PSA > 0,2 ng/ml antes de la aleatorización, una cifra que fue del 34 % en el ensayo del SWOG. Por tanto, un número considerable de pacientes de los estudios de la EORTC y el SWOG recibieron radioterapia de 'rescate' en lugar de radioterapia adyuvante por un PSA no normalizado.

Por consiguiente, es interesante señalar que no todos los varones de los grupos no adyuvantes de los estudios fueron tratados con radioterapia de rescate en el momento de la recidiva bioquímica: se administró radioterapia diferida o de rescate en la fosa prostática en el 55 % de los pacientes con un aumento del PSA en el ensayo de la EORTC y el 33 % de los varones del ensayo del SWOG. Así pues, en estos ensayos no pudo evaluarse si la radioterapia adyuvante fue superior a la de rescate, ya que, en el grupo de control, tan sólo la mitad de los varones, como mucho, recibió radioterapia en el momento de la recidiva del PSA. De hecho, los autores del ensayo de la EORTC indicaron que la radioterapia de rescate podría ser equivalente al tratamiento adyuvante, siempre y cuando el PSA sea inferior a 1 ng/ml (46). Sin embargo, tan sólo el ensayo del SWOG tenía potencia estadística para analizar el efecto de la radioterapia diferida dado que fue el único estudio con la supervivencia sin metástasis como criterio de valoración principal. En el estudio del SWOG, los varones del grupo de control tuvieron menos probabilidades de recibir radioterapia de rescate (33 %). Sin embargo, se tardó una mediana de seguimiento de más de 12 años antes de que mejorara la supervivencia sin metástasis en el grupo de tratamiento adyuvante, lo que indica que el tratamiento adyuvante quizá no resulte útil en los varones con una esperanza de vida < 10 años (45,47).

Se han realizado muchos estudios sobre el uso de la radioterapia en caso de recidiva exclusiva del PSA después de la PRR. En consecuencia, existe un número cada vez mayor de parámetros pronósticos del resultado que podrían ayudar a distinguir entre necesidad de observación, radioterapia o TH. Según lo confirmado por varios estudios, el valor de PSA previo a la radioterapia es esencial para obtener unos resultados terapéuticos óptimos (41-44,49-53):

- Con un umbral previo a la radioterapia < 2,5 ng/ml, Wu y cols. (49) y Schild y cols. (50) comunicaron unas tasas de supervivencia sin enfermedad del 53 % y 76 %, en comparación con el 8 % y 26 %, respectivamente, en los pacientes con una concentración sérica de PSA > 2,5 ng/ml.
- Forman y cols. (1997) (51) observaron una supervivencia sin enfermedad del 83 % y 33 % en los pacientes con recidiva exclusiva del PSA < 2,0 y > 2,0 ng/ml, respectivamente.
- Nudell y cols. (1999) (44) describieron una supervivencia sin progresión del 58 % y 21 % en pacientes que recibieron radioterapia del lecho prostático cuando las concentraciones séricas de PSA fueron inferiores o mayores de 1,0 ng/ml, respectivamente.

A tenor de estos datos, la ASTRO ha publicado un artículo de consenso en el que se recomienda una dosis de al menos 64 Gy cuando la concentración de PSA es < 1,5 ng/ml después de la PRR (15). Además, trabajos recientes (53-58) han corroborado los datos de la radioterapia de rescate

precoz, con demostración de una diferencia significativa en las tasas de supervivencia sin recidiva bioquímica y SG a los 5 años en los pacientes tratados por recidiva exclusiva del PSA o por recidiva local palpable. En otro estudio, Stephenson y cols. (2007) (59) evaluaron modelos pronósticos para predecir el resultado de la radioterapia de rescate en una cohorte de 1.603 varones con progresión del PSA después de la PR y operados en 17 centros de referencia terciarios norteamericanos. Los autores identificaron una relación significativa entre la concentración sérica de PSA en el momento de la radioterapia y el resultado terapéutico: la supervivencia sin recidiva bioquímica a los 6 años fue del 48 % en los varones con un PSA < 0,5 ng/ml, mientras que fue de tan sólo el 40 %, 28 % y 18 % en aquellos con unos valores de PSA de 0,51-1, 1,01-1,5 y 1,5 ng/ml, respectivamente.

En los grupos sin radioterapia adyuvante del SWOG y la EORTC, la mediana del intervalo hasta la radioterapia de rescate fue de 2 y 2,2 años, respectivamente. En el estudio SWOG 8974, el 23 % de los varones tenía un PSA > 1,5 ng/ml antes de la radioterapia de rescate. En un subanálisis del estudio SWOG 8974, Swanson y cols. (2007) (60) constataron que los varones de todas las categorías de concentración del PSA después de la prostatectomía (< 0,2, 0,2-1,0, > 1,0 ng/ml) presentaron una mejora de la supervivencia sin metástasis con la radioterapia de rescate. Sin embargo, el efecto beneficioso fue más evidente en presencia de unas concentraciones séricas mínimas de PSA. Estos datos indican que, aunque menos eficaz, la radioterapia de rescate podría mejorar la supervivencia sin metástasis.

En un reciente análisis multicéntrico con controles emparejados de radioterapia postoperatoria adyuvante y de rescate por un CaP pT3-4N0, Trabulsi y cols. (2008) (61) han demostrado una ventaja sobre la supervivencia sin recidiva bioquímica a favor de la radioterapia adyuvante en comparación con la radioterapia de rescate. Lo que resulta más interesante, en un análisis de regresión de Cox multifactorial, la radioterapia adyuvante y la de rescate no fueron factores predictivos independientes de la supervivencia sin progresión metastásica cuando se realizó un ajuste respecto a factores clínicos y anatomopatológicos adversos.

Hace poco se han obtenido datos relativos a supervivencia global y radioterapia de rescate. En un grupo de varones con una mediana de seguimiento de 9 años después de la prostatectomía, el efecto beneficioso de la radioterapia de rescate sobre la mortalidad específica del CaP se observó sobre todo en los varones con un TD-PSA inferior a 6 meses, a los que se habría administrado radioterapia de rescate en la fosa prostática en los 2 años siguientes a un incremento del PSA (62). Esto indica que el control local de la enfermedad podría prolongar la supervivencia específica del CaP en los varones en los que antes se consideraba que tenían riesgo de progresión sistémica de la enfermedad y menos probabilidades de beneficiarse de la radioterapia (de rescate). Se ha propuesto que los varones con enfermedad de progresión lenta, aun cuando sigan corriendo riesgo de progresión sistémica, podrían no beneficiarse de la radioterapia de rescate porque corren un riesgo bajo de presentar un CaP letal. Sin duda alguna, se necesita un seguimiento más largo para dar respuesta a esta cuestión.

Sin embargo, se requieren más datos procedentes de ensayos prospectivos aleatorizados.

16.5.1.1 Dosis, volumen diana y toxicidad

En los tres ensayos aleatorizados sobre la radioterapia adyuvante se emplearon dosis menores de 66 Gy, que, en la actualidad, es la dosis utilizada con más frecuencia en la radioterapia adyuvante y rescate. Sin embargo, es importante señalar que, al igual que en los estudios de aumento de la dosis en radioterapia primaria para el CaP, un incremento de la dosis en el contexto de rescate puede mejorar la respuesta bioquímica sin empeorar la toxicidad local (63,64). Dosis de hasta 70 Gy depararon mejores tasas sin recidiva bioquímica con dosis más altas, siendo 66,8 Gy la dosis necesaria para lograr una supervivencia sin recidiva bioquímica del 50 % (TCD50). Puede considerarse el uso de dosis aún mayores, sobre todo cuando se emplean técnicas de imagen mejoradas, como marcadores fiduciaros (65). La observación de que el 9 % de los varones presenta una recidiva local tras la radioterapia adyuvante con 60 Gy respalda el aumento de la dosis y el volumen diana (60).

Se ha comprobado que la delimitación del volumen diana llega a variar hasta un 65 % entre diferentes radioterapeutas que administran radioterapia adyuvante o de rescate en la fosa prostática (66,67), a pesar de la presencia de guías clínicas (68). Por eso es importante no pasar por alto la toxicidad

local. En el estudio EORTC 22911, el 3,1 % de los varones tuvo que interrumpir la radioterapia adyuvante por molestias locales, principalmente diarrea. Aunque la toxicidad de grado 3 o 4 es rara con la radioterapia adyuvante o de rescate de la fosa prostática, fue casi del doble en el grupo adyuvante del estudio EORTC 22911 (2,6 % frente al 4,2 %) y el estudio SWOG S8794, sobre todo, estenosis uretral (riesgo relativo [RR], 9) e incontinencia (RR, 2,3).

16.5.2 Tratamiento hormonal (TH)

La recidiva del PSA \leq 1 año, un TD-PSA de 4-6 meses, una puntuación de Gleason de 8-10 y el estadio pT3b, pT4N1 predicen la recidiva sistémica tras una PR con una exactitud \geq 80 %. Hay algunos indicios de que el TH precoz ayuda a retrasar la progresión y, posiblemente, a lograr un efecto beneficioso sobre la supervivencia (69,70).

16.5.2.1 Tratamiento hormonal adyuvante después de la prostatectomía radical

En ausencia de ensayos aleatorizados y controlados sobre la recidiva postoperatoria del PSA, es necesario basarse en datos retrospectivos o extrapolar datos procedentes de otros contextos clínicos, como varones con enfermedad metastásica o enfermedad no metastásica localmente avanzada. No está claro si estos datos son relevantes para los varones con elevación de las cifras postoperatorias de PSA.

En dos estudios aleatorizados se ha comparado el TH inmediato (después del diagnóstico) con el TH diferido (en caso de progresión) en pacientes con CaP. El estudio del *Medical Research Council* sobre el CaP localmente avanzado o metastásico asintomático y el estudio de la EORTC sobre el CaP recién diagnosticado (T0-4N0M0) ponen de manifiesto que, aunque el TH inmediato después del diagnóstico puede retrasar la progresión de la enfermedad en los varones con CaP, no conlleva necesariamente una mejora de la supervivencia específica del cáncer (SEC) (71,72).

La ventaja en cuanto a supervivencia del TPA inmediato (adyuvante) después de la PR sólo se ha confirmado en pacientes con CaP y ganglios linfáticos positivos en un único estudio aleatorizado (69,70). Los resultados actualizados de este estudio multicéntrico del *Eastern Cooperative Oncology Group* tras una mediana de seguimiento de 11,9 años revelaron una mejora significativa de la supervivencia global (SG), la SEC y la supervivencia sin progresión (SSP) en los pacientes con ganglios linfáticos positivos (N+) tratados con TPA inmediato (70).

El uso de bicalutamida adyuvante, 150 mg, redujo la progresión en varones con CaP localmente avanzado, pero no produjo un efecto beneficioso sobre la SG (73). Varios análisis retrospectivos de la Clínica Mayo revelan que el TH adyuvante después de la PR ejerció un efecto positivo sobre el tiempo transcurrido hasta la progresión y la mortalidad por cáncer en los pacientes con CaP pT3b y N+ (74-76). Sin embargo, una serie extensa reciente de la Clínica Mayo con una mediana de seguimiento de 10,3 años reveló que el TH adyuvante en pacientes con CaP N+ tratados quirúrgicamente redujo el riesgo de recidiva bioquímica y recidiva local, pero sin influir de forma significativa en la progresión sistémica ni la SEC (77). En un estudio retrospectivo reciente con una mediana de seguimiento de 5,2 años se constató que el TH inmediato y diferido (en caso de recidiva del PSA) en pacientes con CaP N+ tratados quirúrgicamente deparó resultados parecidos (78).

Un estudio observacional reveló que el hecho de posponer el TPA inmediato en los varones con ganglios linfáticos positivos después de la PR quizá no comprometa significativamente la supervivencia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia con 90, 150, 180 y 365 días como definición de TPA adyuvante. Estos datos han de validarse en un estudio prospectivo (79).

16.5.2.2 TH postoperatorio en caso de recidiva exclusiva del PSA

Privación androgénica

Aunque los pacientes con recidiva postoperatoria del PSA suelen someterse a un TPA antes de que haya datos de enfermedad metastásica, los efectos beneficiosos de esta estrategia son inciertos. En un estudio retrospectivo de 1.352 pacientes con recidiva postoperatoria del PSA no se detectaron

diferencias significativas en cuanto al tiempo hasta la aparición de metástasis clínicas con el TPA precoz (después de la recidiva del PSA, pero antes de la aparición de metástasis clínicas) con respecto al tratamiento diferido (en el momento de aparición de metástasis clínicas). Sin embargo, al estratificar el riesgo, el TPA precoz prolongó el tiempo hasta la aparición de metástasis clínicas en pacientes de alto riesgo con una puntuación de Gleason > 7 o un TD-PSA ≤ 12 meses. El TPA careció de efectos sobre la mortalidad específica del CaP (80).

En un estudio retrospectivo reciente de la Clínica Mayo se demostró que el TPA adyuvante (en los 90 días siguientes a la cirugía) mejoró ligeramente la SEC y la SSP sistémica después de la PR en un amplio grupo de pacientes de alto riesgo con CaP. Sin embargo, la ventaja en cuanto a supervivencia desapareció cuando el TPA se administró más tarde en el proceso de la enfermedad, en el momento de la recidiva del PSA o la progresión sistémica. Es importante señalar que no se apreció una ventaja en cuanto a SG (83 % en ambos grupos) y que la diferencia en cuanto a SEC y SSP sistémica tan sólo fue del 3 % y 5 %, respectivamente (81). En un estudio retrospectivo reciente, realizado en 422 pacientes con recidiva postoperatoria del PSA, 123 presentaron metástasis a distancia, de los que 91 con datos completos recibieron TPA diferido en el momento de aparecer metástasis documentadas después de la PR. Los autores llegaron a la conclusión de que los pacientes, cuando son objeto de un seguimiento estrecho tras la recidiva del PSA, pueden tener una respuesta excelente al TPA diferido y una supervivencia prolongada con una mediana de tiempo hasta la progresión de 168 meses entre la PR y la muerte (82). Sin embargo, estos tres estudios están limitados por su diseño retrospectivo y la evaluación de los efectos secundarios del TPA a largo plazo. Se necesitan datos procedentes de estudios bien diseñados, prospectivos y aleatorizados antes de poder recomendar el uso del TH precoz en la práctica clínica.

Antiandrógenos

Aunque ginecomastia y sensibilidad mamaria fueron los efectos secundarios predominantes del tratamiento del CaP limitado al órgano y localmente avanzado, la incidencia de sofocos, pérdida de la libido e impotencia fue significativamente inferior a la prevista para los agonistas de la luliberina (LHRH) y el BAC (83). Los antiandrógenos podrían representar una alternativa viable a otras modalidades de privación androgénica para el tratamiento de las recidivas exclusivas del PSA, especialmente en varones jóvenes y, por lo demás, sanos.

En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo de bicalutamida adyuvante, 150 mg, tras la PR en pacientes con enfermedad localmente avanzada, el riesgo de progresión objetiva de la enfermedad se redujo significativamente en los pacientes que recibieron bicalutamida. Sin embargo, la SG no difirió entre los grupos (84). Flutamida en dosis bajas, 250 mg/día, está investigándose en la actualidad en varones con recidiva del PSA. Bicalutamida, 150 mg/día, no se ha estudiado todavía en este contexto clínico (85).

Privación androgénica intermitente

La privación androgénica intermitente (PAI) se ha estudiado como posible alternativa al BAC con el fin de:

- Retrasar el tiempo hasta la independencia de andrógenos y la enfermedad hormonorresistente.
- Reducir al mínimo los efectos secundarios.
- Reducir los costes del tratamiento prolongado.

Recientemente, la *Cochrane Collaboration* ha señalado que no hay datos a largo plazo procedentes de ensayos aleatorizados y controlados a gran escala que confirmen la superioridad de la PAI sobre el BAC en cuanto a efectos sobre la supervivencia. La escasa información existente indica que la PAI podría causar una ligera disminución de los efectos adversos (86). En el contexto de las recidivas exclusivas del PSA, sin embargo, no existen ensayos prospectivos aleatorizados ni estudios clínicos con datos suficientes sobre la eficacia a largo plazo que justifiquen una aplicación clínica sistemática de PAI, a pesar de sus posibles efectos beneficiosos. Como resumen de la serie en la que se trataron recidivas exclusivas del PSA con PAI (87-91), las cifras umbral de PSA al entrar en el

estudio variaron significativamente, al igual que el PSA en el momento de suspender el TH. Tan sólo el estudio de 150 pacientes realizado por Tunn y cols. (2003) (91) contó con un diseño suficientemente apropiado para permitir la extracción de conclusiones clínicas importantes. Los pacientes empezaron a recibir PAI durante 9 meses cuando la concentración sérica de PSA tras la prostatectomía fue mayor de 3,0 ng/ml y todos los pacientes alcanzaron un nadir inferior a 0,5 ng/ml. La PAI se reanudó cuando el PSA aumentó a más de 3,0 ng/ml. Tras un seguimiento medio de 48 meses, y una duración media del TH de 26,6 meses, ninguno de los pacientes había presentado progresión a enfermedad hormonorresistente. Mientras tanto, la PAI sigue resultando atractiva para pacientes seleccionados, estrechamente supervisados y bien informados con recidiva postoperatoria del PSA.

Bloqueo androgénico mínimo

En algunos estudios se han combinado finasterida y flutamida para tratar recidivas exclusivas del PSA dado que ambos fármacos actúan conjuntamente bloqueando la conversión intraprostática de testosterona en dihidrotestosterona (DHT) y bloqueando los receptores intracitoplásmicos de DHT (92-94). En el último trabajo (93), con inclusión de 73 pacientes, la aplicación de finasterida (10 mg/día) y flutamida en dosis bajas (250 mg/día) deparó un nadir medio de PSA de 1,35 ng/ml al cabo de 6 meses. Sin embargo, tan sólo el 62 % de los pacientes estudiados alcanzó un nadir de PSA < 0,2 ng/ml. Tras un seguimiento medio de 15 meses, ninguno de los pacientes había presentado progresión a TH tradicional. Sin embargo, se precisa un seguimiento más extenso de una cohorte más amplia y resulta imprescindible la realización de ensayos en fase III aleatorizados en los que se empleen antiandrógenos modernos con menos efectos adversos digestivos y hepáticos.

TH después de la PR combinado con RT o quimioterapia

La adición de TH a la RT de rescate (n = 78) no se asoció a un aumento adicional de la SEC (94). En un estudio en fase II reciente realizado en 74 pacientes con recidiva postoperatoria del PSA se demostró que el tratamiento combinado con RT de rescate más bloqueo androgénico máximo (castración + antiandrógenos orales) durante dos años tuvo efectos a largo plazo relativamente escasos sobre la CdV (95). Sin embargo, se precisan más datos de eficacia y, al combinar tratamientos, ha de tenerse en cuenta el posible aumento de los efectos secundarios. Se esperan con impaciencia los resultados de un estudio en fase III aleatorizado y controlado recientemente finalizado del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG-9061) en el que se ha comparado RT + placebo frente a la combinación de RT + bicalutamida, 150 mg/día, en el contexto postoperatorio.

El estudio RADICALS (*Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery*) es un estudio aleatorizado y controlado extenso que se ha iniciado recientemente, patrocinado por el *Medical Research Council*. En este estudio se aborda el momento de aplicación de la RT (adyuvante frente a rescate precoz) y la duración del TH (ausente frente a corto y largo plazo) en combinación con RT postoperatoria. El criterio de valoración principal es la SEC. Los criterios de valoración secundarios son la SG, el TPA administrado fuera del protocolo y la toxicidad del tratamiento comunicada. El estudio también pretende evaluar el efecto a largo plazo de la RT después de la PR sobre la función sexual, urinaria e intestinal, así como el efecto a largo plazo del TPA sobre la función sexual y la CdV global. Se pedirá a los pacientes que respondan cuatro cuestionarios breves. Estas evaluaciones se realizarán en el momento basal y al cabo de 5 y 10 años (96).

En la actualidad, no existe indicación de la quimioterapia en los pacientes con recidiva exclusiva del PSA. La quimioterapia debe considerarse una opción terapéutica para los pacientes con CaP hormonorresistente, aunque sigue siendo controvertido el momento de iniciar un régimen citotóxico (97).

16.5.3 Observación

La observación hasta la aparición de enfermedad metastásica clínicamente evidente podría representar una opción viable para los pacientes con una puntuación de Gleason ≤ 7 , recidiva del PSA más de 2 años después de la intervención quirúrgica y un TD-PSA mayor de 10 meses. En estos pacientes, la mediana del tiempo actuarial de aparición de metástasis será de 8 años, mientras que la mediana del tiempo transcurrido entre las metástasis y la muerte será de otros 5 años (7).

16.5.4 Tratamiento de la recidiva del PSA tras la PR

Recomendaciones	GR
La mejor forma de tratar la recidiva local consiste en radioterapia de rescate con 64-66 Gy con una concentración sérica de PSA \leq 0,5 ng/ml.	B
El tratamiento expectante representa una opción para los pacientes con sospecha de recidiva local cuyo estado físico no es demasiado bueno o no se muestran dispuestos a someterse a radioterapia.	B
La mejor forma de tratar la recidiva del PSA indicativa de recidiva sistémica consiste en TPA precoz, que da lugar a una menor frecuencia de metástasis clínicas.	B
Pueden utilizarse análogos de la LHRH/orquiectomía o bicalutamida, 150 mg/día, cuando está indicado el tratamiento hormonal.	A

GR = grado de recomendación

16.6 Tratamiento de las recidivas del PSA después de la radioterapia

En una revisión reciente de los datos del estudio CaPSURE (*Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) con 2.336 pacientes con CaP, Grossfeld y cols. (2002) (98) comprobaron que el 92 % de los pacientes irradiados inicialmente recibieron TPA como tratamiento secundario de la progresión del PSA. En ausencia de procedimientos de rescate, el intervalo de tiempo medio entre la progresión bioquímica y clínica es de unos 3 años.

Las opciones terapéuticas para estos pacientes comprenden TPA o procedimientos locales, como PR de rescate, crioterapia y radioterapia intersticial (41,99-108). La PRR de rescate no ha obtenido, sin embargo, una aceptación generalizada debido a su morbilidad asociada, a saber, incontinencia, recidivas locales y lesiones rectales. Sin embargo, en pacientes bien seleccionados, este procedimiento puede producir supervivencia sin enfermedad a largo plazo.

16.6.1 PR de rescate

Anteriormente, en la mayoría de las series sobre la PR de rescate se han incluido pacientes tratados en la era previa al PSA sin técnicas modernas de radioterapia, cuando las recidivas locales se detectaban normalmente en un estadio avanzado. Las complicaciones asociadas al procedimiento eran, por tanto, muy altas, de modo que hasta el 65 % de los pacientes presentaba morbilidad relacionada con el tratamiento. El 60 % de los pacientes que se sometían a una PR de rescate debía someterse a una evisceración anterior o total por enfermedad localmente extensa asociada a una tasa elevada de recidivas locales y a un tiempo medio hasta la progresión de tan sólo 1,3 años.

En estudios recientes en los que se analizó a pacientes operados durante el último decenio se han descrito resultados mucho más optimistas después de la PR de rescate. En la serie estudiada por Gheiler y cols. (1998) (103), 40 pacientes con un PSA medio de 14 ng/ml se sometieron a una PR de rescate. Al estratificar respecto a un PSA \leq 10 ng/ml, la supervivencia específica de la enfermedad a los 3 años fue del 68 % y 26 %, respectivamente.

En la serie publicada por Garzotto y Wajsman (1998) (104), 24 pacientes se sometieron a una cistoprostatectomía radical o PR con TPA neoadyuvante. El TPA neoadyuvante se asoció a una tasa más baja de bordes quirúrgicos positivos (21 %) en comparación con los pacientes en los que fracasó la privación androgénica y que presentaron una tasa de bordes quirúrgicos positivos del 80 %. Los autores constataron que la supervivencia específica de la enfermedad se correlacionaba estrechamente con el estado de los bordes quirúrgicos. Tras un seguimiento medio de 5 años, la supervivencia específica de la enfermedad fue del 95 % y 44 % en los casos con bordes quirúrgicos negativos y positivos, respectivamente.

Vaidya y Soloway (2000) (105) observaron una tasa baja de complicaciones, una buena continencia postoperatoria y tan sólo una recidiva bioquímica a los 36 meses de una PR de rescate.

Stephenson y cols. (2004) han obtenido datos similares (106), ya que comunicaron una tasa muy baja de complicaciones perioperatorias en 100 pacientes consecutivos que se sometieron a una PR de rescate. Mejoraron las tasas sin progresión a los 5 años, con resultados parecidos a los de la PR convencional en casos de estadios anatomopatológicos similares. En series actuales, las tasas de SEC y SG a los 10 años se encuentran en los intervalos del 70 %-75 % y 60 %-66 %, respectivamente. En la mayor parte de las series contemporáneas, la enfermedad limitada al órgano, los bordes quirúrgicos negativos y la ausencia de metástasis en las vesículas seminales o ganglionares son indicadores pronósticos favorables asociados a una mejor supervivencia sin enfermedad de aproximadamente el 70 %-80 %, en comparación con el 40 %-60 % en pacientes con CaP localmente avanzado (107).

Recientemente, Heidenreich y cols. (2010) (108) comunicaron el resultado oncológico y funcional de 55 pacientes sometidos a un tratamiento de rescate radical por CaP localmente recidivante después de diversos tipos de radioterapia de vanguardia moderna, realizado a partir del año 2000. Cuarenta (72,7 %) y 15 (27,3 %) pacientes presentaron un CaP limitado al órgano y localmente avanzado, respectivamente. Once (20 %) y siete (14 %) pacientes tuvieron metástasis ganglionares y bordes quirúrgicos positivos (BQP), respectivamente. En el análisis multifactorial, los factores predictivos significativos de CaP limitado al órgano con bordes quirúrgicos negativos fueron:

- Puntuación de Gleason en la biopsia antes de la PR de rescate ($p = 0,02$).
- < 50 % de cilindros de biopsia positivos ($p = 0,001$).
- TD-PSA > 12 meses ($p = 0,001$).
- Braquiterapia en dosis bajas ($p = 0,001$).

La continencia urinaria se logró al cabo de una media de 8 meses en básicamente todos los varones tras administrar braquiterapia en dosis bajas; la incontinencia persistió en alrededor del 20 % de los tratados con radioterapia externa o braquiterapia en dosis altas. La PR de rescate supone un reto quirúrgico, pero es un tratamiento local secundario eficaz del CaP radiorrecidivante con intención curativa. Los parámetros predictivos identificados ayudarán a seleccionar a los pacientes más adecuados para someterse a una PR de rescate con curación a largo plazo y buen resultado funcional.

16.6.1.1 Resumen de la PRR de rescate

En general, la PRR de rescate sólo debe plantearse en los pacientes con una comorbilidad baja, una esperanza de vida de al menos 10 años, un CaP limitado al órgano $< T2$, un grado de Gleason < 7 y un PSA prequirúrgico < 10 ng/ml. En todos los demás casos, no es fácil definir una estadiificación preoperatoria exacta después de la radioterapia, lo que aumenta el riesgo no sólo de los procedimientos anteriores y la extirpación total, sino también de complicaciones asociadas y una menor supervivencia específica de la enfermedad a largo plazo.

16.6.2 Ablación crioquirúrgica de la próstata (ACQP) de rescate en caso de fracaso de la radioterapia

La crioquirugía de rescate se ha propuesto como alternativa a la PR de rescate, dado que tiene la posible ventaja de una menor morbilidad con la misma eficacia. Sin embargo, tan sólo existen unos pocos estudios y sus resultados no son muy prometedores. Pisters y cols. (1997) (109) estudiaron a 150 pacientes que se habían sometido a una ACQP por recidiva del PSA después de la radioterapia ($n = 110$) u otro pretratamiento intensivo ($n = 40$). Tras un seguimiento medio de 13,5 meses, el 58 % presentó una recidiva bioquímica, mientras que sólo el 31 % mostró unas concentraciones séricas indetectables de PSA. Las complicaciones relacionadas con la ACQP de rescate fueron significativas y se produjeron en prácticamente todos los pacientes, siendo las principales incontinencia urinaria (73 %), síntomas obstructivos (67 %), impotencia (72 %) y dolor intenso en el periné (8 %). Después de un seguimiento de un año, la incontinencia se resolvió en la mayoría de los casos, con incontinencia persistente y significativa en el 22 % de los pacientes (53 %).

Según un estudio reciente de Cespedes y cols. (1997) (110), el riesgo de incontinencia urinaria e impotencia al menos 12 meses después de la ACQP alcanza el 28 % y 90 %, respectivamente. Además,

el 8 %-40 % de los pacientes se quejó de dolor rectal persistente y otro 4 % de los varones se había sometido a intervenciones quirúrgicas para tratar complicaciones relacionadas con el tratamiento.

En cuanto al resultado oncológico, estudios recientes han revelado que puede lograrse una respuesta del PSA duradera en alrededor del 50 % de los pacientes con un PSA previo a la criocirugía < 10 ng/ml (111).

En un estudio multicéntrico reciente se analizaron los resultados contemporáneos de la ACQP en 279 pacientes tratados en un gran número de centros, participantes en el *Cryo On-Line Data Registry* (112). El PSA antes del tratamiento fue de 7,6 +/-8,2 ng/ml y la puntuación de Gleason, de 7,5 +/- 1,1 (mediana 7). Los pacientes fueron objeto de seguimiento durante 21,6 +/- 24,9 meses y 47, durante más de 5 años. La tasa de pacientes sin enfermedad bioquímica actuarial a los 5 años fue del 54,5 % +/- 4,9 % (Phoenix). Como cabía prever, debido a la conservación de parte del tejido prostático, el 83 % +/- 3,5 % de los pacientes presentó una concentración de PSA detectable $\geq 0,2$ ng/ml a los 5 años. Se observaron biopsias positivas en 15 de los 46 (32,6 %) que se sometieron a una biopsia de próstata tras la crioterapia de rescate. La tasa de incontinencia (con necesidad de utilizar absorbentes) fue del 4,4 %. La tasa de fístulas rectales fue del 1,2 % y 3,2 % de los pacientes que se sometieron a una resección transuretral de la próstata para extirpar tejido desprendido.

16.6.3 Braquiterapia de rescate en caso de fracaso de la radioterapia

La experiencia con la braquiterapia de rescate en caso de fracaso de la radioterapia es muy limitada y sólo existe un estudio con un número representativo de pacientes y un seguimiento medio de 64 meses (113-118). Grado y cols. (1999) (114) trataron a 49 pacientes con braquiterapia guiada por ETR transperineal y comunicaron unas tasas de supervivencia sin enfermedad a los 3 y 5 años del 48 % y 43 %, respectivamente. Beyer (1999) (115) describió una ausencia de recidiva bioquímica a los 5 años en el 34 %-53 % de los pacientes, con consecución del control del cáncer local en el 98 %. Sin embargo, la tasa de complicaciones fue muy elevada:

- El 27 % se quedó incontinente.
- El 14 % precisó una resección transuretral paliativa por retención urinaria aguda.
- El 4 % presentó úlceras rectales.
- El 2 % precisó una colostomía permanente.

Burri y cols. (2010) (116) comunicaron los resultados a largo plazo y la toxicidad después de administrar braquiterapia de rescate con paladio-103 o yodo-125 por recidiva local tras aplicar radioterapia inicial por CaP en 37 pacientes. La mediana de seguimiento fue de 86 meses (intervalo, 2-156). La mediana de dosis en el 90 % del volumen prostático fue de 122 Gy (intervalo, 67-166). La supervivencia sin enfermedad bioquímica y la SEC a los 10 años fueron del 54 % y 96 %, respectivamente. Se produjeron tres casos de toxicidad de grado 3 y uno de grado 4 (10,8 %). Una selección cuidadosa de los pacientes candidatos a BT de rescate puede mejorar los resultados y reducir la toxicidad.

Con una estrategia similar, Moman y cols. (2009) (117) evaluaron de manera retrospectiva el resultado y la toxicidad después de la implantación de yodo-125 de rescate en 31 pacientes con CaP localmente recidivante después de una implantación primaria de yodo-125 y de radioterapia externa. El seguimiento medio fue de 9 años (DE +/- 4). La ausencia de recidiva bioquímica tras un seguimiento de 1 y 5 años fue del 51 % y 20 %, respectivamente. Catorce pacientes (45 %) fallecieron por CaP tras un seguimiento medio (+/- DE) de 73 (+/- 39) meses. Se comunicó toxicidad genitourinaria de grado 1, 2 o 3 en el 29 %, 58 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, durante la fase aguda y en el 16 %, 39 % y 19 %, respectivamente, en la fase final. Se comunicó toxicidad digestiva de grado 1, 2 o 3 en el 45 %, 10 % y 0 % de los pacientes, respectivamente, durante la fase aguda y en el 48 %, 3 % y 6 %, respectivamente, en la fase final. La ausencia de recidiva bioquímica después de la implantación de yodo-125 de rescate por CaP localmente recidivante tras la radioterapia es limitada y aparece toxicidad genitourinaria y digestiva con frecuencia.

16.6.4 Observación

La mejor forma de tratar a los pacientes con signos de recidiva local exclusivamente (es decir, pacientes de bajo riesgo con recidiva tardía y una elevación lenta del PSA) que no optan a opciones curativas de segunda línea es mediante observación exclusiva. Un análisis de cohortes retrospectivo de TH frente a actitud expectante (AE) en 248 varones con recidiva del PSA después de la radioterapia no reveló ventajas del TH en el subgrupo de varones con un TD-PSA > 12 meses después de la radioterapia. La supervivencia sin metástasis a los 5 años fue del 88 % con TH frente al 92 % con AE ($p = 0,74$) (118).

16.6.5 Ultrasonidos focalizados de alta intensidad (UFAI)

La experiencia con UFAI para tratar el CaP localmente recidivante después de la radioterapia se limita a unos pocos estudios retrospectivos. Zacharakis y cols. (119) investigaron el resultado oncológico y funcional de los UFAI en una cohorte de 31 varones con CaP localmente recidivante confirmado mediante biopsia después de radioterapia externa (RTE). La cifra preoperatoria media (intervalo) de PSA fue de 7,73 (0,20-20) ng/ml. Se siguió a los pacientes durante una media (intervalo) de 7,4 (3-24) meses. Los efectos secundarios incluyeron estenosis o intervención por tejido necrótico en 11 de los 31 pacientes (35 %), infección urinaria o síndrome de disuria en ocho (26 %) e incontinencia urinaria en dos (6 %). Apareció una fístula rectouretral en dos varones (7 %). En general, el 71 % no presentó indicios de enfermedad después de los UFAI de rescate.

Con una estrategia similar, Murat y cols. (2009) (120) evaluaron la seguridad y la eficacia de los UFAI de rescate en 167 pacientes con recidiva local de un CaP después de RTE y determinaron factores pronósticos para una selección óptima de los pacientes. Se consiguió el control local del cáncer con unos resultados de biopsia negativos en 122 pacientes (73 %). La mediana del nadir de PSA fue de 0,19 ng/ml. El período medio de seguimiento fue de 18,1 meses (intervalo, 3-121 meses). Setenta y cuatro pacientes no precisaron TH. La tasa de SG a los 5 años actuarial fue del 84 %. La SSP a los 3 años actuarial fue significativamente inferior en tres circunstancias:

- Empeoramiento del estadio previo a la RTE con un 53 %, 42 % y 25 % de pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente
- Aumento del PSA antes de los UFAI.
- Uso de privación androgénica durante el tratamiento del CaP.

En los análisis multifactoriales, la razón de riesgos instantáneos para los pacientes de riesgo intermedio y alto fue de 1,32 y 1,96, respectivamente. La razón de riesgos instantáneos fue de 2,8 cuando los pacientes habían recibido privación androgénica. No se observaron complicaciones rectales. La incontinencia urinaria fue la causa del 49,5 % de las implantaciones de un esfínter urinario necesarias en el 11 % de los pacientes.

La incontinencia urinaria y el desarrollo de fístulas rectouretrales son las complicaciones más importantes del tratamiento con UFAI de rescate (119-124). Aproximadamente el 30 % de los varones presenta algún tipo de incontinencia, con aparición de incontinencia urinaria importante que requiere la implantación de un esfínter urinario artificial en cerca del 10 %. La tasa de control oncológico después de una mediana de seguimiento breve de unos dos años es del 30 %-40 %.

16.6.6 Recomendaciones relativas al tratamiento de la recidiva del PSA tras la radioterapia

Recomendación	GR
Las recidivas locales pueden tratarse mediante una prostatectomía radical de rescate en pacientes cuidadosamente seleccionados que presentan probablemente una enfermedad limitada al órgano, es decir, PSA < 10 ng/ml, TD-PSA > 12 meses, braquiterapia en dosis bajas y puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 7 .	B
La ablación crioquirúrgica de la próstata y la braquiterapia intersticial son procedimientos alternativos en los pacientes que no son aptos para cirugía.	B

Los UFAl podrían ser una opción alternativa; sin embargo, ha de informarse a los pacientes de la naturaleza experimental de esta modalidad de tratamiento debido a los breves períodos de seguimiento comunicados.	
El TPA es una opción en los pacientes con sospecha de recidiva sistémica.	B

16.7 Recomendaciones relativas al tratamiento de segunda línea tras el tratamiento con intención curativa

Recomendación		GR
Sospecha de recidiva local tras laprostatectomía radical	Los pacientes con sospecha de recidiva local quizá sólo sean candidatos a la radioterapia de rescate. Debe aplicarse con una dosis de al menos 64 Gy y preferiblemente antes de que el PSA haya aumentado por encima de 0,5 ng/ml. En otros pacientes, lo mejor es ofrecer un período de actitud expectante (seguimiento activo), con posible tratamiento hormonal más adelante.	B
Sospecha de recidiva local tras la radioterapia	Determinados pacientes son candidatos a una prostatectomía radical de rescate y se les debe informar del mayor riesgo de complicaciones, tales como incontinencia y disfunción eréctil. La prostatectomía de rescate sólo debe practicarse en centros con experiencia. En otros pacientes, lo mejor es ofrecer un período de actitud expectante (seguimiento activo), con posible tratamiento hormonal más adelante.	C
Sospecha de recidiva a distancia	Existen algunos datos que indican que el tratamiento hormonal precoz puede ser beneficioso en caso de +/- recidiva local, de modo que retrasa la progresión y logra posiblemente un efecto beneficioso sobre la supervivencia en comparación con el tratamiento diferido. Los resultados no están exentos de controversia. No se recomienda el tratamiento local salvo por motivos paliativos.	B

GR = grado de recomendación

16.8 Bibliografía

- Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the CaPSURE database. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1398-404.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751363>
- Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996 Feb;88(3-4):166-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632490>
- Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993). *Urology* 1993 Dec;42(6):622-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256394>
- Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994 May;43(5):649-59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513108>
- Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(3):211-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278094>

6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery—what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999 Aug;162(2):293-306.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411025>
7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May;281(17):1591-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
8. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000 Jun;163(6): 1632-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799151>
9. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001 Apr; 65(4):1146-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657>
10. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006 Aug; 24(24):3973-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049>
11. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar;37(5):1035-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9169810>
12. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys* 65:965-74.
<http://www.mdconsult.com/das/citation/body/120674870-2/jorg=journal&source=MI&sp=16362265&id=0/N/16362265/1.html>
13. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1821-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523728>
14. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989 Apr;141(4):873-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467013>
15. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999 Apr;17(4):1155.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561174>
16. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug;50(5):1212-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483331>
17. Öbek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):762-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458361>
18. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1387-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751361>
19. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher B, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003 Mar;61(3):607-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656>
20. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004 Aug;94(3):299- 302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855>
21. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3:108-14.

22. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004 May;231(2): 279-385.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064390>
23. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, Ortega C, Gabriele P, Regge D. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009 Mar;19(3):761-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18825386>
24. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Oct;29(10):1380-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271422>
25. Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol* 2006 Sep;176(3):954-60; discussion 960.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890665>
26. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R. 18F-choline and/or 11C-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007 Jun;99(6):1415-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428249>
27. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, Wittbrodt M, Egghart G, Moeller P, Blumstein N, Reske S, Kuefer R. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int* 2008;81(2):191-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758218>
28. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M. The detection rate of [11C]Choline-PET/CT depends on the serum PSA value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan;35(1):18-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17891394>
29. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cserevnyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Feb;35(2):253-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926036>
30. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, Mancini M. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med* 2008 Sep;113(6):895-904.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18414809>
31. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009 Sep;50(9):1394-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690023>
32. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenberger C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2008 Aug;102:446-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410442>
33. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan;35:9-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828534>
34. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD, Maguire R, Rogers B, Olsen JO, Badalament RA. Multicentre radioimmunosциntigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998 Aug;83(4):739-47.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9708939>
35. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabelled monoclonal antibody indium 111-labelled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 1998 Jun;51(6):978-84.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609636>
36. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium capromab pentetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998 Jun;159(6):2041-6; discussion 2046-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598514>
 37. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of Indium 111-capromab pentetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002 Feb;94(4):987-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920467>
 38. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1993 May;149(5):1024-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683341>
 39. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):1011-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7531783>
 40. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996 Feb;47(2):225-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607239>
 41. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, Pfister D. Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 2008 Nov;47(11):1441-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991>
 42. Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, Ehora LE, Scardino PT, Koutcher JA, Zakian KL. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology* 2005 Aug;236:545-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972335>
 43. Rouvière O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, Gelet A, Lyonnet D. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor—correlation with biopsy findings. *Urology* 2004 May;63:922-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134982>
 44. Sala E, Eberhardt SC, Akin O, Moskowitz CS, Onyebuchi CN, Kuroiwa K, Ishill N, Zelefsky MJ, Eastham JA, Hricak H. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 2006 Jan;238:176-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424250>
 45. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006 Nov;296:2329-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105795>
 46. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005 Aug;366:572-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099293>
 47. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, 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* 2009 Mar;181:956-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731>
 48. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27:2924-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433689>
 49. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 May;32(2):317-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538500>
 50. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1725-9.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863580>
51. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1436-9; discussion 1439-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302138>
52. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999 Dec;54(6):1049-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604707>
53. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):9-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684859>
54. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998 Jan;159(1):173-7;discussion 177-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400465>
55. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibbod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, Benbunan D, Boccon-Gibbod L. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an ultra-sensitive assay. *Urology* 1995 Jun;45(6):1022-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7539559>
56. Egewa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwao S, Iwamura M. Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 1999 Jan;53(1):148-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886604>
57. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999 Jul;54(1):111-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10414736>
58. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004 Oct;64(4):760-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491716>
59. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May;25(15):2035-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807>
60. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007 Jun;25(16):222-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538167>
61. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, et al. A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. *Urology* 2008 Dec;72: 1298-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1867227462>
62. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun;299:2760-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
63. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May;71:23-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207668>
64. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun;71:346-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234451>
65. Schiffner DC, Gottschalk AR, Lometti M, et al. Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Feb;67:610-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236978>
66. Mitchell DM, Perry L, Smith S, et al. Assessing the effect of a contouring protocol on postprostatectomy radiotherapy clinical target volumes and interphysician variation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Nov;75:990-3.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345515>
67. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov;69:1090-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967303>
68. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84:121-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706307>
69. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999 Dec;341:1781-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588962>
70. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7:472-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497>
71. [No authors listed] The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initials results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476>
72. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D 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 Apr;24:1868-76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261>
73. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97:247-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430622>
74. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001 Dec;166:2208-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696737>
75. Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* 1998 Feb;159:357-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649239>
76. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001 Jan;91:66-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561>
77. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Karnes RJ et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007 Sep;178 (3 Part 1):864-70; discussion 870-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631342>
78. Spiess PE, Lee AK, Busby JE, Jordan JJ, Hernandez M, Burt K et al. Surgically managed lymph node-positive prostate cancer: does delaying hormonal therapy worsen the outcome? *BJU Int* 2007 Feb;99:321-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17155975>
79. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for nodepositive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jan;27:100-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047295>
80. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004 Mar;171:1141-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767288>
81. Siddiqui SA, Boorjian SA, Inman B, Bagniewski S, Bergstralh EJ, Blute ML. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. *J Urol* 2008 May;179:1830-7; discussion 1837.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378>

82. Makarov DV, Humphreys EB, Mangold LA, Carducci MA, Partin AW, Eisenberger MA et al. The natural history of men treated with deferred androgen deprivation therapy in whom metastatic prostate cancer developed following radical prostatectomy. *J Urol* 2008 Jan;179:156-61; discussion 161-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001801>
83. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001 Aug;58(2):146-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489683>
84. Wirth M. Delaying/reducing the risk of clinical tumour progression after primary curative procedures. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):17-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684860>
85. Moul JW. Treatment of PSA only recurrence of prostate cancer after prior local therapy. *Curr Pharm Des* 2006;12:785-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515495>
86. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct;(4):CD005009.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943832>
87. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchofsky N. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999;3(3):287-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851335>
88. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996 Nov;48(5):800-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911533>
89. Tunn UW. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30(Suppl 1):22-5, discussion 38-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8977986>
90. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998 Jan;51(1):137-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457309>
91. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy—first results of a randomized prospective phase III clinical trial (AUO study AP06/95). *Eur Urol (Suppl)* 2003;1:24, no. 86. 92. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999 Jan;2(S1):21-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496853>
93. Harding P, Moul JW, McLeod DG. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998;159(Suppl):130 (abstr). 94. Lisle T, Makenzie S, Ziada AM, Harding P, Rosenblum M, Stenner J, Moul JW, Crawford ED. Androgen deprivation therapy using finasteride and low-dose flutamide to treat PSA failure following therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1999;161(Suppl):299 (abstract).
94. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW et al. Prostate cancerspecific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008 Jun;299:2760-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003>
95. Pearce A, Choo R, Danjoux C, Morton G, Loblaw DA, Szumacher E et al. Effect of combined treatment with salvage radiotherapy plus androgen suppression on quality of life in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 May;65:78-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16563657>
96. Parker C, Clarke N, Logue J, Payne H, Catton C, Kynaston H et al. RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination after Local Surgery). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 Apr;19:167- 71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17359901>
97. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008 Jan;53:68-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920184>

98. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002 Aug;168(2):530-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131303>
99. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):900-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538492>
100. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992 Mar;147(3 Pt 2):894-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538491>
101. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995 Sep;154(3):1103-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543608>
102. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995 Jan;153(1):104-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002>
103. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998 May;51(5):789-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610593>
104. Garzotto M, Wajsman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998 Mar;159(3):950-4;discussion 954-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474190>
105. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000 Dec;164(6):1998-2001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900>
106. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2239-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538239>
107. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy] *Urologe A* 2006 Apr;45(4):474-81. [Article in German] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465521>
108. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010 Mar;57(3):437-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197>
109. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPM, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997Mar;157(3):921-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072600>
110. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997 Jan;157(1):237-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976261>
111. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008 Aug;180(2):559-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554664>
112. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. 125iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990 Sep;144(3):704-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2388332>
113. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998 Nov;49(2):103-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10052875>
114. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swandon GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999 Jan;53(1):2-10.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886580>
115. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999 Nov;54(5):880-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565751>
116. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate. *Int J Radiat Oncol Biol* 2010 Feb 4. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138442>
117. Moman MR, van der Poel HG, Battermann JJ, Moerland MA, van Vulpen M. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2010 Apr-Jun;9(2):119-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850536>
118. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003 Feb;97(4):1127-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569615>
119. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, Allen C, Emberton M. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int* 2008 Sep;102(7):786-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564135>
120. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Midterm results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):640-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508188>
121. Ahmed HU, Ishaq A, Zacharakis E, Shaw G, Illing R, Allen C, Kirkham A, Emberton M. Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int* 2009 Feb;103(3):321-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021611>

17. CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CaPRC)

17.1 Generalidades

El CaP es una enfermedad heterogénea. Nuestros conocimientos sobre los mecanismos implicados en la independencia de los andrógenos siguen siendo incompletos (1-5), aunque están comenzando a ser más claros (6,7). Se sabe que la ablación androgénica ofrece una ventaja selectiva a las células independientes de los andrógenos que crecen y finalmente constituyen la mayor parte del tumor. Se cree que una alteración de la señalización normal de los andrógenos es fundamental en la patogenia del CaP independiente de los andrógenos (8).

Se cree que la independencia de los andrógenos está mediada a través de dos mecanismos principales que se superponen y que son dependientes e independientes de los receptores de andrógenos (RA).

17.1.1 Mecanismos independientes de los RA

Los mecanismos independientes de los RA pueden asociarse a una disregulación de la apoptosis a través de una disregulación de oncogenes. Se observan unos niveles elevados de expresión de *bcl-2* con mayor frecuencia a medida que progresa el CaP y la regulación de la integridad de los microtúbulos podría ser un mecanismo mediante el cual *bcl-2* induce su efecto antiapoptótico (9-11). De hecho, la mayoría de los quimioterápicos activos en el CaP resistente a la castración (CaPRC) actúan inhibiendo la formación de los microtúbulos. El gen supresor tumoral *p53* está mutado con mayor frecuencia en el CaP independiente de los andrógenos. Se ha demostrado que la sobreexpresión de *bcl-2* y *p53* en piezas de prostatectomía predice una evolución clínica agresiva (12-14). Hay ensayos

clínicos en curso para actuar sobre la vía de *bcl-2* (15), dado que el oncogén MDM2 (16) y el gen supresor PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina) también podrían estar implicados (17).

17.1.2 Mecanismos dependientes de los RA

Los mecanismos dependientes de los RA directos constituyen la vía principal. Se ha sospechado una activación de RA independiente de ligandos, como la vía activada de tirosina cinasa (IGF-1, KGF, EGF). El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es un mitógeno potente de las células del estroma y epiteliales prostáticas. Se produce localmente en concentraciones elevadas y actúa como un estimulante paracrino. En los tumores independientes de los RA, la estimulación autocrina podría ser más importante, de modo que podría permitir un crecimiento no regulado (18-20).

Se observa amplificación y sobreexpresión de RA en un tercio de los tejidos de CaPHR (21-23), lo que puede producir hipersensibilidad de los RA. Las mutaciones de los RA pueden provocar un cambio funcional en ellos (3-5,24). Al mismo tiempo, se produce un aumento intracelular de los andrógenos a partir de conversión *in situ* (25,26). Este incremento puede ser secundario a un aumento de las enzimas intracelulares que intervienen en la síntesis intracelular de andrógenos (27).

Dado que sólo se identifican mutaciones de los RA en una subpoblación de células tumorales, es poco probable que sean responsables de todo el espectro del estado independiente de los RA (28). Las mutaciones de los RA podrían estar relacionadas con la presión selectiva de los antiandrógenos (29). El descubrimiento reciente de una fusión génica entre el TMPRSS2 estimulado por andrógenos y la familia de oncogenes EGR-ETS (30) plantea la cuestión de la regulación de los oncogenes a través de vías de regulación de los andrógenos. En esta fusión génica, un elemento sensible a los andrógenos procedente de un gen regulado por andrógenos se asocia a genes que no suelen estar regulados por andrógenos, de tal forma que también pasan a ser objeto de regulación por los andrógenos. En la actualidad, su implicación en el CaPRC es hipotética. Incluso en pacientes castrados, los tejidos metastásicos han mostrado reiteradamente concentraciones elevadas de andrógenos, lo que indica un alto grado de síntesis intracrina (27,31). Es posible que una concentración intraprostática elevada de colesterol pueda activar vías de andrógenos específicas (1).

17.2 Definición de cáncer de próstata recidivante tras la castración

El término ‘cáncer de próstata hormonorresistente’ de uso anterior aludía a una enfermedad muy heterogénea. Incluía diferentes cohortes de pacientes con una mediana de supervivencia significativamente diferente (tabla 20).

Tabla 20: Supervivencia media natural estimada de pacientes con CaPHR en distintas situaciones clínicas.

Características de los pacientes	Supervivencia media estimada
<i>PSA asintomático</i>	
• Sin metástasis	24-27 meses
• Metástasis mínimas	16-18 meses
• Metástasis extensas	9-12 meses
<i>PSA sintomático</i>	
• Metástasis mínimas	14-16 meses
• Metástasis extensas	9-12 meses

La definición exacta de CaP recidivante o recurrente sigue siendo controvertida y varios grupos han publicado recientemente sus recomendaciones prácticas para definir el CaPRC (31-34).

Se han utilizado varios términos diferentes para describir CaP que recidivan tras un tratamiento de ablación hormonal inicial, como CaPHR, cánceres independientes de los andrógenos y cánceres hormonoindependientes (1). El CaP resistente a la castración, pero aún hormonosensible, (CaPRC) se ha caracterizado claramente, de modo que los fármacos nuevos se dirigen contra el RA, como MDV3100, o la síntesis de andrógenos, a través del inhibidor del CYP 17 (véase más adelante el apartado 17.8.5.2) (35,36). Es importante diferenciar CaPRC de CaPHR real. Aunque el CaPRC responde a las manipulaciones hormonales secundarias, como retirada de antiandrógenos, estrógenos y corticosteroides, el CPRH real es resistente a todas las medidas hormonales. En la tabla 21 se enumeran los principales factores definitorios del CaPRC.

Tabla 21: Definición del CaPRC.

<ul style="list-style-type: none"> • Concentración sérica de testosterona de castración (testosterona < 50 ng/dl o < 1,7 nmol/l) • Tres aumentos consecutivos del PSA, con una semana de diferencia, que dan lugar a dos incrementos del 50 % con respecto al nadir, con un PSA > 2 ng/ml • Retirada de antiandrógenos durante al menos 4 semanas* • Progresión del PSA, a pesar de manipulaciones hormonales consecutivas†
--

*Ha de haberse aplicado una retirada de antiandrógenos o una manipulación hormonal secundaria para cumplir los criterios de CaPRC.

†Progresión de las lesiones óseas: progresión o aparición de dos o más lesiones en la gammagrafía ósea o lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos) y con ganglios ≥ 2 cm de diámetro.

17.3 Evaluación del resultado del tratamiento en el CaP independiente de los andrógenos

En general, el resultado terapéutico debe evaluarse con arreglo a la guía clínica para evaluar la respuesta al tratamiento en tumores sólidos, publicada recientemente por el grupo RECIST (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos) (37). Sin embargo, el 80 %-90 % de los pacientes no presenta una enfermedad mensurable en dos dimensiones. Los pacientes con cánceres principalmente de tejidos blandos suelen tener un pronóstico diferente del de aquellos que sólo presentan metástasis óseas.

Las metástasis óseas osteoblásticas siguen siendo difíciles de cuantificar con exactitud. La resonancia magnética (RM) puede ser útil para evaluar las metástasis axiales (38). Dado que la causa de muerte en los pacientes con CaP es poco fiable a menudo, un criterio de valoración más válido podría ser la supervivencia global (SG) en lugar de uno específico de la enfermedad (39).

17.3.1 Concentración de PSA como marcador de la respuesta

En muchos estudios contemporáneos se utiliza el PSA como marcador de la respuesta, aunque no hay consenso sobre la magnitud y la duración de una reducción del PSA. Aunque el PSA se utiliza como instrumento de cribado rápido para evaluar la actividad de nuevos fármacos, existen datos contradictorios acerca de la utilidad del PSA como marcador de la respuesta. En dos ensayos sobre vacunas, Sipuleucel-T (Provenge) (40) y TRICOM (PROSTVAC) (41), se constató un efecto beneficioso significativo sobre la SG sin cambios del PSA, lo que suscitó interrogantes sobre la utilidad de la respuesta del PSA al emplear fármacos no citotóxicos no hormonales (42).

Además, se han observado grandes fluctuaciones en los valores del PSA debido a un efecto transitorio de los fármacos sobre la producción de PSA. El efecto de los fármacos sobre la expresión del

PSA ha de tenerse en cuenta al interpretar los datos de respuesta del PSA, que deben analizarse conjuntamente con otros datos clínicos (43-50).

No obstante, se ha demostrado de manera reproducible que una reducción del PSA después del tratamiento $\geq 50\%$ con respecto al valor previo al tratamiento conlleva una ventaja significativa sobre la supervivencia (51,52). Kelly y cols. (51) comunicaron una ventaja estadísticamente significativa sobre la supervivencia en 110 pacientes con una reducción del PSA $\geq 50\%$ (> 25 meses) en comparación con aquellos sin una reducción del PSA $\geq 50\%$ (8,6 meses). Smith y cols. (52) comprobaron que una reducción del PSA $\geq 50\%$ durante al menos 8 semanas dio lugar a una supervivencia media más prolongada, de 91 semanas frente a 38 semanas en los pacientes con una menor reducción del PSA.

Una mejor respuesta del PSA también se asoció a una supervivencia prolongada en el estudio TAX 327, con una mediana de supervivencia de 33 meses cuando se normalizó el PSA (< 4 ng/ml) frente a 15,8 meses con un PSA anormal. Este estudio también reveló que la respuesta del PSA no fue un marcador indirecto de la supervivencia; aun cuando se observó la misma tasa de respuestas del PSA en ambos grupos de docetaxel (45%), la supervivencia sólo mejoró con el régimen de docetaxel cada 3 semanas. Según la evaluación más reciente del estudio TAX 327, una detección de PSA $\geq 30\%$ se asocia a un efecto beneficioso significativo sobre la supervivencia (103).

17.3.2 Otros parámetros

La evaluación de marcadores moleculares apenas está empezando. Incluye una posible correlación entre los resultados positivos de una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y una supervivencia escasa (53), aunque estos datos deberán confirmarse antes de poder hacer recomendaciones clínicas. Otro instrumento, probablemente más interesante, es el recuento de células tumorales circulantes (recuento de CTC), que se ha desarrollado en paralelo con abiraterona. El recuento de CTC se ha relacionado claramente con la supervivencia en varios estudios (54-56) y podría convertirse en un marcador indirecto de la supervivencia. La FDA ha aprobado recientemente un análisis de CTC.

En los pacientes con lesiones óseas sintomáticas, la reducción o el alivio completo del dolor podrían utilizarse como parámetros para evaluar la respuesta terapéutica paliativa (57).

17.3.3 Criterios de valoración de los estudios

Un número cada vez mayor de investigadores aboga por el uso de criterios de valoración subjetivos. Sin embargo, en la actualidad, los investigadores deben aplicar lo siguiente:

- Uso de criterios de valoración claramente definidos en los ensayos, con potencia estadística suficiente para contrastar la hipótesis.
- Descripción de cada parámetro de respuesta de forma individual, en lugar de como respuesta completa o parcial.
- Uso exclusivo de la respuesta del PSA con otros parámetros clínicos de respuesta.
- Contemplación del uso de criterios de valoración de la CdV independientemente en los pacientes sintomáticos.

Sin embargo, en la práctica cotidiana, la evaluación de la respuesta al tratamiento debe basarse en la mejoría de los síntomas, la prolongación de la supervivencia y otros objetivos predefinidos.

17.4 Recomendaciones relativas a la evaluación de la respuesta terapéutica

Recomendaciones	GCC
Una reducción del PSA \geq 30 % mantenida durante 8 semanas se asocia a un resultado significativamente mejor que una reducción del PSA < 30 %.	1a
En las metástasis extraóseas de un CaPHR, la evaluación debe seguir los criterios RECIST.	1b
En los pacientes con CaPHR metastásico sintomático avanzado, la mejor forma de evaluar la respuesta terapéutica es mediante la mejoría de los síntomas.	1b

RECIST = Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos

17.5 Privación androgénica en el CaP independiente de la castración

La existencia del CaP independiente de los andrógenos pone de manifiesto que aparece progresión de la enfermedad a pesar de la castración. Así pues, deben documentarse las concentraciones de castración de testosterona, así como una concentración sérica de testosterona < 50 ng/dl (1,7 nmol/l) en el momento de recidiva inicial con un tratamiento hormonal (32,58).

La inhibición continuada de los andrógenos testiculares en el CaPRC tiene un efecto global mínimo. La recomendación de continuar el tratamiento de privación androgénica (TPA) con análogos de la LHRH, a pesar de la progresión del PSA, se basa en los datos de Manni y cols. (59). Este estudio reveló unas tasas significativamente más bajas de supervivencia en los pacientes sin bloqueo androgénico completo (BAC). Sin embargo, estos datos han sido puestos en duda por dos estudios recientes que sólo revelaron un efecto beneficioso mínimo sobre la supervivencia en los pacientes que siguieron con análogos de la LHRH durante los tratamientos de segunda y tercera línea (60,61).

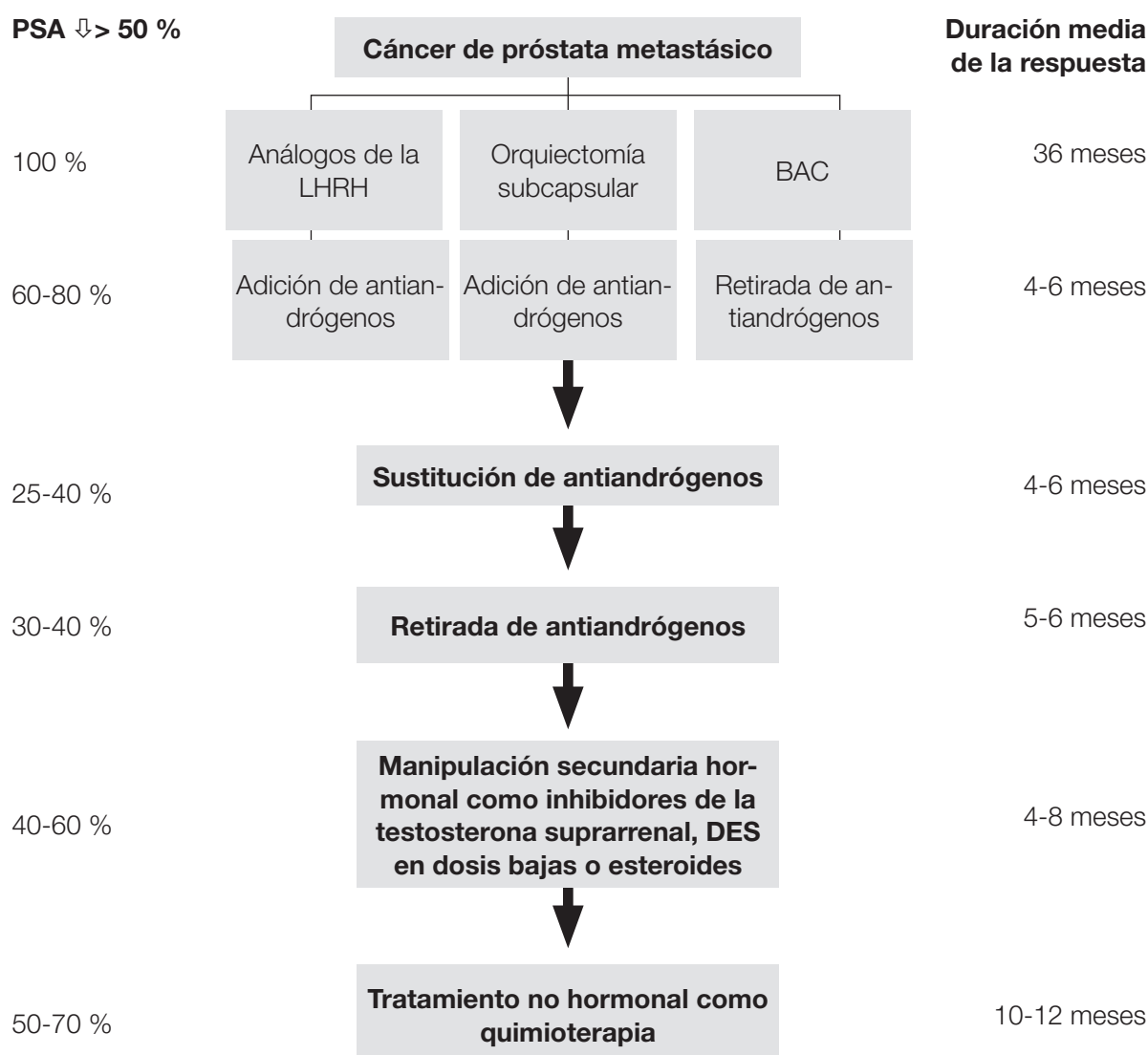
Además, una estrategia experimental “provocadora” encaminada a la restitución de la testosterona en el CaPRC ha planteado dudas acerca de los efectos beneficiosos reales de seguir con análogos de la LHRH. La justificación de la restitución de testosterona es la represión del crecimiento tumoral con dosis altas de testosterona. Recientemente se han publicado al menos dos ensayos en fase I (62,63) que demuestran la viabilidad de esta estrategia experimental. Se han observado algunas respuestas basadas en el PSA y actualmente se encuentra en curso un ensayo en fase III.

Sin embargo, en ausencia de datos prospectivos, los posibles efectos beneficiosos moderados de una castración continuada superan a los riesgos mínimos del tratamiento. Así pues, la inhibición androgénica debe mantenerse indefinidamente en estos pacientes.

17.6 Tratamiento hormonal secundario

Los pacientes con progresión de la enfermedad tras el TPA cuentan con muchas opciones terapéuticas. Entre ellas figuran la retirada de antiandrógenos, la adición de antiandrógenos, la sustitución de antiandrógenos, compuestos estrogénicos, fármacos antiadrenérgicos y estrategias novedosas (64). En la figura 1 se resumen las modalidades terapéuticas y las respuestas esperadas.

Figura 1: Diagrama de flujo de las posibles opciones terapéuticas después de la progresión del PSA tras un tratamiento hormonal inicial.



LHRH = luliberina; BAC = bloqueo androgénico completo; DES = dietilestilbestrol.

17.7 Síndrome de retirada de antiandrógenos

En 1993, Kelly y Scher (65) comunicaron respuestas clínicas y del PSA en varones que suspendieron un tratamiento con flutamida al aparecer progresión de la enfermedad. El síndrome de retirada de antiandrógenos fue un descubrimiento importante para entender la biología de la independencia de los andrógenos, interpretar los ensayos clínicos y tratar a los pacientes (66-69).

Aproximadamente un tercio de los pacientes responde a la retirada de los antiandrógenos, tal como indica una reducción del PSA ≥ 50 %, durante una mediana de unos 4 meses (tabla 22). También se han descrito respuestas a la retirada de antiandrógenos con bicalutamida y acetato de megestrol (70-76). Recientemente, en el estudio SWOG 9426 se comunicó la progresión del PSA a pesar de un BAC en un subgrupo de 210 pacientes con un estadio tumoral de M0 o M1 (77). Se observó una respuesta en el 21 %, aun cuando no hubiera respuesta radiológica. La mediana de supervivencia sin progresión (SSP) fue de 3 meses y el 19 % (todos M0) presentó una SSP de al menos 12 meses. Los factores

que se asociaron a un aumento de la SSP y la SG fueron un mayor período de uso de fármacos no esteroideos, un PSA más bajo en el momento basal y un estadio M0. Estos resultados se obtuvieron en pacientes tratados con BAC tras un tratamiento de retirada de antiandrógenos. No se dispuso de información sobre el efecto de retirada tras el tratamiento con antiandrógenos de segunda línea.

En conclusión, la retirada de antiandrógenos debe considerarse siempre una modalidad de primera línea en los pacientes con recidivas, aun cuando su eficacia sea limitada (grado de comprobación científica: 2).

Tabla 22: Frecuencia y duración de la respuesta del PSA después de la retirada de antiandrógenos.

Antiandrógeno	N.º de pacientes	Reducción del PSA > 50 % N.º de pacientes (%)	Duración (meses)
Flutamida	57	16 (28 %)	4,0
Flutamida	82	12 (15 %)	3,5
Flutamida	39	11 (28 %)	3,7
Flutamida	21	7 (33 %)	3,7
Bicalutamida	17	5 (29 %)	5,0
Resultados combinados	210	44 (21 %)	3 (mediana)

17.8 Alternativas terapéuticas después del tratamiento hormonal inicial

Excepto en los pacientes con concentraciones de testosterona que no están en cifras de castración, es complicado predecir qué subgrupo tiene más probabilidades de responder a estrategias hormonales secundarias.

17.8.1 Bicalutamida

Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo con respuesta a la dosis, de modo que unas dosis más altas producen una mayor reducción de la concentración de PSA (78). La mayor cohorte estudiada hasta ahora consta de 52 pacientes con CaPRC tratados con bicalutamida, 150 mg (79). Fue evidente un efecto paliativo y se observó una respuesta del PSA (reducción de al menos un 50 %) del 20 %, sin vínculo alguno con el efecto paliativo. Basándose en la afinidad de la dihidrotestosterona (DHT) por el receptor de andrógenos, se está llevando a cabo un ensayo aleatorizado extenso (TARP) para comparar la eficacia de bicalutamida 50 mg combinada con dutasterida o placebo en el CaPRC no metastásico (80). La adición de un antiandrógeno, como bicalutamida o flutamida, a la supresión gonadal en el momento de la recidiva del PSA parece producir un descenso del PSA tan sólo en unos pocos pacientes (81-83).

17.8.2 Cambio a un tratamiento antiandrogénico alternativo

Ha habido un interés reciente en otra modalidad sencilla: el tratamiento antiandrogénico alternativo (84). Después de interrumpir el BAC en 232 pacientes con progresión (76 % M1b), se observó un efecto de retirada en 31 varones (15,1 %). Se aplicó un tratamiento hormonal de segunda línea con un fármaco no esteroideo alternativo (es decir, se sustituyó el uso inicial de flutamida por bicalutamida y viceversa). Se observó una reducción global > 50 % del PSA en 83 varones (35,8 %), con independencia de efectos de retirada anteriores, que duró más de 6 meses. Cuanto mayor fue el PSA al comienzo del tratamiento de segunda línea, más breve fue la SSP y menor fue la tasa de respuestas del PSA.

17.8.3 Retirada de antiandrógenos acompañada de ketoconazol simultáneo

Las glándulas suprarrenales secretan aproximadamente el 10 % de los andrógenos circulantes en los seres humanos. En estados independientes de los andrógenos, algunas células tumorales deben de conservar la sensibilidad a los andrógenos, ya que se induce una respuesta clínica mediante una reducción adicional de las concentraciones circulantes de andrógenos después de una suprarrenalectomía bilateral o la administración de fármacos que inhiben la esteroidogénesis suprarrenal.

Aminoglutetimida, ketoconazol y corticoides actúan principalmente por este mecanismo (85-89) para producir una respuesta del PSA en alrededor del 25 % de los pacientes durante 4 meses. Sin embargo, la adición simultánea de ketoconazol a la retirada de los antiandrógenos produjo un aumento significativo de la respuesta del PSA (32 % frente al 11 %) y un tiempo más prolongado hasta la progresión del PSA (8,6 frente a 5,9 meses) en comparación con la retirada de los antiandrógenos aislada (89).

17.8.4 Estrógenos

El CaP suele expresar receptores de estrógenos, que resultan regulados al alza después de la ablación androgénica en modelos animales. *In vitro*, los estrógenos pueden activar receptores de andrógenos (RA) mutantes aislados de un CaP independiente de los andrógenos, mientras que los estrógenos en dosis altas han logrado respuestas de rescate objetivas. Esto podría obedecer a la detención mitótica de los efectos citotóxicos directos sobre las células, quizá a través de un mecanismo apoptótico (90,91). Recientemente, el uso de dietilestilbestrol (DES) (92-94) logró una respuesta del PSA positiva de entre el 24 % y 80 %, con una supervivencia global estimada del 63 % a los dos años. Sin embargo, incluso con dosis bajas de DES, cerca de un tercio (31 %) de los pacientes presentó una trombosis venosa profunda y el 7 %, un infarto de miocardio.

17.8.5 Futuro de los antiandrógenos

En los dos últimos años han aparecido posibles fármacos en ensayos en fase I/II iniciales sobre el CaPRC y deben considerarse posibles herramientas nuevas importantes, siempre que en ensayos en fase III aleatorizados se confirmen los resultados iniciales. Además, confirman que el estado de resistencia a la castración dista mucho de significar un estado de hormonoresistencia (véase el apartado 17.2).

17.8.5.1 MDV3100

El primer fármaco, MDV3100, es un antiandrógeno nuevo que bloquea la transferencia de RA al núcleo, en contraste con los fármacos disponibles en la actualidad, con los que pueden transferirse RA al núcleo. Esto significa que no debería producirse actividad de tipo agonista. En el congreso de 2009 de la ASCO se presentó un ensayo en fase I/II realizado en 140 pacientes con CaPRC (95). En este estudio de determinación de dosis se identificó una reducción del PSA > 50 % en el 57 % de los pacientes no tratados previamente y en el 45 % de los quimiorresistentes. A tenor de estos resultados, recientemente se ha emprendido un estudio en fase III extenso en más de 1.000 pacientes con CaPRC metastásico después de la quimioterapia, en el que la SG es el criterio de valoración principal.

17.8.5.2 Acetato de abiraterona

El segundo fármaco es el acetato de abiraterona, un inhibidor del CYP17. En pacientes con CaPRC, este fármaco logra reducir el PSA > 50 % en el 85 % de los no tratados previamente (96), en el 50 % después de recibir docetaxel (97,98) e incluso en el 33 % después de recibir ketoconazol (98). En pacientes que no han recibido tratamiento previo, se observa una disminución del PSA > 90 % en hasta el 40 % de los casos (96).

La mayor cohorte estudiada hasta ahora consta de 96 varones sin farmacoterapia previa incluidos en un ensayo en fase I/II. Con una dosis de 1.000 mg, se observó una reducción del PSA > 50 % en el 67 % y > 90 % en el 19 % de los pacientes, así como una respuesta parcial (basada en los criterios RECIST) en el 37 %. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de un año aproximadamente (7). Estos resultados muy prometedores han llevado a realizar dos ensayos extensos en fase

3: uno en pacientes quimiorresistentes (n = 1.158, ensayo ya cerrado) y otro en pacientes no tratados previamente (n = 1.000, inclusión de pacientes en curso). En ambos ensayos, la SG es el criterio de valoración principal.

En conclusión, únicamente se dispone de resultados preliminares relativos a ambos fármacos, que actualmente sólo están disponibles en ensayos clínicos. Sin embargo, estos fármacos brindan una excelente oportunidad para el tratamiento futuro del CaPRC basado en el grado de respuesta obtenido (PSA y criterios RECIST).

17.9 Tratamiento no hormonal (citotóxico)

Existen varias opciones probadas de quimioterapia para tratar la enfermedad metastásica en el CaPHR (tabla 23). Hay varios ensayos clínicos en marcha en los que se emplean estrategias muy diferentes a través de todas las vías conocidas. Una revisión detallada queda fuera del ámbito de esta guía clínica (6), dado que la mayoría de estos medicamentos son experimentales, salvo quizá docetaxel.

Se produjo una mejora significativa de la mediana de supervivencia de unos 2 meses con quimioterapia a base de docetaxel en comparación con mitoxantrona + prednisona (99,100). En el estudio SWOG 99-16, el alivio del dolor fue similar en los dos grupos, aunque aparecieron efectos secundarios con una frecuencia significativamente mayor con docetaxel que con mitoxantrona.

Tabla 23: Tasas de respuesta del PSA, supervivencia media, tiempo hasta la progresión y reducción del dolor en los ensayos en fase III, prospectivos y aleatorizados extensos de quimioterapia en pacientes con CaPHR.

Estudio TAX 327	n	Reducción del PSA > 50 %	Reducción del dolor	Supervivencia (meses)	Tiempo hasta la progresión
Mitoxantrona		32 %	22 %	16.5	-
Docetaxel, 75 mg/m ²		45% ¹	35 % ³	18.9 ¹	-
Docetaxel, 30 mg/m ²		48 % ¹	31 %	17.4	-
SWOG 99-16					
Mitoxantrona	336	50 % ¹	-	17.5 ²	6,3 meses ¹
Docetaxel/EMP	338	27 %	-	15.6	3,2 meses
CALGB 9182					
Hidrocloruro de prednisona	123	38% ⁴		12.3	2,3 meses
Mitoxantrona/HC	119	22 %			3,7 meses ⁴
Tannock y cols.					
Prednisona	81	22 %	12 %	-	43 semanas ¹
Mitoxantrona/Pred	80	33 %	29 % ²	-	18 semanas

EMP = estramustina; HC = hidrocortisona; Pred = prednisona. ¹p < 0,000; ²p = 0,001; ³p = 0,01; ⁴p < 0,03.

17.9.1 Momento de administración de la quimioterapia en el CaPHR metastásico

El momento de administración de la quimioterapia varía en el CaPHR metastásico. Se recomienda empezar inmediatamente en los pacientes sintomáticos, si es posible, cada 3 semanas, ya que esta pauta se asocia a una mejora de la supervivencia. Sin embargo, una pauta una vez por semana

provocará la misma mejoría de los síntomas y debe considerarse en los pacientes que no puedan recibir la pauta óptima (grado de comprobación científica: 1b), dado que es más eficaz que el mejor tratamiento sintomático (101). En los pacientes asintomáticos, el momento de administración no está tan claro y debe sopesarse individualmente.

Se han descrito varios factores de mal pronóstico, como una concentración de PSA > 114 ng/ml, un tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) < 55 días o la presencia de metástasis viscerales (102). Hace poco se ha presentado una mejor definición de grupos de riesgo, basada en la cohorte del estudio TAX 327. Los factores predictivos fueron metástasis viscerales, dolor, anemia (Hb < 13 g/dl), progresión en la gammagrafía ósea y tratamiento previo con estramustina antes de administrar docetaxel. Se clasificó a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo (0-1 factores), intermedio (2 factores) y alto (3-4 factores), lo que dio lugar a tres medianas de SG diferentes: 25,7, 18,7 y 12,8 meses, respectivamente (103). Además, dos estudios independientes han señalado que una concentración de proteína C reactiva (PCR) < 8 mg/l predice una mejora de la supervivencia (razón de riesgos instantáneos [RRI], 2,96) (104,105). La edad no es, en sí misma, una contraindicación de docetaxel (106).

En la actualidad, la única indicación de la quimioterapia en pacientes con CaPHR no metastásico es en el contexto de ensayos clínicos y ha de animarse a los pacientes a que participen.

17.9.2 Taxanos en combinación para tratar el CaPHR

En un intento de mejorar aún más los resultados terapéuticos, hay varios estudios en fase I y II en curso en los que se combinan taxanos con anti-*bcl-2*, calcitriol (ensayo interrumpido por toxicidad inesperada), exisulind y talidomida, con unas respuestas del PSA de aproximadamente el 60 % (107-110).

En un ensayo en fase II aleatorizado de docetaxel en monoterapia frente a docetaxel + talidomida (107) se aleatorizó a 75 varones con CaPHR sin quimioterapia previa a recibir docetaxel, 30 mg/m² durante 5 de cada 6 semanas, o docetaxel, en la misma dosis y pauta, más talidomida, 200 mg al día por vía oral. La disminución de la concentración del PSA \geq 50 % pareció más probable en el grupo tratado con la combinación (53 %) que en el tratado sólo con docetaxel (37 %) (sin significación estadística). A los 18 meses, la mediana de SSP y SG con docetaxel + talidomida fueron de 5,9 meses y el 68 %, respectivamente, frente a 3,7 meses y 43 % en el grupo de docetaxel en monoterapia (sin significación estadística). Sin embargo, se produjeron efectos secundarios importantes, con aparición de episodios tromboembólicos en el 28 % del grupo de combinación en comparación con ninguno en el de docetaxel. En un ensayo en fase III reciente realizado en pacientes con CaPHR se confirmó el potencial interés de talidomida en comparación con placebo en pacientes sin metástasis con una SSP de 15 meses frente a 9,6 meses ($p = 0,0002$) (111).

También se están evaluando moléculas pequeñas en combinación con docetaxel, sobre todo, aunque no exclusivamente, algunas que actúan sobre la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Tras los interesantes resultados de ensayos en fase I/II, se encuentran en curso varios estudios en fase III extensos (cada uno de ellos con unos 1.000 pacientes) con bevacizumab (un anticuerpo monoclonal), aflibercept (trampa para el VEGF), sunitinib (anti-VEGFR) o dasatinib (anti-Src).

17.9.3 Mitoxantrona combinada con corticosteroides

El uso de mitoxantrona en combinación con corticosteroides (112,113) se ha estudiado ampliamente, sobre todo en pacientes con lesiones óseas sintomáticas por CaPHR. En el estudio CALGB 9182 (113) se aleatorizó a 244 pacientes con CaPHR metastásico sintomático a recibir mitoxantrona + hidrocortisona, 12 mg/m² cada 3 semanas o hidrocortisona en monoterapia. No se observaron diferencias en cuanto a supervivencia, respuesta del PSA ni mediana del tiempo hasta la progresión. Sin embargo, la CdV mejoró significativamente en el grupo de combinación. En otro ensayo (112) se aleatorizó a 161 varones con metástasis óseas dolorosas por CaPHR a recibir mitoxantrona + prednisona o prednisona en monoterapia. Se constató un efecto beneficioso significativo en cuanto a reducción del dolor en el grupo de combinación (29 %) en comparación con el de prednisona en monoterapia (12 %, $p = 0,01$). Además, la duración del alivio fue mayor en los pacientes tratados

con mitoxantrona (43 frente a 18 semanas, $p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a respuesta del PSA ni mediana de supervivencia. Sin embargo, de nuevo, la CdV mejoró significativamente debido a la reducción del dolor.

17.9.4 Estrategias alternativas de tratamiento combinado

Se han observado resultados alentadores con tratamientos alternativos evaluados en ensayos clínicos en fase II prospectivos (114-117), entre ellos, doxorubicina pegilada, vinorelbina, una combinación de paclitaxel, carboplatino + estramustina, una combinación de vinblastina, doxorubicina + radionúclidos y una combinación de docetaxel + mitoxantrona. La falta de ensayos en fase III aleatorizados representativos y la eficacia a largo plazo desconocida son problemas importantes asociados a todos estos estudios.

17.9.5 Estramustina en tratamientos combinados

La sinergia observada con estramustina combinada con otros fármacos que actúan sobre los microtúbulos ha generado resultados prometedores en ensayos clínicos prospectivos.

Estramustina + vinblastina es la combinación de estramustina más estudiada. Aunque se han utilizado diferentes dosis de estramustina y vinblastina en ensayos prospectivos aleatorizados, se han descrito respuestas del PSA significativas y mensurables en tres estudios independientes. Aunque el tiempo hasta la progresión y la frecuencia de reducción del PSA ≥ 50 % fueron significativamente mayores en el grupo tratado con estramustina + vinblastina, la mediana de supervivencia no fue significativamente diferente entre los grupos de estramustina y estramustina + vinblastina (118). En un metaanálisis reciente (119) se llegó a la conclusión de que la adición de estramustina a la quimioterapia aumentó el tiempo hasta la progresión del PSA y la SG. Sin embargo, se observó un aumento significativo del riesgo de episodios tromboembólicos, de hasta el 7 % (120), lo que precisa una prevención sistemática con un dicumarínico.

17.9.6 Ciclofosfamida oral

Ciclofosfamida por vía intravenosa se ha evaluado en muchos estudios. Sin embargo, en la actualidad hay interés en ciclofosfamida oral, que parece ser menos tóxica que por vía intravenosa y quizá tenga una mayor actividad. Un estudio de ciclofosfamida oral + etopósido oral en 20 pacientes deparó resultados alentadores parecidos (121,122).

17.9.7 Cisplatino y carboplatino

Cisplatino y carboplatino tienen actividad en monoterapia frente al CaP. También presentan una sinergia bien documentada con etopósido o paclitaxel *in vitro* en otras neoplasias malignas, como cánceres de pulmón y ovario. Dado que estramustina también es sinérgica con estos fármacos, ahora se están investigando combinaciones de estos tres fármacos. Una combinación de estramustina, etopósido y cisplatino (o carboplatino) tiene actividad significativa contra el CaPHR poco diferenciado. Una combinación de estramustina, etopósido y paclitaxel ha deparado tasas de respuesta elevadas (116).

17.9.8 Suramina

Es probable que la actividad de suramina contra el CaPHR esté mediada por la inhibición de la unión de factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento transformador beta) a sus receptores. Algunos datos recientes han renovado el interés en las expectativas iniciales prometedoras de suramina en el tratamiento del CaPHR (123-125).

17.9.9 Fármacos no citotóxicos: vacunas

El uso de vacunas se ha estudiado durante mucho tiempo en el CaP, con resultados inicialmente decepcionantes. Recientemente, un ensayo en fase III extenso ($n = 500$) confirmó los resultados de un ensayo en fase III precedente, en el que se demostró un efecto beneficioso sobre la SG no vincu-

lada a la respuesta del PSA ni a la SSP (véase el apartado 17.3.1). En el primer ensayo en fase III se aleatorizó a un total de 127 pacientes con CaPRC a recibir Sipuleucel-T (Provenge) o placebo (40), con posibilidad de cambio entre los tratamientos en caso de progresión. No se alcanzó el criterio de valoración principal (tiempo hasta la progresión) pero se constató una diferencia significativa en cuanto a SG (RRI, 1,7), lo que sirvió como demostración de principio de esta estrategia y dio lugar a un segundo ensayo aleatorizado de 500 pacientes, con la SG como criterio de valoración principal. De nuevo, se observó un efecto beneficioso estadístico (25,8 meses en comparación con 21,7 meses; RRI, 0,77; $p = 0,03$). Junto con los resultados relativos a TRICOM (PROSTVAC), son los únicos resultados positivos con vacunas contra el CaP. Sin embargo, los resultados señalan un posible futuro de la vacunación, especialmente porque la tolerabilidad fue muy aceptable (no se produjeron acontecimientos adversos relacionados con la vacuna de grado 3 y sólo surgieron de grado 1 o 2 pasajeros).

17.9.10 Objetivos óseos específicos

El hueso es uno de los objetivos principales de las células metastásicas prostáticas, lo que ha dado lugar a la justificación de utilizar fármacos osteoprotectores, que impiden que las células cancerosas colonicen y se desarrollen en el hueso. Además de ácido zoledrónico y denosumab (véase el apartado 12.7.1), existen otros fármacos prometedores, principalmente los dirigidos contra el eje de la endotelina-1. El primero de estos fármacos (atrasentán) deparó respuestas biológicas evidentes, pero con resultados clínicos cuestionables (126), posiblemente de forma secundaria a un diseño inadecuado del ensayo. Sin embargo, se ha obtenido eficacia preliminar y hay bloqueantes de segunda generación en fase de desarrollo tras los alentadores resultados de ensayos en fase II (127), con estudios en fase III extensos sobre el CaPRC, ya sea sin metástasis (> 1.000 pacientes), con metástasis (> 500 pacientes) o con docetaxel (> 1.000 pacientes).

17.9.11 Quimioterapia de rescate

Dado que todos los pacientes tratados con quimioterapia a base de docetaxel por CaPHR progresarán en un plazo de 6 a 8 meses, existen muchos ensayos clínicos en los que está investigándose la eficacia de la quimioterapia de rescate. Los resultados indican que las estrategias más apropiadas son la quimioterapia con docetaxel intermitente (128,129), el tratamiento dirigido contra dianas moleculares (131,132) y satraplatino de segunda línea (133).

Varios grupos han utilizado docetaxel intermitente de segunda línea en pacientes que habían respondido claramente a docetaxel de primera línea (128-130). En general, se logra una respuesta del PSA en alrededor del 60 % de los pacientes con una mediana del tiempo hasta la progresión de unos 6 meses, mientras que la toxicidad asociada al tratamiento es mínima y similar a la de docetaxel de primera línea. Otra estrategia recientemente identificada es el tratamiento dirigido contra dianas moleculares (131-136), aunque se necesitan más investigaciones en grupos más amplios de pacientes.

Se han evaluado regímenes de quimioterapia a base de platino en pacientes con CaPHR. Aunque satraplatino, un complejo de platino, ha mostrado actividad contra el CaPHR y ciertos resultados prometedores en ensayos clínicos, la FDA lo rechazó para tratar el CaPHR en 2008.

Muchos fármacos nuevos, como gefitinib, bevasusimab (ensayo en fase III CALB 90401), oblimersen (ensayo en fase III EORTC 30021) y una vacuna, G-Vax (136), se están evaluando en ensayos en fase III. Sin embargo, el ensayo de G-VAX se ha interrumpido de forma prematura debido a una mortalidad significativamente mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo de control con docetaxel.

Recientemente se han publicado resultados positivos de un estudio en fase III, prospectivo y aleatorizado en el que se comparó la eficacia terapéutica de cabazitaxel (un derivado del taxano) + prednisona frente a mitoxantrona + prednisona en 755 pacientes con CaPRC, que habían mostrado progresión durante o después de la quimioterapia a base de docetaxel (137).

Los pacientes recibieron un máximo de 10 ciclos de cabazitaxel (25 mg/m²) y mitoxantrona (12 mg/m²), respectivamente. En ambos grupos de tratamiento, los pacientes también recibieron 10 mg de prednisona al día durante todo el período de tratamiento. La SG fue el criterio de valoración principal,

mientras que la SSP, la respuesta al tratamiento y la seguridad fueron criterios de valoración secundarios.

Los pacientes del grupo de cabazitaxel presentaron un aumento significativo de la SG de 15,1 frente a 12,7 meses ($p < 0,0001$) en el grupo de mitoxantrona. El grupo de tratamiento con cabazitaxel también experimentó una mejora significativa de la SSP (2,8 frente a 1,4 meses, $p < 0,0001$), la tasa de respuestas objetivas según los criterios RECIST (14,4 % frente al 4,4 %, $p < 0,005$) y la tasa de respuesta del PSA (39,2 % frente al 17,8 %, $p < 0,0002$).

Aparecieron efectos secundarios de grado 3-4 de la OMS relacionados con el tratamiento con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de cabazitaxel, en especial, toxicidad hematológica (68,2 % frente al 47,3 %, $p < 0,0002$) y no hematológica (57,4 % frente al 39,8 %, $p < 0,0002$), respectivamente.

Conclusión:

Con arreglo a los resultados positivos de este ensayo en fase III prospectivo y aleatorizado (grado de comprobación científica: 1), el uso de cabazitaxel debe tenerse en cuenta en el tratamiento del CaPRC progresivo tras un tratamiento con docetaxel.

17.10 Opciones terapéuticas paliativas

17.10.1 Metástasis óseas dolorosas

La mayoría de los pacientes con CaPHR tienen metástasis óseas dolorosas. La radioterapia externa es sumamente eficaz (138), incluso en una sola fracción (139). Los dos radioisótopos, estroncio-89 y samario-153, disminuyen parcial o totalmente el dolor óseo hasta en el 70 % de los pacientes, pero no deben administrarse demasiado tarde cuando el dolor es resistente al tratamiento. El uso precoz puede producir mielodepresión, lo que dificulta la quimioterapia posterior (140), aunque en un ensayo en fase I reciente se ha constatado una toxicidad hematológica controlable con la administración repetida de docetaxel y samario-153. El uso de samario-153 como tratamiento de consolidación, después de una respuesta evidente a docetaxel, también puede ayudar en caso de metástasis óseas inicialmente dolorosas (141). El tratamiento paliativo con otro emisor de radioisótopos, radio-223, ha deparado resultados en fase II muy prometedores en pacientes con metástasis óseas dolorosas en cuanto a alivio del dolor y SG, con tan sólo una toxicidad hematológica leve (142).

17.10.2 Complicaciones frecuentes debidas a metástasis óseas

Las complicaciones frecuentes debidas a metástasis óseas son dolor óseo, colapso vertebral o fracturas patológicas con deformidad y compresión medular. La osteoporosis también puede ocasionar fracturas y debe prevenirse (véase anteriormente). La cementación es un tratamiento eficaz de las fracturas dolorosas, ya que mejora claramente el dolor y la CdV (143). Sin embargo, sigue siendo importante ofrecer cirugía paliativa convencional, que puede ser muy eficaz en el control de las metástasis osteoblásticas (144,145).

Una compresión medular inminente constituye una urgencia. Debe identificarse precozmente y ha de informarse a los pacientes para que reconozcan los signos de aviso. Cuando se sospeche, han de administrarse dosis altas de corticosteroides y realizarse una RM lo antes posible. Ha de planificarse una interconsulta neuroquirúrgica sistemática para valorar una posible descompresión (146). De lo contrario, la radioterapia externa es el tratamiento de elección.

17.10.3 Bisfosfonatos

Recientemente, se han utilizado bisfosfonatos para inhibir la resorción ósea mediada por los osteoclastos y precursores de los osteoclastos en el CaPHR con el fin de lograr un tratamiento eficaz de las complicaciones óseas y de reducir el dolor o lograr un alivio total del dolor. En el ensayo en fase III aislado más extenso (147) se aleatorizó a 643 pacientes con CaPHR y metástasis óseas a recibir ácido zoledrónico, 8 o 4 mg cada 3 semanas durante 15 meses consecutivos, o placebo. A los 15 y

24 meses de seguimiento, los pacientes tratados con tan sólo 4 mg de ácido zoledrónico presentaron menos episodios relacionados con el esqueleto en comparación con el grupo placebo (44 % frente al 33 %, $p = 0,021$) y menos fracturas patológicas (13,1 % frente al 22,1 %, $p = 0,015$). Además, el tiempo hasta el primer episodio relacionado con el esqueleto fue mayor en el grupo de zoledronato, lo que mejoró la CdV. Se aleatorizó inicialmente a los pacientes a recibir 4 u 8 mg de ácido zoledrónico, si bien la dosis de 8 mg se modificó posteriormente a 4 mg por toxicidad.

En la actualidad, puede proponerse el uso de bisfosfonatos a los pacientes con CaPHR y metástasis óseas para prevenir complicaciones óseas, aun cuando no está claro el mejor intervalo de administración. En la actualidad, se realiza cada 3 semanas o menos. Siempre ha de tenerse en cuenta la toxicidad, por ejemplo, necrosis de la mandíbula, de estos fármacos, especialmente de los amino-bisfosfonatos (148). Los pacientes deben someterse a una exploración dental antes del inicio de un bisfosfonato. El riesgo de necrosis de la mandíbula aumenta en caso de antecedentes de traumatismos, cirugía dental o infección dental, así como con la administración a largo plazo de bisfosfonatos por vía intravenosa (149).

El dolor debido a metástasis óseas es una de las complicaciones más debilitantes del CaPHR. Los bisfosfonatos han sido muy eficaces, con una tasa de respuesta del 70 %-80 % en pequeños ensayos abiertos, la cual, asociada a una frecuencia baja de efectos secundarios, hace que los bisfosfonatos sean una medicación ideal para el tratamiento paliativo del CaPHR avanzado (150-152). El uso de bisfosfonatos debe contemplarse en las primeras fases del tratamiento del CaPHR sintomático. Los aspectos fundamentales de la paliación deben abordarse a la hora de plantear un tratamiento sistémico adicional, como tratamiento del dolor, estreñimiento, anorexia, náuseas, cansancio y depresión, que surgen con frecuencia (es decir, radioterapia externa paliativa, cortisona, analgésicos y antieméticos).

El CaPHR suele ser una enfermedad debilitante que afecta a menudo a varones ancianos. Suele ser necesaria una estrategia multidisciplinar con aportaciones de oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, urólogos, personal de enfermería, psicólogos y asistentes sociales (153).

17.11 Resumen del tratamiento después del tratamiento hormonal

(En la actualidad, no hay cambios reales en el tratamiento después del tratamiento hormonal, siempre que no se comercialicen los fármacos más novedosos, MDV3100 y abiraterona, una vez se publiquen los resultados de ensayos aleatorizados y controlados (34)).

Recomendaciones	GR
Se recomienda suspender el tratamiento antiandrogénico cuando se confirma la progresión del PSA.	B
Entre cuatro y seis semanas después de suspender la administración de flutamida o bicalutamida, resulta evidente un efecto de retirada de los antiandrógenos.	B
No pueden hacerse recomendaciones específicas respecto al fármaco más eficaz en manipulaciones hormonales secundarias porque los datos procedentes de ensayos aleatorizados son escasos.	C

17.12 Recomendaciones relativas al tratamiento citotóxico en el CaPRC

Recomendaciones	GR
Lo ideal es que los pacientes con CaPRC sean asesorados y tratados por un equipo multidisciplinar.	
En el CaPRC no metastásico, el tratamiento citotóxico sólo debe considerarse en el contexto de ensayos clínicos.	

En los pacientes exclusivamente con elevación del PSA, deben documentarse dos aumentos consecutivos de la concentración sérica de PSA por encima de un valor de referencia previo (31).	B
Antes del tratamiento, las concentraciones séricas de PSA deben ser > 2 ng/ml para garantizar una interpretación correcta de la eficacia terapéutica.	B
Los posibles beneficios del tratamiento citotóxico y los efectos secundarios previstos deben comentarse con cada paciente.	C
En los pacientes con CaPRC metastásico que son candidatos a recibir tratamiento citotóxico, docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas ha mostrado un efecto beneficioso significativo sobre la supervivencia.	A
En los pacientes con metástasis óseas sintomáticas debidas a un CaPRC, docetaxel o mitoxantrona con prednisona o hidrocortisona son opciones terapéuticas viables.	A
El uso de docetaxel de segunda línea debe contemplarse en los pacientes con respuesta previa a docetaxel. De lo contrario, el tratamiento se adapta a cada paciente.	B
Cabazitaxel debe considerarse un tratamiento de segunda línea eficaz después de docetaxel.	A

17.13 Recomendaciones relativas al tratamiento paliativo del CaPRC

Recomendaciones	GR
Los pacientes con metástasis óseas sintomáticas y extensas no se benefician del tratamiento médico en cuanto a prolongación de la vida.	A
El tratamiento de estos pacientes debe centrarse en mejorar la CdV y, principalmente, en la reducción del dolor.	A
Un tratamiento médico eficaz con la máxima eficacia y una frecuencia baja de efectos secundarios es el objetivo principal del tratamiento.	A
El uso de bisfosfonatos puede ofrecerse a los pacientes con masas óseas (se ha estudiado principalmente el ácido zoledrónico) para prevenir complicaciones óseas. Sin embargo, los efectos beneficiosos han de sopesarse con la toxicidad de estos fármacos; en particular, debe evitarse la necrosis de la mandíbula.	A
El tratamiento paliativo, como radionúclidos, radioterapia externa y uso adecuado de analgésicos, debe considerarse de manera precoz en el tratamiento de las metástasis óseas dolorosas.	B
La cirugía raquídea y la laminectomía descompresiva son intervenciones quirúrgicas de urgencia que deben contemplarse en los pacientes con síntomas neurológicos que podrían representar una urgencia.	A

17.14 Bibliografía

1. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981 Dec;41(12 Pt 1):5070-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7307008>
2. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983 Apr;43(4):1809-18,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6831420>
3. Taplin ME, Bublely GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995 May;332(21):1393-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723794>

4. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995 Dec;80(12):3494-500, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8530589>
5. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinanen R, Tammela T, Isola J, Kalloniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995;153:379A (abstract #603).
6. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, Saad F, Schröder FH, Sternberg C, Tombal B, Visakorpi T. Castrationresistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol*. 2009 Oct;56(4):594-605, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560857>
7. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009 Dec 8;16(6):458-62, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962664>
8. Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1129-37, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262723>
9. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997 Jan;57(2):229-33, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9000560>
10. Navone NM, Troncso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *Natl Cancer Inst* 1993 Oct;85(20):1657-69, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692074>
11. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997 Aug;3(8):1389-97, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815823>
12. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996 Oct;156(4):1511-6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8808919>
13. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997 Jul;158(1):131-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186339>
14. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997 Feb;8(1):11-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9299577>
15. Chi KN. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005 Feb;23(1):33-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15723221>
16. Zhang Z, Li M, Wang H, Agrawal S, Zhang R. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Sep;100(20):11636-41, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130078>
17. Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, Looijenga LH, van Gurp RJ, Stoop H, van der Kwast TH, Trapman J. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol* 2006 Apr;208(5):699-707, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402365>
18. Kim IY, Ahn HJ, Zelter DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozlowski JM, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996 Aug;2(8):1255-61, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816295>
19. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, Han M, Partin AW, Vessella RL, Isaacs WB, Bova GS, Luo J. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009 Jan;69(1):16-22,

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117982>
20. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, Wilson EM, French FS. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004 Jan;10(2):440-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760063>
 21. Koivisto PA, Schleutker J, Helin H, Ehren-van Eekelen C, Kallioniemi OP, Trapman J. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999 Nov;5(11):3578-82, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589774>
 22. Mitsiades N, Schultz N, Taylor BS, Hieronymus, Satagopan H, Scardino JP, Reuter VE, Sander C, Sawyers C, Scher HI; Prostate Cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5002) http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31770
 23. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramäki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2001 May 1;61(9):3550-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325816>
 24. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruiter D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999 Feb;20(1):22-45, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10047972>
 25. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008 Jun;68(11):4447-54, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519708>
 26. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, Ettinger SL, Gleave ME, Nelson CC. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2008 Aug;68(15):6407-15, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676866>
 27. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, Febbo PG, Balk SP. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006 Mar;66(5):2815-25, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16510604>
 28. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996 Feb;2(2):389-98, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816182>
 29. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, Stadler W, Hayes DF, Kantoff PW, Vogelzang NJ, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003 Jul;21(14):2673-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860943>
 30. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005 Oct;310(5748):644-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254181>
 31. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008 Mar;26(7): 1148-59, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309951>
 32. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1220-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751323>
 33. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in

- androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3461-7,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550143>
34. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001 Feb;39(2):121-30,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223670>
35. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997 Oct;11(10):1551-60; discussion 1560-3, 1567-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9348559>
36. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994 Oct;21(5):620-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524155>
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-47,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
38. Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, Van Cangh PJ, Vande Berg B, Lecouvet FE. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005 Oct;65(2):178-87,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15948151>
39. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996 Nov;88(22):1623-34,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606>
40. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3089-94,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734>
41. Kantoff P W, Schuetz T, Blumenstein BA, Glode MM, Bilhartz D, Gulley J, Schlom J, Laus R, Godfrey W. Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5013) http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=33254
42. Bellmunt J, Rosenberg JE, Choueiri TK. Recent progress and pitfalls in testing novel agents in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):606-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635642>
43. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997 Apr;33(4):560-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9274435>
44. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11(4):607-15,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
45. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994 Apr;12(4):683-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512126>
46. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994 Oct;12(10):2005-12,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523606>
47. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992 Nov;10(11):1754-61,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383436>

48. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoints. *J Clin Oncol* 1996 Jun;14(6):1756-64, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
49. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999 May;26(2):303-10, viii, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361553>
50. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershaw DD, Lin SY, Fitzpatrick K, Nisselbaum J, Schwartz M, Bezirdjian L, Eisenberger M. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease. *J Clin Oncol* 1990 Nov;8(11):1830-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700078>
51. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11(4):607-15, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683043>
52. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1835-43, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586898>
53. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW. Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997 Jul;50(1):100-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218026>
54. Scher HI, Jia X, de Bono JS, Fleisher M, Pienta KJ, Raghavan D, Heller G. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol* 2009 Mar;10(3):233-9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213602>
55. Helo P, Cronin AM, Danila DC, Wenske S, Gonzalez-Espinoza R, Anand A, Koscuizka M, Väänänen RM, Pettersson K, Chun FK, Steuber T, Huland H, Guillonneau BD, Eastham JA, Scardino PT, Fleisher M, Scher HI, Lilja H. Circulating prostate tumor cells detected by reverse transcription-PCR in men with localized or castration-refractory prostate cancer: concordance with CellSearch assay and association with bone metastases and with survival. *Clin Chem* 2009 Apr;55(4):765-73, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233911>
56. Goodman OB Jr, Fink LM, Symanowski JT, Wong B, Grobaski B, Pomerantz D, Ma Y, Ward DC, Vogelzang NJ. Circulating tumor cells in patients with castration-resistant prostate cancer baseline values and correlation with prognostic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Jun;18(6):1904-13, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505924>
57. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001 Jan;165(1):136-40, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
58. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC. Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate. Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urology* 1981 Jan;17(1): 49-50, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456197>
59. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hersey D, Gordon R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988 Sep;6(9):1456-66, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>
60. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 nov;11(11):2167-72, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>
61. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994 Sep;12(9):1868-75, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>

62. Szmulewitz R, Mohile S, Posadas E, Kunnavakkam R, Karrison T, Manchen E, Stadler WM. A randomized phase 1 study of testosterone replacement for patients with low-risk castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Jul;56(1):97-103,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282098>
63. Morris MJ, Huang D, Kelly WK, Slovin SF, Stephenson RD, Eicher C, Delacruz A, Curley T, Schwartz LH, Scher HI. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Aug;56(2):237-44,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375217>
64. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003 Dec;62(Suppl 1):87-94,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747046>
65. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993 Mar;149(3):607-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759>
66. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Aug;11(8):1566-72,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666>
67. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994 Mar;43(3):408-10,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915>
68. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decline in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995 Jun;153(6):1946-7,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601>
69. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997 Jan;15(1):382-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>
70. Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994;5:34-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513530>
71. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, Kolvenbag G, Shapiro L, Schwartz M. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997 Aug;15(8):2928-38,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256137>
72. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bublely GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998 Jan;159(1):149-53,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400459>
73. Kucuk O, Blumenstein B, Moinpour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245 (abstr).
74. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997 Jun;20(3):308-10,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167760>
75. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996 Jun;73(12):1576-80,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664133>
76. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winter EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000 Feb;88(4):825-34,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679652>
77. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, Chapman RA, Mills GM, Raghavan D, Crawford ED; Southwest Oncology Group. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008 Jun;112(11):2393-400,

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>
78. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993 Feb;71(3 Suppl):1046-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428326>
79. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, Coleman D, Hussain MH, Sartor AO, Chatta GS, Lowe BA, Eisenberger MA, Crawford ED. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001 Jul;58(1):53-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445479>
80. Sartor O, Gomella LG, Gagnier P, Melich K, Dann R. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. *Can J Urol* 2009 Oct;16(5):4806-12,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19796455>
81. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995;23:43-62,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621473>
82. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer (published erratum of serious dosage error appears in *Oncology* (Huntingt) 1993 Jun;7(6):2). *Oncology* 1993 May;7(5):17-24, 27; discussion 27-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8512779>
83. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995 Aug;154(2 Pt 1):448-53,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541862>
84. Suzuki H, Okihara K, Miyake H, Fujisawa M, Miyoshi S, Matsumoto T, Fujii M, Takihana Y, Usui T, Matsuda T, Ozono S, Kumon H, Ichikawa T, Miki T; Nonsteroidal Antiandrogen Sequential Alternation for Prostate Cancer Study Group. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol* 2008 Sep;180(3):921-7,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635218>
85. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of 'hormone refractory' prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 Feb;86(3):222-7,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506794>
86. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993 Sep;150(3):908-13,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437>
87. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21(4):319-22,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3370740>
88. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993 Feb;71(3 Suppl):1068-73,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428329>
89. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang A. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004 Mar;22(6):1025-33,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604>
90. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989 Sep;34(3):134-8,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476882>
91. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, Fine RL. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996 Jul;88(13):908-17,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656443>
92. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998 Aug;52(2):257-60,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697791>
93. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999 Jan;161(1):169-72,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391>

94. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bublely GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Oncol* 2004 Sep;22(18):3705-12, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492>
95. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Taplin M, Efstathiou E, Anand A, Hung D, Hirmand M, Fleisher M, The Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumor activity of MDV3100 in a phase I/II study of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5011), http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34746
96. Ryan C, Efstathiou E, Smith M, Taplin M, Bublely G, Logothetis C, Kheoh T, Haqq C, Molina A, Small EJ. Phase II multicenter study of chemotherapy (chemo)-naive castration-resistant prostate cancer (CRPC) not exposed to ketoconazole (keto), treated with abiraterone acetate (AA) plus prednisone. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5046) http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34693
97. Reid AH, Attard G, Danila D, Ryan CJ, Thompson E, Kheoh T, Molina A, Small E, Scher H, De-Bono JS A multicenter phase II study of abiraterone acetate (AA) in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5047) http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34016
98. Danila DC, de Bono J, Ryan CJ, Denmeade S, Smith M, Taplin M, Bublely G, Molina A, Haqq C, Scher HI. Phase II multicenter study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone therapy in docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts): Impact of prior ketoconazole (keto). *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5048) http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31591
99. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004 Oct;351(15):1513-20, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214>
100. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004 Oct;351(15): 1502-12, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>
101. Fosså SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, Urnes T, Dahl AA, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007 Dec;52(6):1691-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306441>
102. Eisenberger M, Garrett-Mayer ES, Ou Yang Y, de Wit R, Tannock I, Armstrong AJ. multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007;25(18S): #5058, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5058
103. Armstrong AJ, Halabi S, Tannock IF, George DJ, DeWit R, Eisenberger M. Development of risk groups in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) to facilitate the identification of active chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5137), http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31717
104. Graff J, Lalani AS, Lee S, Curd JG, Henner WD, Ryan CW, Venner PM, Ruether JD, Chi KN, Beer TM, ASCENT Investigators. C-reactive protein as a prognostic marker for men with androgen-independent prostate cancer (AIPC): Results from the ASCENT trial. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 2007;25(18S):abstract #5074, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5074
105. Prins R, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Eilers KM, Beer TM. C-reactive protein as adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): Confirmatory results. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstract #5168) http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=31355
106. Bompas E, Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzebec P, Flechon A, Joly F, Ferrero J, Fizazi K. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (> 75 years) with castration resistant prostate cancer

- (CRPC): A French National study of 175 patients. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2008;26(15S): #5145,
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5145
107. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004 Jul;22(13):2532-9,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226321>
 108. Tolcher AW. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 2001 Aug;28(4 Suppl 15):67-70,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685732>
 109. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. Semin Oncol 2001 Aug;28(4 Suppl 15):49-55,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685729>
 110. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 2001 Aug;28(4 Suppl 15):56-61,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685730>
 111. Figg W, Aragon-Ching JB, Steinberg, Gulley JL, Arlen PM, Sartor O, Petrylak DP, Higano CS, Hussain MH, Dahut WL. Randomized phase III trial of thalidomide (Th) or placebo (P) for non-metastatic PSA recurrent prostate cancer (PCa) treated with intermittent therapy. Abstract. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol 2008;26(15S): abstract #5016,
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5016/
 112. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996 Jun;14(6):1756-64,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656243>
 113. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. J Clin Oncol 1999 Aug;17(8):2506-13,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561316>
 114. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormone refractory prostate carcinoma. Cancer 2004 Sep;101(5):948-56,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329902>
 115. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2001 May;19(9):2509-16,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331330>
 116. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. Cancer 2003 Jul;98(2):269-76,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872344>
 115. Oudard S, Caty A, Humblet Y, Beauduin M, Suc E, Piccart M, Rolland F, Fumoleau P, Bugat R, Houyau P, Monnier A, Sun X, Montcuquet P, Breza J, Novak J, Gil T, Chopin D. Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer. Ann Oncol 2001 Jun;12(6):847-52,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484963>
 117. Heidenreich A, Carl S, Gleissner S, Moormann O. Docetaxel (DOC) and mitoxantrone (MIT) in the management of hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2003 (abstract #1655),
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=23&abstractID=101719
 118. Albrecht W, Van Poppel H, Horenblas S, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, Casetta G, Maréchal JM, Jones WG, Kalman S, Sylvester R. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic prostate cancer. Br J Cancer. 2004 Jan 12;90(1):100-5,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14710214>

119. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, Logothetis CJ, Pignon JP, Michiels S; Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007 Nov;8(11):994-1000, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17942366>
120. Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Konkle BA, Vaughn DJ; Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Presbyterian Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA. Risk of thromboembolic events (TE) with estramustine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer (HRPC): results of a meta-analysis. Abstract. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: #1581, http://pediatricca.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnexoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&index=y&abstractID=102825
121. Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chrétien Y, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996 Mar;77(6):1144-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635136>
122. Nelius T, Klatte T, de Riese W, Haynes A, Filleur S. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Med Oncol* 2009 Apr 14. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365737>
123. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumor activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995 Aug;76(3):453-62, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625127>
124. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995 Sep;13(9):2208-13, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545218>
125. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. *J Clin Oncol* 2002 Aug;20(16):3369-75, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177096>
126. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, Sleep DJ, Isaacson JD, Nelson JB; Atrasentan Phase III Study Group Institutions. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007 Nov;110(9):1959-66, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17886253>
127. James ND, Caty A, Borre M, Zonnenberg BA, Beuzebec P, Morris T, Phung D, Dawson NA. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1112-23, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19042080>
128. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1425-7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467765>
129. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract #289.
130. Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U, Heidenreich A. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract #281.
131. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004 Dec;3(3):165-73, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>

132. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, Eymard JC, Falcon S, Calabrò F, James N, Bodrogi I, Harper P, Wirth M, Berry W, Petrone ME, McKearn TJ, Noursalehi M, George M, Rozencweig M. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009 Nov 10;27(32):5431-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805692>
133. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Bliss J, Tanguay JD, Glaholm J. Docetaxel re-treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):abstract #16016, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/16066
134. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004 Dec;3(3):165-73, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636683>
135. Periman PO, Sonpavde G, Bernold DM, Weckstein DJ, Williams AW, Zhan F, Boehm KA, Asma L, Hutson TE. Sunitinib malate for metastatic castration resistant prostate cancer following docetaxelbased chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(15S):abstract #5157, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5157
136. Small EJ, Schellhamme PF, Higano CS, Neumanaitis J, Valone F, Hershberg R. Results of a placebocontrolled phase III trial of immunotherapy with APC8015 for patients with hormone refractory prostate Cancer (HRPC). *J Clin Oncol* 2005;23(16S):abstract #4500, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/4500
137. Sartor AO, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JH, Shen L, Gupta S, De Bono JS: for the TROPIC Investigators. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). 2010 Genitourinary Cancers Symposium , abstract #9 http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=73&abstractID=30560
138. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008 Aug;26(23):3879-85, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688056>
139. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Kanski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of shortversus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *Natl Cancer Inst* 2005 Jun;97(11):798-804, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>
140. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007 Aug;28(8):623-30, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625384>
141. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Stephenson RD, Hong C, Slovin SF, Solit D, Rathkopf DE, Carrasquillo JA, Larson SM, Scher HI. Phase I study of docetaxel (Tax) and 153Sm repetitively administered for castrate metastatic prostate cancer (CMPC). . Abstract. *J Clin Oncol* May 2008;26(15S): #5001, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/5001
142. Laplanche A, Beuzeboc P, Lumbroso J, Massard C, Plantade A, Escudier B, Di Palma M, Bouzy J, Haddad V, Fizazi K. A phase II trial of docetaxel and samarium in patients with bone metastases from castration-refractory prostate cancer (CRPC). Abstract. *J Clin Oncol* Jun 2007;25(18S): #5122, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5122
143. Nilsson S, Franzén L, Tyrrell C, Blom R , Tennvall JT, Lennernäs B, Johannessen DC, Sokal M, Parker C, Bru-land ØS. Radium-223 in the treatment of metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC): Results from a randomized, placebo-controlled, phase II study. Abstract. *J Clin Oncol* Jun 2007;25(18S): #5071, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/5071
144. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003 Jun;5(3):276-83, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018>
145. Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007 Sep;61(3):531-7; discussion 537-8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965>

146. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am* 2000 May;82(5):642-51, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275>
147. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct;8(4):CD006716, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>
148. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 Oct;94(19):1458-68, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855>
149. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420-32, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299>
150. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Väänänen K, Pylkkänen L, Pecherstorfer M, Aapro MS. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and nonaminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Dec;64(3):198-207, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855108>
151. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001 Jan;165(1):136-40, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
152. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):231-5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496987>
153. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997 Feb;15(1):56-64, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050140>

18. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

En esta lista no se incluyen todas las abreviaturas más frecuentes.

ACP	acetato de ciproterona
ACQP	ablación crioquirúrgica de próstata
AE	actitud expectante
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASTRO	<i>American Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>
ATIR	ablación de tumor intersticial por radiofrecuencia
AUA	<i>American Urological Association</i>
AVAC	años de vida ajustados por la calidad
BAAF	biopsia por aspiración con aguja fina
BAC	bloqueo androgénico completo (o máximo o total)
bNED	ausencia bioquímica actuarial de la enfermedad
CaP	cáncer de próstata
CaP	cáncer de próstata

CaPHR	cáncer de próstata hormonorresistente
CdVRS	calidad de vida relacionada con la salud
CV	calidad de vida
DES	dietilestilbestrol
DHT	dihidrotestosterona
DMO	densidad mineral ósea
ECO-3D	ecografía tridimensional
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EEC	extensión extracapsular
EORTC	Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EPC	<i>Early Prostate Cancer Trialists' Group</i>
EPCP	<i>Early Prostate Cancer Programme</i>
ERM	espectroscopia por resonancia magnética
ESRPC	<i>European Randomized Screening for Prostate Cancer</i>
ETU	ecografía transuretral
FACT-P	Evaluación funcional del tratamiento del cáncer-próstata
FSH	folitropina
GCC	grado de comprobación científica
GI	gastrointestinal
GLC	ganglio linfático centinela
GR	grado de recomendación
GU	genitourinario
IPSS	Puntuación internacional de síntomas prostáticos
IVS	invasión de las vesículas seminales
LD	linfadenectomía
LDa	linfadenectomía ampliada
LDP	linfadenectomía programada
LH	lutropina
LHRH	luliberina
LHRHa	análogo de la luliberina
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OHSP	(partículas ultrapequeñas) óxido de hierro superparamagnético
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI	privación androgénica intermitente
PAP	fosfatasa ácida de la próstata
PET	tomografía por emisión de positrones

PIN	neoplasia intraepitelial prostática
PIVOT	<i>Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407</i>
PLCO	<i>Prostate, Lung, Colorectal and Ovary</i>
PR	prostatectomía radical
PRAR	prostatectomía radical con asistencia robótica
PRL	prostatectomía radical laparoscópica
PRR	prostatectomía radical retropúbica
PSA	antígeno prostático específico
PSA-ACT	PSA en complejo con antiqumotripsina
PSMA	ARN mensajero del antígeno de membrana específico de la próstata
PVN	paquete vasculonervioso
RE- β	receptor de estrógenos- β
RM	resonancia magnética
RM-e	RM endorrectal
RP	razón de posibilidades
RRI	razón de riesgos instantáneos
RTC	radioterapia conformada
RTE DA	RTE a dosis altas
RTE	radioterapia externa
RTGI	radioterapia guiada por imagen
RTMI	radioterapia modulada por intensidad
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
RTUP	resección transuretral de la próstata
SEC	Supervivencia específica del cáncer
SEE	supervivencia específica de la enfermedad
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SG	supervivencia global
SPCG-4	<i>Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4</i>
SSEB	supervivencia sin enfermedad bioquímica
SSP	supervivencia sin progresión
SWOG	<i>South West Oncology Group</i>
TC	tomografía computarizada
TDA	tasa de dosis alta
TDB	tasa de dosis baja
TD-PSA	tiempo de duplicación del PSA
TEL	transferencia de energía lineal
TH	tratamiento hormonal

THN	tratamiento hormonal neoadyuvante
TNM	Tumor, Ganglios, Metástasis
TPA	tratamiento de privación androgénica
TPACP	tratamiento de privación androgénica a corto plazo
TPALP	TPA a largo plazo
TR	tacto rectal
UFAI	ultrasonidos focalizados de alta intensidad
UICC	Unión internacional contra el cáncer
VA	vigilancia activa
VACURG	<i>Veterans Administration Co-operative Urological Research Group</i>
V-PSA	velocidad del PSA
ZT	zona de transición

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre el cáncer de próstata han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guía clínica se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.

