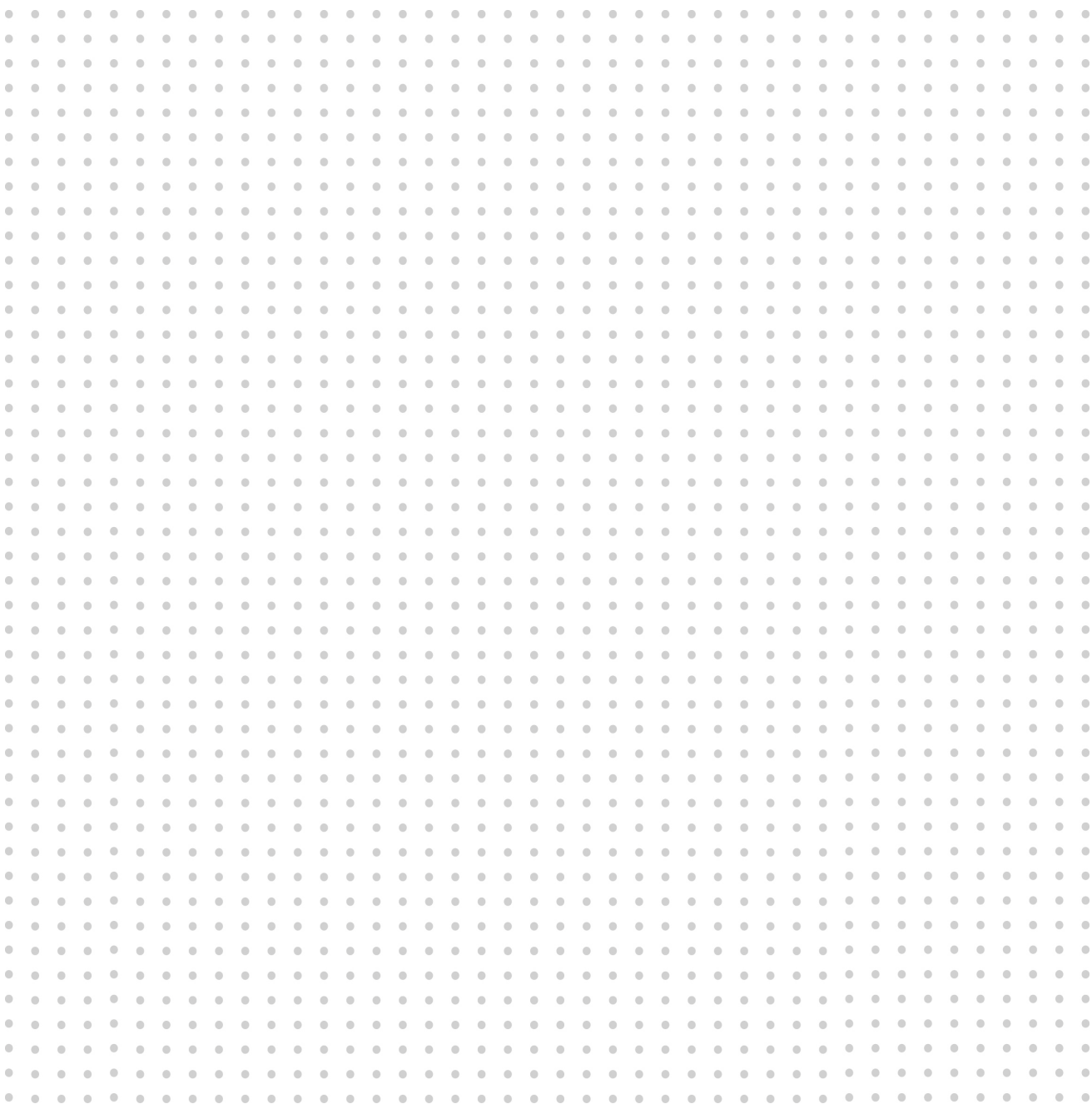




Guía Clínica AUGE CÁNCER DE PRÓSTATA en personas de 15 años y más

Noviembre 2015

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores.

Ministerio de Salud. Guía Clínica Próstata en personas de 15 años y más

Minsal, 2015.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición: 2006 (digital)

Fecha 1ª publicación: 2010

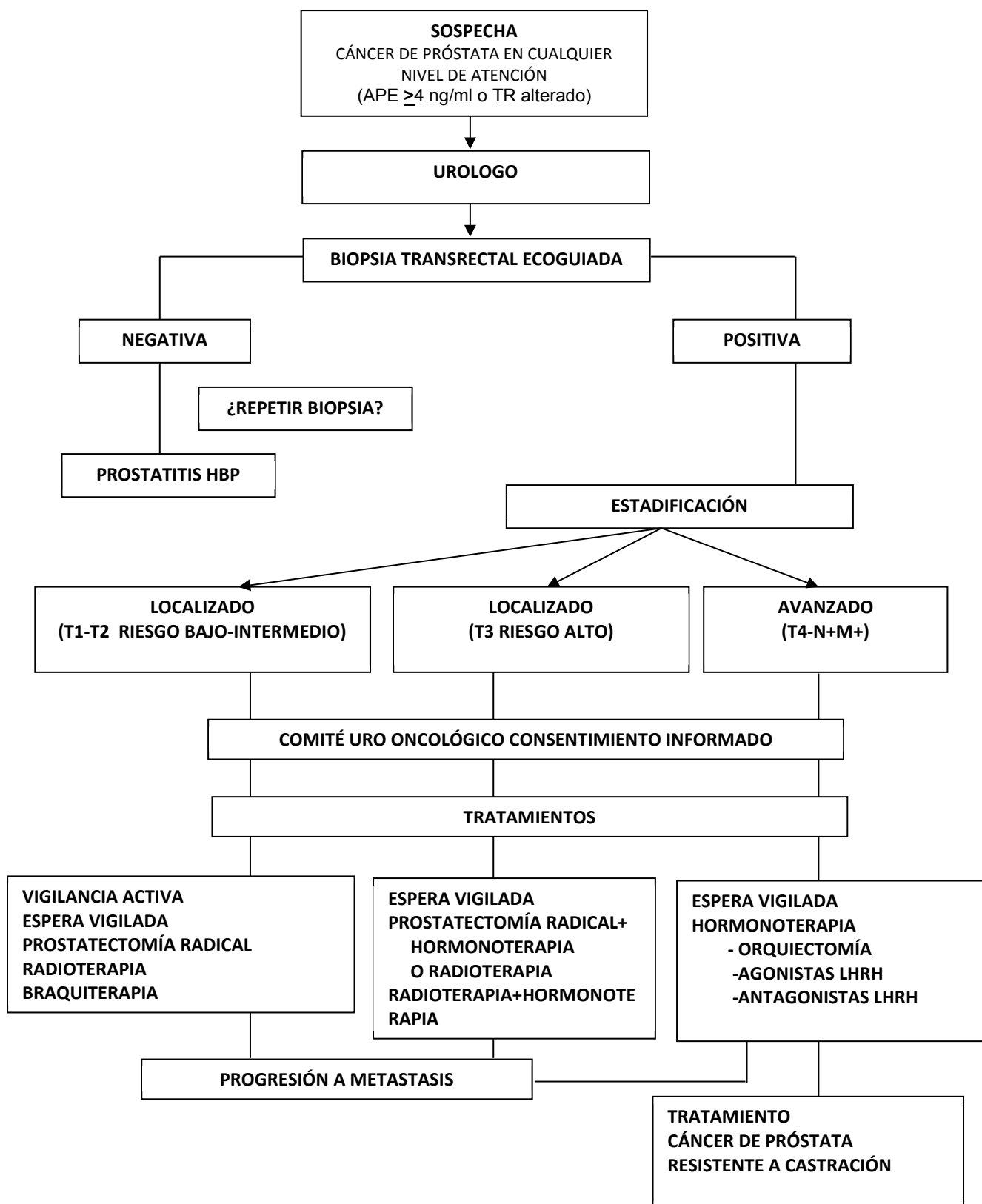
Fecha 2ª actualización: 2015 Contiene actualizaciones relacionadas con sospecha diagnóstica, exámenes e imágenes para el estudio y confirmación de cáncer de próstata, tratamientos de algunos estadios y seguimiento.

ÍNDICE

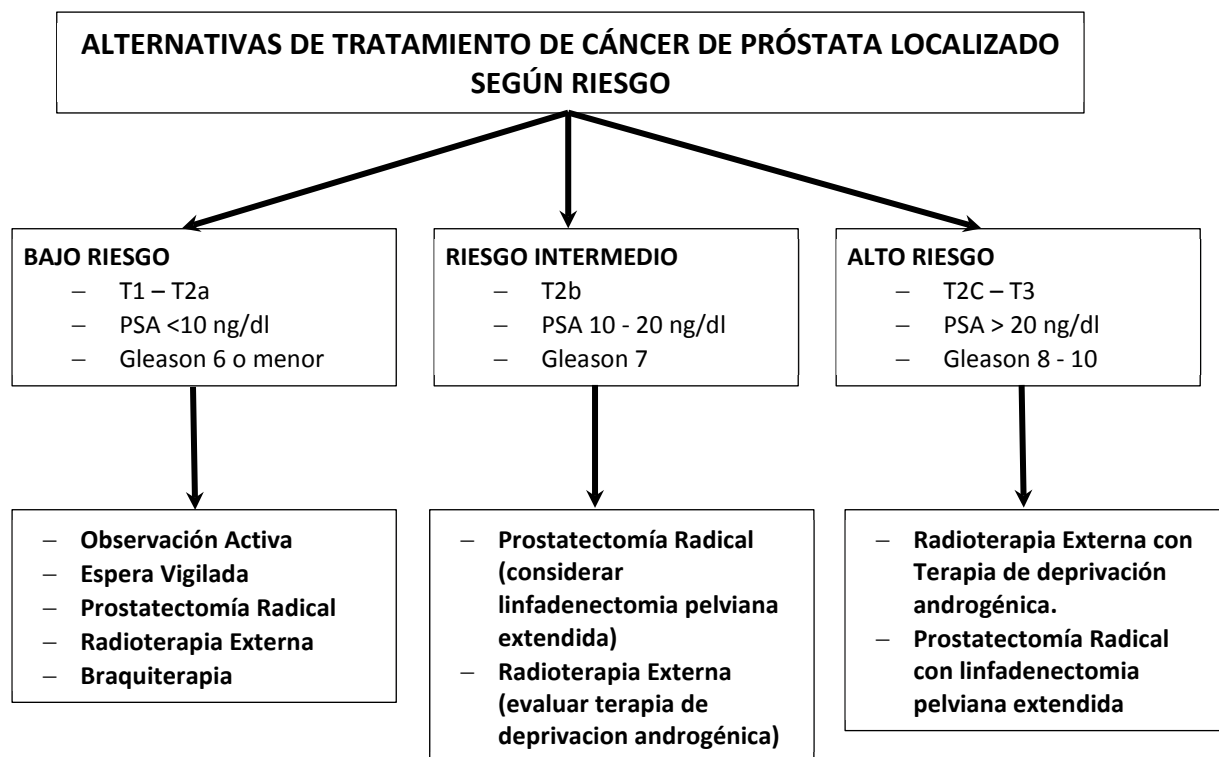
FLUJOGRAMA GENERAL CÁNCER DE PRÓSTATA	5
FLUJOGRAMA TRATAMIENTO CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO	6
FLUJOGRAMA CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN	7
RECOMENDACIONES CLAVE	8
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. Descripción y Epidemiología del Cáncer de Próstata	10
1.2. Alcance de la Guía	12
1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	12
1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía	12
1.3. Declaración de intención	13
2. OBJETIVOS	14
2.1. Preguntas clínicas abordadas en la actualización guía:	14
3. RECOMENDACIONES	15
3.1. Aspecto Clínico: Prevención Primaria	15
3.1.1. Preguntas clínicas	15
3.1.2. Síntesis de la evidencias	15
3.2. Aspecto Clínico: Prevención secundaria	16
3.2.1. Preguntas clínicas	16
3.2.2. Síntesis de la evidencia	16
3.3. Aspecto clínico: Diagnóstico	22
3.3.1. Preguntas clínicas	22
3.3.2. Síntesis de la evidencia	22
3.4. Aspecto clínico: Estadificación	24
3.4.1. Síntesis de la evidencia	24
3.5. Tratamientos	28
A) Enfermedad Localizada	28
1.- Observación Activa y espera Vigilada (Watchful Waiting)	29
2.- Prostatectomía Radical. (PR)	31

3.- Radioterapia	35
Recomendaciones	43
B) Enfermedad Avanzada-Metastásica	43
Seguimiento	58
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	60
4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile.	60
4.2. Facilitadores y barreras.	60
4.3. Diseminación e Implementación de la Guía.	60
4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía.	60
4.4.1. Indicadores de procesos recomendados:	60
4.4.2. Indicadores de resultado recomendados:	60
5. DESARROLLO DE LA GUÍA	61
5.1. Grupo de trabajo	61
5.2. Declaración y conflictos de Interés	64
5.3. Revisión Sistemática de la literatura	64
5.4. Formulación de recomendaciones	64
5.4.1. Niveles de evidencia	64
5.4.2. Grados de recomendación	65
5.5. Validación de la guía	67
5.6. Vigencia y actualización de la Guía	67
ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas	68
ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación	69
ANEXO 3. Recomendaciones para Biopsias de Tumores de Próstata	70
ANEXO 4. Tablas de Partin	77
ANEXO 5. Riesgo de Fallecer por Cáncer de Próstata vs otras Patologías	81
ANEXO 6. Criterios de Respuesta, RECIST	82
REFERENCIAS	84

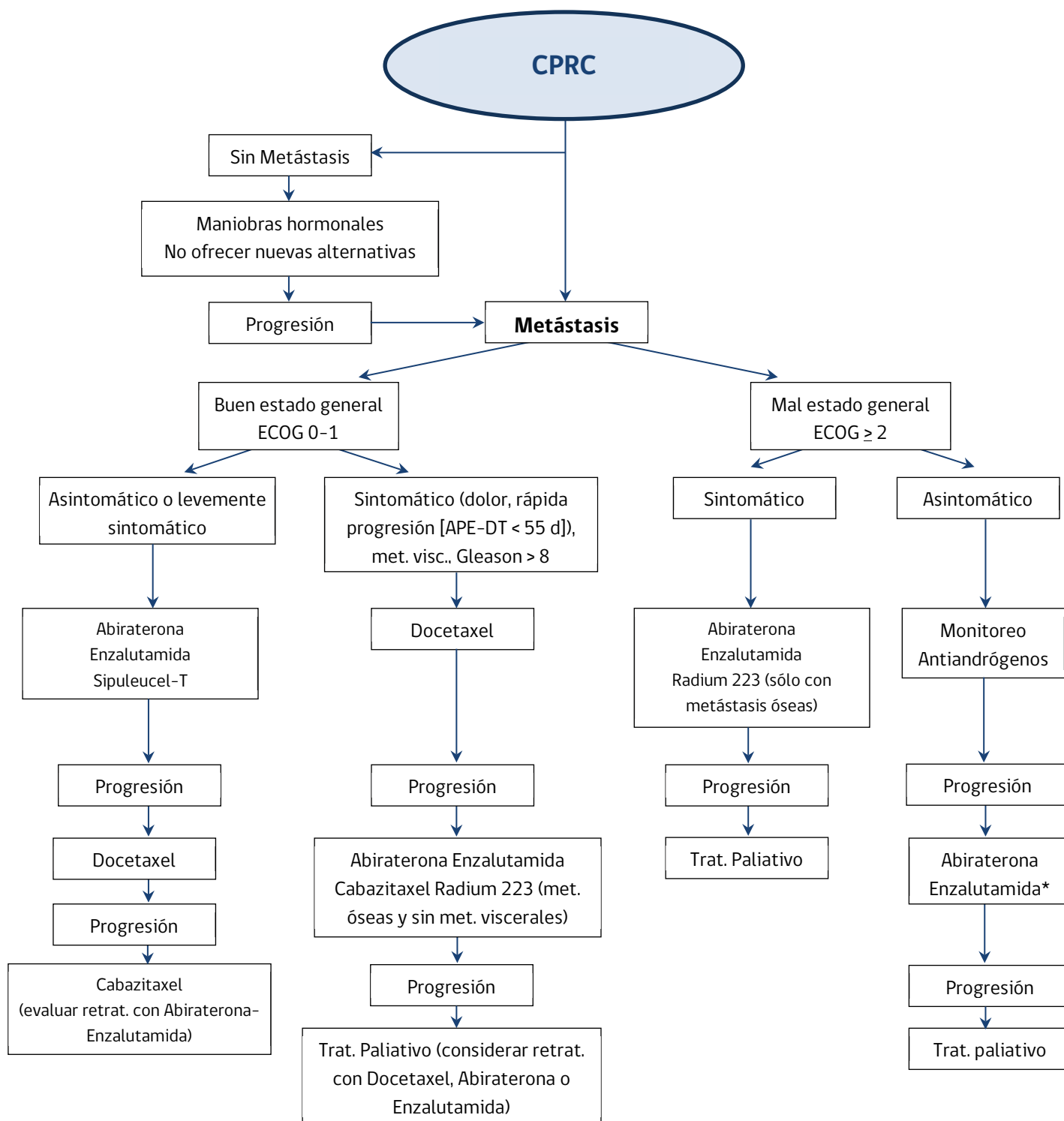
FLUJOGRAMA GENERAL CÁNCER DE PRÓSTATA



FLUJOGRAMA TRATAMIENTO CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO



FLUJOGRAMA CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN



RECOMENDACIONES CLAVE

Recomendación	Nivel de recomendación
Se debe recomendar a hombres con antecedentes de riesgo, adoptar alimentación saludable, realizar actividad física diariamente y mantener grasa corporal magra acorde a la edad, talla, superficie corporal, perímetro abdominal y pliegues.	C
No se recomienda el tamizaje poblacional con APE para la detección de cáncer de próstata.	A
Se recomienda el tamizaje selectivo desde los 40 años de edad en hombres que poseen parientes de primer grado con antecedente de Cáncer de próstata, en especial si éste ha sido de inicio temprano.	C
La decisión sobre realizar tamizaje en hombres asintomáticos debe tomarse después de una discusión de los riesgos y beneficios con el paciente. De ser así este debe incluir APE y TR a partir de los 40-45 años.	C
Se recomienda evaluar con APE y TR a hombres de más de 40 años, con sintomatología urinaria (por ejemplo, síntomas obstructivos).	B
Todo paciente con TR o APE alterado debe ser remitido a evaluación por urólogo.	C
La biopsia es el gold estándar para el diagnóstico de cáncer de próstata.	A
Es recomendable que la estadificación considere principalmente los resultados de: - Tacto rectal. - APE. - Linfadenectomía pélvica en casos seleccionados. - Cintigrafía ósea en casos seleccionados. - RNM o TC en casos seleccionados.	C
En pacientes con cáncer de próstata localizado se recomienda que la selección de los siguientes tratamientos: - Observación activa, - Espera vigilada, - Prostatectomía radical, - Radioterapia externa y - Braquiterapia prostática de baja tasa. se realice a través de un abordaje multidisciplinario considerando: Los deseos del paciente, resultados de antígeno prostático específico (APE), Gleason, etapificación (TNM), clasificación según grupo de riesgo, comorbilidades y estado general.	C
Cualquier modalidad de tratamiento, debe ser establecida en conjunto con el paciente, de acuerdo a sus preferencias, expectativas, potenciales beneficios y efectos secundarios de las terapias disponibles.	BP
En pacientes con enfermedad metastásica sintomática el estándar de tratamiento es la hormonoterapia.	A
En pacientes con hormonoterapia se recomienda administrar profilácticamente	A

suplemento de calcio (1200-1500mg/día) y vitamina D (400UI/día), educación respecto a mantener peso corporal óptimo, práctica de ejercicio periódico (3-4 veces/semana), suspensión de tabaco y alcohol.	
En pacientes con enfermedad metastásica que progresan luego de un período de tratamiento con castración quirúrgica o análogos LHRH., se recomienda la administración transitoria de antiandrógenos.	A
En pacientes resistentes a la castración médica o quirúrgica se recomienda hormonoterapia de segunda línea. Las opciones que sugieren son el bloqueo hormonal completo con la inclusión o retiro de antiandrógenos (flutamida, bicalutamida), ketoconazol, DES o corticoides.	B
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastasico, se recomienda la administración de quimioterapia en base a docetaxel, enzalutamida, abiraterona o radium.	A
En pacientes con enfermedad metastasica resistente a la castración es recomendable la administración de ácido zoledrónico para la reducción de la incidencia de las complicaciones óseas, previa evaluación dental.	A
Se recomienda realizar seguimiento con APE cada 3 meses los primeros 2 años, luego cada 6 meses desde el tercer año postoperatorio y anualmente después del quinto año posterior a un tratamiento del cáncer de próstata localizado.	B
Se sugiere en pacientes con recurrencia local asintomáticos, no utilizar tacto rectal TR y ecografía transrectal cuando el APE es menor a 4 ng/ml. Asimismo en ausencia de dolor óseo, la cintigrafía es inútil con APE menor a 20 ó 40 ng/ml.	C

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y Epidemiología del Cáncer de Próstata

El carcinoma de próstata es un tumor que se presenta generalmente en hombres mayores de 50 años y que a nivel mundial ha ido adquiriendo importancia como problema de salud pública, tanto por el aumento de su importancia como causa de muerte, como por el aumento de su incidencia.

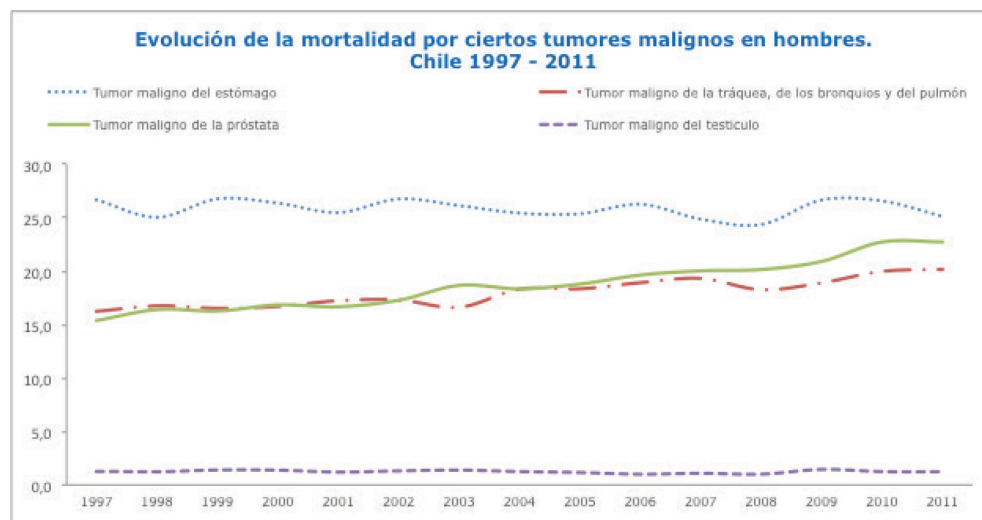
Algunas de sus características distintivas son:

- Alta incidencia: en estudios de autopsia se encuentra un cáncer prostático en más del 70% de los hombres en la 8ª década de la vida.
- Crecimiento lento: se estima que un cáncer localizado tardará más de 5 años en dar metástasis y más de 10 en provocar la muerte del enfermo por esta causa.
- Alta tasa de respuesta a tratamiento hormonal, incluso en etapas avanzadas.

En la actualidad cada vez más los enfermos se diagnostican en una etapa asintomática. Hoy, la edad media para el diagnóstico es de 70 años, muchos pacientes, especialmente aquellos con tumor localizado, pueden morir de otras enfermedades sin jamás haber padecido incapacidad significativa proveniente de su cáncer. La mortalidad por cáncer de próstata (CaP) versus otras patologías depende de la edad al diagnóstico.

En Chile la mortalidad cruda ha aumentado progresivamente en los últimos años. En 1997 era de 15 por 100.000 mil hombre, llegando a más de 23 por cien mil en 2012 y constituyendo la 2º causa de muerte por cáncer en los hombres (Figura 1) (1,2). Sin embargo la tendencia de las tasas ajustadas desde el año 2000 al 2012 muestra una tendencia estable. Figura 2.

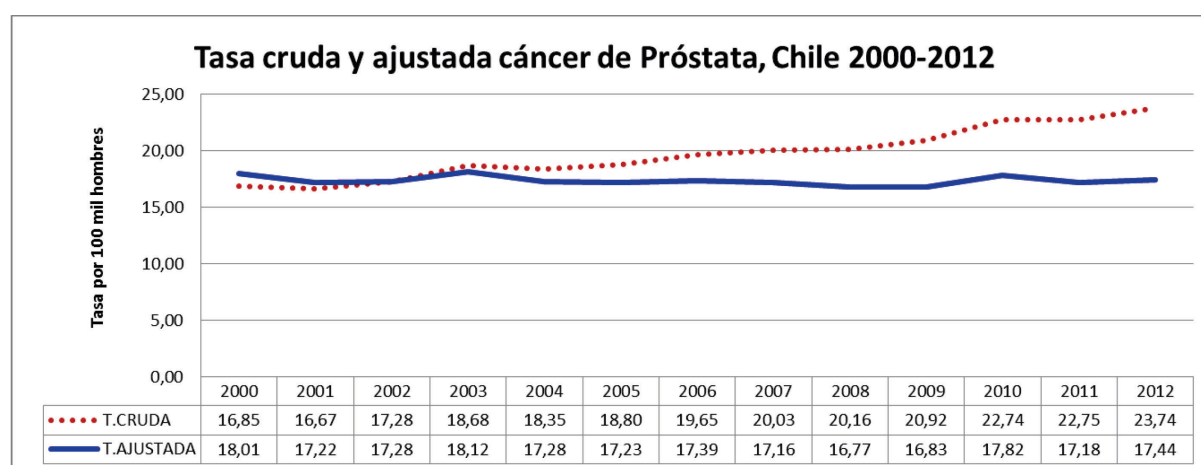
Figura 1. Mortalidad por cáncer de próstata en Chile, proyección 2010.



Los estudios de incidencia nacionales son parciales. Con los datos de 3 registros poblacionales de Cáncer (regiones de Antofagasta, Los Ríos y Provincia del Bio Bio) se ha estimado la incidencia nacional en alrededor de 61,3 por 100.000, siendo el cáncer más frecuente en los hombres chilenos. Utilizando el registro poblacional de cáncer en Valdivia se ha observado un aumento sostenido de la incidencia por sobre el promedio nacional, llegando a 79 por cien mil en el año 2011 (3, 4). Se ha reportado una prevalencia de 9,2 por 1.000 en hombres entre 40 y 59 (5).

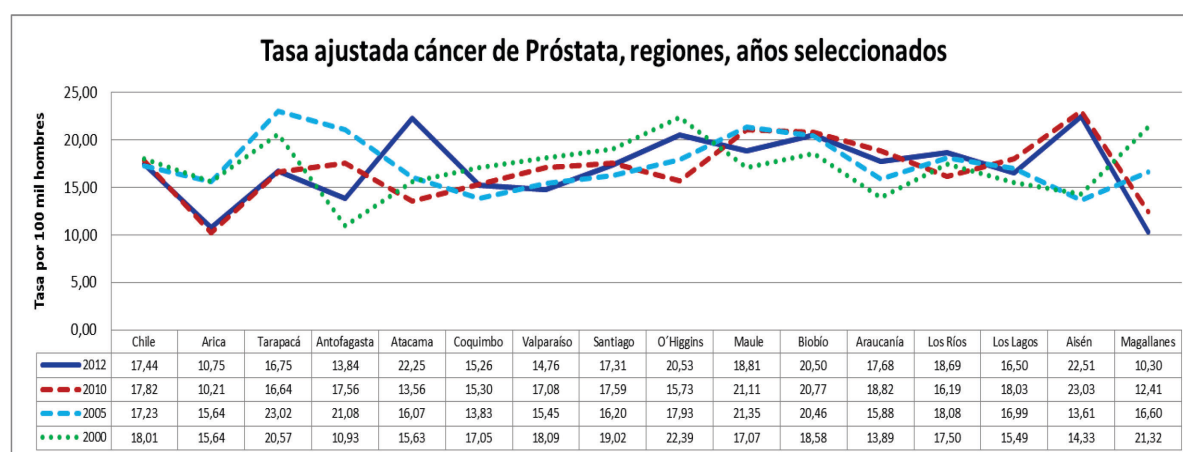
Al 2012, constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres, después del cáncer de estómago, representa el 15% de las muertes en este grupo, con 2045 muertes el mismo año.

Figura 2. Mortalidad cruda y ajustada por cáncer de próstata en Chile.



Al 2012, las cinco regiones con tasas ajustadas de mortalidad más altas y en orden decreciente se ubican, la región de Aisén, Atacama, O'Higgins, Bio-Bio, y Los Ríos. Figura 3.

Figura 3. Mortalidad ajustada por cáncer de próstata según regiones, Chile 2012.



Historia Natural

Se ha calculado que el riesgo para un hombre de tener un cáncer de próstata durante su vida es de 1/6-8, pero de fallecer por el cáncer, sólo de 1/33.

La incidencia de enfermedad histológica es mucho mayor que la clínica, así en estudios de autopsia a los 50 años ésta es de un 15% llegando a un 80% sobre los 80 años.

La mortalidad por cáncer versus otras patologías depende de la edad al diagnóstico y grado de diferenciación. Mientras más bien diferenciado el cáncer el riesgo por morir de cáncer es bajo en comparación al riesgo de morir por otras patologías (ANEXO 5).

1.2. Alcance de la Guía

1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Esta guía es aplicable a:

- Los pacientes con sospecha, confirmación diagnóstica, tratamientos y seguimiento.

Situaciones en las que no es aplicable la guía

Si bien la guía se considera válida para la gran mayoría de los pacientes con este tipo de cáncer, ocasionalmente el médico tratante puede identificar casos especiales de cáncer de próstata en los que no sean aplicables las recomendaciones. Se sugiere que tales casos sean evaluados en forma multidisciplinaria para las decisiones de manejo.

La presente guía no incluye carcinoma de próstata heredo-familiar, tampoco incluye el manejo de variedades histopatológicas diferentes al adenocarcinoma de próstata. Entre las intervenciones abordadas por la guía, no se incluyen las estrategias de consejería, ni las terapias alternativas o complementarias.

1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía está dirigida a:

- Médicos generales y de otras especialidades que atienden a hombres adultos: urólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas oncólogos, internistas, anatómo patólogos, radiólogos.

- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidado de pacientes con cáncer de próstata.
- Directivos de instituciones de salud.

1.3. Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier guía local derivada de ella, sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia, pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

- Aportar recomendaciones sobre el manejo del cáncer de próstata, basados en las evidencias científicas disponibles y adecuadas al contexto nacional.
- Disminuir la variabilidad en el estudio diagnóstico, tratamientos y seguimiento del cáncer de próstata.
- Orientar a médicos generales y otros no especialistas, respecto de los criterios de aplicación e interpretación de los métodos de detección precoz del cáncer de próstata.

2.1. Preguntas clínicas abordadas en la actualización guía:

Preguntas

- ¿Cuáles son factores de riesgo conocidos de cáncer de próstata?
- ¿Se justifica el screening/tamizaje en población general?
- ¿Cuándo sospechar cáncer de próstata?
- ¿Cómo confirmar cáncer de próstata?
- ¿Cuáles procedimientos son recomendables para la estadificación del cáncer de próstata?
- ¿Cuáles son las mejores estrategias de tratamiento según estadio del cáncer de próstata?
- ¿Cómo se debe proceder ante cáncer de próstata resistente a la castración?
- ¿Cómo se debe realizar el seguimiento en pacientes con cáncer de próstata?

3. RECOMENDACIONES

3.1. Aspecto Clínico: Prevención Primaria

3.1.1. Preguntas clínicas

3.1.2. Síntesis de la evidencias

Factores de Riesgo

Los cánceres de próstata son adenocarcinomas en más del 95% de los casos y el grado de diferenciación tumoral, está directamente relacionado con la probabilidad de metástasis y de muerte. Entre los factores de riesgo a considerar se encuentran especialmente la edad y los antecedentes familiares, sin embargo debe considerar la influencia de los factores ambientales en su ocurrencia.

Edad: Tal como en los estudios en autopsias el riesgo de cáncer clínico aumenta con la edad del sujeto (6). **Nivel de Evidencia 1.**

Raza: Las personas de raza negra tienen una incidencia mayor y los de raza asiática menor. Sin embargo, estos últimos, aumentan su incidencia y se asemejan a la de la raza blanca al vivir en EE.UU, por lo que los factores ambientales son también importantes (7). **Nivel de Evidencia 4.**

Andrógenos: La presencia de andrógenos es fundamental en el desarrollo del cáncer prostático. Los eunucos (castrados pre puberales) no lo desarrollan.

Antecedente Familiar: Aunque sólo el 10% de los cánceres son familiares, el riesgo aumenta con el número de familiares de primer grado con cáncer de próstata. Con un familiar es el doble y con más de 2 es de 5 a 11 veces mayor (8). **Nivel de Evidencia 1.**

Dieta: Las dietas altas en grasas o calcio aumentarían la incidencia de CaP y las ricas en vitamina D, vitamina E, licopenos y Selenio podrían disminuirla. Respecto de la alimentación, actividad física y grasa corporal, el consumo habitual de carnes rojas o productos lácteos altos en grasa parecen tener una probabilidad ligeramente mayor de cáncer de próstata. Sin embargo, estos hombres también tienden a comer menos alimentos de origen vegetal como frutas, ensaladas y verduras (9). **Evidencia 3.**

Obesidad y Síndrome Metabólico: Una circunferencia abdominal aumentada y la Hipertensión arterial se han asociado a un mayor riesgo de CaP aunque la asociación es débil (10). **Nivel de Evidencia 1.**

Recomendaciones sobre factores de riesgo	Nivel de recomendación
Se debe recomendar a hombres con antecedentes de riesgo, adoptar alimentación saludable, realizar actividad física diariamente y mantener grasa corporal magra acorde a la edad, talla, superficie corporal, perímetro abdominal y pliegues	C

3.2. Aspecto Clínico: Prevención secundaria

3.2.1. Preguntas clínicas

preguntas clínicas abordadas en la guía
¿Se justifica el screening/tamizaje en población general?
¿Se justifica el screening/tamizaje en población de riesgo?
¿Se justifica la quimioprevención del cáncer de próstata?
¿Cuáles procedimientos permiten fundar la sospechar cáncer de próstata?

3.2.2. Síntesis de la evidencia

Tamizaje o Screening

En general en programas de **screening con APE y TR** entre un 9 y un 18% de los pacientes se les recomienda una biopsia y de ellos entre un 8 y un 13% se realizan la biopsia. El VPP en esta situación es de alrededor de un 30%.

En Chile existen 2 estudios de tamizaje masivos en población sana realizados por la CONAC y por la Universidad Católica (11,12). Ambos son similares en cuanto a que tienen una tasa de detección de cáncer de entre 2 y 3%, lo cual se asemeja a los estudios norteamericanos.

Nivel de Evidencia 2.

Antígeno Prostático Específico (APE) es una glicoproteína que es excretada casi exclusivamente por el tejido prostático por lo tanto es órgano específica pero no cáncer específica. Este marcador puede estar sobre expresado en otras situaciones biológicas no relacionadas con la próstata, como por ejemplo el cáncer de glándula salival (13,14). **Nivel de Evidencia 2.**

La utilidad del **APE en programas de detección precoz de CaP** y su repercusión en la disminución de la mortalidad no ha sido demostrada. Existen 2 grandes estudios

prospectivos en EE.UU. y Europa que intentaron determinar si esta es efectiva, pero sus resultados son no concluyentes. El estudio europeo que reclutó más de 60.000 enfermos en varios países demostró que el tamizaje con APE cada 2-4 años disminuía la mortalidad por CaP específica en un 20%, sin embargo el número necesario de tratar para prevenir una muerte era de 48 (15). **Nivel de Evidencia 1.** En el estudio realizado en EEUU no se demostró ninguna diferencia de mortalidad entre el grupo sometido a tamizaje y su control (16). Las diferencias entre estos 2 estudios han sido explicadas por la alta tasa de tamizaje que existe en la población de EEUU. De hecho se estima que casi el 70% de la población masculina mayor de 50 años ha sido tamizada para CaP (17). **Evidencia 1.**

Seis ensayos y un meta-análisis han sido publicados para evaluar el papel del tamizaje, de los cuales tres fueron originalmente diseñados para evaluar la mortalidad por cáncer de próstata, luego de 11 años de seguimiento concluyen que con el tamizaje universal, existe una mayor proporción de cánceres detectados en etapa temprana a expensas de una alta tasa de exceso de tratamiento (18, 19, 20,21). **Nivel de Evidencia 1.**

Las reducciones en la mortalidad por CaP, en varios países se han asociado al uso del APE como método de tamizaje. En el Tirol (Austria) el uso de APE se asoció a disminución de la mortalidad en un 37% (22). Por otro lado en EE.UU se ha observado una disminución sostenida de la mortalidad desde 1995 especialmente en menores de 65 (16%) lo que parece estar directamente relacionado a un efecto del tamizaje (23).

El debate sobre si el screening poblacional con APE es efectivo sigue abierto, pero en este momento no se puede recomendar el tamizaje masivo de CaP con APE. **Nivel de Evidencia 1.**

Tacto rectal y Antígeno Prostático específico: las revisiones sistemáticas disponibles sólo se refieren a la capacidad de discriminación diagnóstica de los test (S, E, VPN, VPP). Existe una mayor proporción de cánceres detectados en etapa temprana con el tamizaje, pero no hay evidencia concluyente del efecto sobre la mortalidad o calidad de vida ni sobre su potencial costo-efectividad. La combinación de ambos métodos aumenta la sensibilidad (24, 25, 26, 27, 28, 29). **Nivel de Evidencia 1.**

El **tamizaje selectivo** debe realizarse en personas con factores de riesgo y síntomas urinarios mediante TR y APE combinados y puede repetirse cada 1-2 años (en pacientes con APE menor a 2 ng/ml la frecuencia de control podría ser cada 2 años).

Hoy en día se recomienda discutir con los pacientes los riesgos y beneficios del tamizaje en sujetos asintomáticos para tomar una decisión informada. En el caso de que el sujeto decida entrar en un programa de tamizaje este debe incluir el APE y el TR. (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39). **Nivel de Evidencia 2 y 3.**

La **ultrasonografía transrectal** no ha demostrado efectividad como método de tamizaje (40).

No se recomienda el tamizaje poblacional con APE para la detección de cáncer de próstata.	A
Se recomienda el tamizaje selectivo desde los 40 años de edad en hombres que poseen parientes de primer grado con antecedente de Cáncer de próstata, en especial si éste ha sido de inicio temprano.	C
La decisión sobre realizar tamizaje en hombres asintomáticos debe tomarse después de una discusión de los riesgos y beneficios con el paciente. De ser así este debe incluir APE y TR a partir de los 40-45 años.	C

Quimio prevención

Inhibidores de la 5 alfa reductasa

En un estudio utilizando Finasteride (PCPT), un inhibidor de la conversión de Testosterona en Dihidrotestosterona (la forma activa de andrógeno en el tejido prostático) demostró que se reducía en un 24,8 % la prevalencia de cáncer pero con aumento significativo de los cánceres indiferenciados que son aquellos de mayor letalidad (41). **Nivel de Evidencia 2.**

Utilizando otra droga de actividad similar, el Dutasteride, otro estudio (REDUCE) que reclutó enfermos que ya habían sido biopsiados por un APE elevado, demostró al cabo de 4 años que su uso disminuía significativamente la incidencia de Cáncer de Próstata (aproximadamente en un 24%). Sin embargo, también se observó un aumento de los cánceres más indiferenciados (42). Las interpretaciones de estos estudios escapan el ámbito de esta guía, sólo cabe mencionar que en ellos la incidencia de Cáncer fue de alrededor del 25 % de los participantes, lo que demuestra que la tasa de detección fue mucho más alta de la esperada a pesar de ser poblaciones de distinto riesgo y es preocupante el aumento de los cánceres más agresivos y más letales. No se puede recomendar el uso de esta droga en la prevención del CaP. **Nivel de Evidencia 1**

Suplementos nutricionales

La vitamina E y Selenio habían demostrado en estudios iniciales, disminuir el riesgo de desarrollar cáncer en enfermos con antígeno prostático específico (APE) normal (<3ng/ml) pero en enfermos con APE >3 ng/ml, el suplemento era inefectivo o incluso podría aumentar el riesgo (43). Un trabajo que reclutó más de 30.000 sujetos no logró demostrar ningún beneficio, ni perjuicio del uso de estas vitaminas o micronutrientes solos o combinados, por lo que su uso hoy en día no está recomendado. (44) Por otro lado el

licopeno tampoco ha demostrado efectividad en la prevención del Cáncer de Próstata (45).

Nivel de Evidencia 1

Procedimientos que fundan la sospecha de CaP

Síntesis de evidencia

En la actualidad cada vez más los enfermos se diagnostican en una etapa asintomática, como hallazgo por APE elevado y menos frecuentemente en la biopsia de una cirugía por hiperplasia prostática benigna. Cuando el diagnóstico es más tardío aparecen síntomas y signos de enfermedad avanzada: Dolor óseo, fracturas en hueso patológico, CEG, anemia, CID, hematuria, retención urinaria, Insuficiencia Renal por obstrucción, etc.

Los pilares de la sospecha diagnóstica son el Tacto Rectal y el APE.

A. **Tacto Rectal.** Dependiendo de la experiencia del examinador la probabilidad de un CaP con un TR alterado va de un 15-40% (46). **Nivel de Evidencia 1.**

B. **APE.** De acuerdo a la evidencia acumulada con respecto al **uso del APE** se puede afirmar lo siguiente (47). **Nivel de evidencia 3:**

1) El valor predictivo VPP del APE es de un 25-35 % en el rango de 4-10 ng/ml y entre 50% y 80% en APE sobre 10. La proporción de cáncer clínicamente significativo detectada con APE es desconocida pero parece ser alta. La mayoría de los tumores detectados exclusivamente por APE, son de un volumen mayor a 0,5 cc. El uso de APE detecta más tumores que el tacto rectal (TR) y más precoces, sin embargo, el método más sensible para la detección precoz es la combinación de ambos. El APE aumento en un 82% la detección de Ca P en hombres mayores de 65 años. De los cánceres localizados detectados con TR un 35% tenía ganglios (+), con APE sólo un 5%. El tamizaje con TR y APE detecta un 18-20% de pacientes en riesgo y 3-4% de cáncer. El 25% de la Ca P detectados tienen APE < 4ng/ml.

2) Factores que alteran el APE

- 1) Enfermedades: Infección, Hiperplasia Benigna de la Próstata.
- 2) Procedimientos: cateterismo uretral, cistoscopia, biopsia, cirugía, etc.
- 3) Drogas: Finasteride y Dutasteride (lo disminuyen un 50%), anti andrógenos, agonistas LHRH.
- 4) El Tacto rectal reciente o la eyaculación podrían variar el valor del APE, se recomienda por lo tanto el realizarlo 48 horas después de cualquiera de estas 2 situaciones.

3) Sensibilidad y Especificidad.

- 1) APE < 4ng/ml Sensibilidad de 70–80%, o sea 20–30% de CaP no detectado.
- 2) APE > 4ng/ml Especificidad de 60–70%, o sea 30–40% de biopsias de más.
- 3) En el rango de 4–10, 70% de biopsias negativas.

4) Para mejorar el valor predictivo positivo del APE se han evaluado diferentes estrategias:

- 1) APE ajustado por edad.
- 2) Relación APE libre/APE total.

El punto de corte a utilizar es distinto según los distintos estudios. En general se estima que el riesgo de cáncer con un porcentaje mayor a 25% es de menos de 10% y cuando la relación APE libre/total es menor al 10% el riesgo de cáncer es de alrededor de un 50%.

- 3) Velocidad de APE

Aumento > 0.75/año sospechoso.

- 4) Densidad de APE (APE/vol prostático)

>0.15 sospechoso (requiere estimación adecuada de volumen con Ecografía transrectal).

Todas ellas si bien han demostrado mejorías en el VPP del APE, tienen limitada utilidad clínica pero tienen probablemente utilidad en el seguimiento luego de primera biopsia negativa.

- 5) La frecuencia con la que debe realizarse el APE no está definida, pero una estrategia en la que se individualiza la frecuencia al riesgo parece ser adecuada:

- 1) En pacientes con APE menor a 2 ng/ml la frecuencia de control podría ser cada 2 años.
- 2) En pacientes menores de 50 años y APE menor a 1 y con APE menor a 2 a los 60 años el riesgo de fallecer por un CaP es insignificante por lo que en ellos podría hacerse tamizaje con menor frecuencia (> 5 años).

En el estudio de tamizaje Europeo, un intervalo de 4 años después del primer screening, demostró una baja incidencia de cáncer en general y también de cánceres indiferenciados (agresivos) (48, 49, 50, 51, 52). **Nivel de Evidencia 1.**

Es recomendable APE a todo paciente sintomático.

- 1) Uropatía Obstructiva Baja.
- 2) Tacto rectal sospechoso.
- 3) Metástasis óseas osteoblásticas.

Dado que no existe hoy evidencia definitiva del beneficio de la detección precoz con APE en la disminución de la mortalidad por cáncer de próstata, la decisión de usar el APE como tamizaje debiera individualizarse y discutirse con cada paciente (riesgo-beneficio).

Si se decide realizar detección precoz se debe:

- 1) Utilizar siempre APE y TR en personas con expectativa de vida >10 a 15 años.
- 2) Edad de inicio 40-45 años.
- 3) El límite de edad para dejar de hacer tamizaje no está claro pero para nuestro medio, debiera estar alrededor de los 70 años, dada la expectativa de vida actual del hombre chileno.
- 4) Desde los 40 años en alto riesgo.
- 5) Antecedente de Ca P en familiares de primer grado.
- 6) Raza negra.

Punto de corte

El punto de corte para el APE es de 4ng/ml. Sin embargo sobretodo en pacientes menores de 60 años es recomendable utilizar el ajuste por edad.

40 -50 años hasta 2,5 ng/ml

50- 59 años hasta 3,5 ng/ml

- C. **PCA3.** Este marcador urinario, obtenido después de un breve masaje prostático, ha demostrado ser leve pero significativamente, mejor que el APE y el APE total/libre en la detección del CaP. Sin embargo su alto costo la dificultad inherente para obtener la muestra lo hacen poco atractivo en nuestro medio Su principal utilidad seria para decidir si un paciente requiere una segunda biopsia por persistencia de un APE elevado (53). **Nivel de Evidencia 1**

Recomendaciones para prevención secundaria	Nivel de Recomendación
No está recomendado como método de prevención del cáncer de próstata, el uso de drogas inhibidoras de la 5 alfa reductasa, Selenio, Vitamina E o licopenos.	A
Se recomienda a hombres de más de 40 años, con sintomatología urinaria (por ejemplo, síntomas obstructivos), deban ser examinados con TR y APE.	B
Todo paciente con TR o APE alterado debe ser remitido a evaluación por urólogo.	B

3.3. Aspecto clínico: Diagnóstico

3.3.1. Preguntas clínicas

Preguntas clínicas abordadas en la guía
¿Cuál es el método para confirmar cáncer de próstata?
¿Cuáles procedimientos son recomendables para la estadificación?

3.3.2. Síntesis de la evidencia

El diagnóstico debe confirmarse con la biopsia prostática

Indicaciones de Biopsia
APE > 4ng/ml.
TR alterado nódulo duro o aumento de consistencia.
Velocidad APE >0,75/ año
APE Edad elevado.

Biopsia: constituye el estándar de oro para el diagnóstico (54,55). **Nivel de Evidencia 1.**

El uso de profilaxis antibiótica disminuye la tasa de complicaciones infecciosas del procedimiento. La biopsia repetida aumenta la sensibilidad en pacientes con una primera histología negativa pero con APE sugerente (56). **Nivel de Evidencia 1.**

Las complicaciones importantes son de baja frecuencia. Se puede observar hematuria (18-50%), hematospermia (30%), rectorragia (5-10%), retención urinaria (1-2%) e infección (1%).

Respecto a la modalidad de biopsia, no hay evidencia concluyente sobre la superioridad de ningún método, sin embargo, la biopsia sistemática guiada por ecografía detecta más cánceres que la biopsia guiada digitalmente y los esquemas extendidos (con muestras adicionales dirigidas en sentido lateral), detectan más cánceres que el esquema estándar por sextantes, sin aumentar significativamente las complicaciones. (57). **Nivel de Evidencia 1.**

La Biopsia habitualmente se realiza con aguja automática de 18G por vía transrectal y ocasionalmente transperineal (58,59). **Nivel de Evidencia 2.**

Con el fin de disminuir las complicaciones de la Biopsia se debe realizar profilaxis con antibióticos (Quinolonas) comenzando al menos 12 horas antes del procedimiento. Se ha observado un aumento progresivo en las complicaciones infecciosas post biopsia de hasta un 4% Esto podría estar relacionado a un aumento en la resistencia a las quinolonas. Se recomienda averiguar el uso de antibióticos en los 6 meses previos para evitar usar drogas que pudieran haber generado cepas resistentes. Está claro que en biopsias repetidas el riesgo de infección es mayor y debiera por lo tanto usarse en ellas profilaxis antibiótica con las drogas de segunda línea (cefalosporinas de 3 generación y/o aminoglicosidos ajustadas a la sensibilidad local. La utilidad del lavado rectal previo es discutible (60, 61). **Nivel de Evidencia 3.**

Complicaciones de la biopsia (62)	
Hematuria	18-50%
Hematospermia	30%
Rectorragia	5-10%
Retención urinaria	1-2%
Infección	1-4%

La práctica de administrar antibióticos en forma empírica a pacientes con APE elevado sin evidencias de infección clínica o de laboratorio (sedimento de orina alterado o urocultivo positivo) no ha demostrado utilidad en disminuir el APE o prevenir biopsias innecesarias. Un metanálisis de estudios aleatorizados no demostró que el uso de antibióticos, disminuyera el APE, el número de pacientes con disminución del APE o el número de biopsias innecesarias) (63). **Nivel de Evidencia 1.**

La ecografía transrectal es fundamental para asegurar un muestreo adecuado de la glándula, sin embargo no sirve como método de tamizaje. La presencia de zonas hipoeoicas periféricas es sugerente de Cáncer de Próstata pero sólo el 30 % de estas lesiones son cáncer y al menos un 50% de los cánceres son iso o incluso hiperecoicos (64, 65, 66). **Nivel de Evidencia 2.**

La anestesia local en la base de la próstata con lidocaína al 1% permite disminuir las molestias sin aumentar la morbilidad (67, 68, 69, 70). **Nivel de Evidencia 1.**

El número de muestras mínimo para asegurar un diagnóstico adecuado es discutido. Lo mínimo aceptado hoy en día es tomar 12 muestras, dos por cada sextante, se puede ajustar el número de muestras de acuerdo al volumen prostático o realizar además de las 6 de cada lóbulo 2 muestras más laterales (71, 72).

Biopsia por saturación: en casos en los que la primera biopsia es negativa y el APE persiste elevado se propone realizar biopsias de más de 12 muestras lo que se denomina biopsia por saturación. Este muestreo podría detectar más cánceres. No se ha demostrado mayor morbilidad relacionada a esta estrategia (73, 74). **Nivel de Evidencia 2.**

3.4. Aspecto clínico: Estadificación

3.4.1. Síntesis de la evidencia

El CaP se disemina preferentemente a los **linfonodos regionales y al hueso**.

El método de estadificación más aceptado es el **TNM** (AJCC de 2010, 7ª edición) ANEXO 3.

- A. La base de la estadificación es el **TR** sin embargo este es un método poco preciso (alta sensibilidad pero muy baja especificidad) ya que entre el 30 y el 50% de los enfermos son subestadificados en comparación al estadio patológico. Debe utilizarse en combinación con los parámetros de la biopsia (incluido Score de Gleason) y el APE (< 10 ng/ml; ≥ 10 ng/ml). Este último es altamente predictivo de la extensión y de la sobrevida de la enfermedad. Un APE <10 representa un riesgo de diseminación ganglionar < 1%, un APE < 20 implica un riesgo de metástasis óseas < 1%, y si el APE es > 50 el riesgo de metástasis óseas supera el 50% (75,76,77,78). **Nivel de Evidencia 2.**
- B. El **APE** es útil en la estadificación ya que este es proporcional a la extensión y riesgo de mortalidad de la enfermedad (78). **Nivel de Evidencia 1.** En general las siguientes aseveraciones son válidas en este respecto:
 - 1) APE < 10 Diseminación ganglionar < 1%.
 - 2) APE < 20 Metástasis óseas < 1%.
 - 3) APE > 50 Metástasis óseas > 50%.
- C. Las fosfatasa ácida en la práctica han sido superadas y reemplazadas por el APE como método de apoyo a la estadificación (79, 80, 81). **Nivel de Evidencia 2.**

- D. La ecografía transrectal no presenta ventajas en cuanto a la estadificación con respecto al TR. Las imágenes obtenidas mediante ecografía transrectal de la próstata no tienen la suficiente sensibilidad y especificidad en el cáncer de próstata. En el estudio de extensión tumoral el rendimiento es inferior al demostrado por la asociación de otros parámetros como: APE, tacto rectal y puntaje de Gleason integrados en estudios multivariantes o nomogramas (82, 83). **Nivel de Evidencia 1.**
- E. La utilidad del TC pelviano es limitada. Como examen para determinar la extensión extraprostática es poco confiable; pese a ser altamente específica, posee muy baja sensibilidad para la detección de infiltración de vesículas seminales o infiltración linfática ($S < 30\%$). Sin embargo en manos experimentadas y contando con biopsia por aspiración podría ser capaz de diagnosticar adenopatías cuando el tamaño de éstas supera los 8-10mm. En general el TC podría ser útil en estadios T1 b- T2 con Gleason > 6 y APE > 20 (Ibidem **26, 27, 7**), pero por ahora no es un examen recomendable. Sí es necesario en la planificación de la Radioterapia (84).
- F. RM multiparamétrica de próstata es un método poco invasivo que ofrece la capacidad de detectar el CaP en la glándula periférica y fiable en el estadiaje local y regional. La evidencia actual demuestra que la RM-mp puede ser de gran utilidad en la detección y localización de lesiones neoplásicas significativas con valores de especificidad de aproximadamente 82-92% y sensibilidad de 66-81% según los diferentes estudios. La capacidad de diferenciar estadios T1-T2 de los T3 ó más de la RNM es de entre un 50-80%.(85) Evidencia 2. Es una muy buena herramienta para el estudio de la glándula central y anterior, en la que la detección de neoplasias resulta muy difícil por métodos puramente morfológicos. La mayoría de los estudios utilizan un resonador de 1,5 T. Si bien el uso de un coil endorectal ha demostrado ser mejor en la detección de enfermedad extra prostática, su costo e incomodidad lo hacen poco aplicable. Evidencia 2 Además la RM-mp tiene un alto valor predictivo negativo (VPN) que incluso llega sobre un 90% lo que podría reducir las biopsias innecesarias y la sobre-detección de cánceres no significativos. Es por esto que su principal utilidad actual podría estar en el seguimiento de pacientes incorporados a vigilancia activa (86, 87, 88, 89, 90, 91, 92). **Nivel de Evidencia 1.**
- G. **Cintigrama óseo:** es el examen con mayor sensibilidad para la detección de metástasis óseas. Ningún examen clínico o de laboratorio o combinación de ellos tiene valor predictivo individual suficiente para detectar subgrupos de pacientes que podrían no requerir cintigrafía ósea para su estadificación, sin embargo, los sujetos no tratados previamente, con niveles de APE bajo 10 ng/ml, puntaje de Gleason < 8 y que no presentan dolor óseo, poseen muy baja probabilidad de metástasis óseas (93). **Nivel de Evidencia 1.**

H. El PET CT con Colina

Este examen podría tener una discreta mejor sensibilidad que la cintigrafía ósea para detectar metástasis óseas. (94). Su principal utilidad podría estar en la reestadificación de enfermos después de falla del tratamiento local en los cuales podría ofrecerse una terapia con intención curativa Sin embargo por su alto costo y baja disponibilidad en nuestro medio no es un examen de rutina (95). **Nivel de Evidencia 3.**

- H. **Linfadenectomía de estadificación.** Habitualmente se realiza una linfadenectomía de estadificación durante la prostatectomía radical retropúbica. La utilidad y extensión de la linfadenectomía son temas de debate actual. Se ha determinado que en enfermos con APE < 10 ng/ml, Gleason < 7y < T2b, la probabilidad de adenopatías es muy baja, por lo que podría no realizarse, salvo que existan adenopatías macroscópicas (96). **Nivel de Evidencia 2.**

Lo más utilizado en la actualidad es la estimación del riesgo de extensión extraprostática y de diseminación ganglionar con tablas que utilizan la estadificación clínica el APE y el grado de Gleason de la biopsia (Anexo N°4).

- Anatomía Patológica

Más del 95% de los cánceres primarios de la próstata son adenocarcinomas (97).

El grado de diferenciación tumoral está directamente relacionado con la probabilidad de metástasis y con la muerte. Se utiliza la clasificación de Gleason que mide los 2 grados histológicos predominantes en la muestra, adjudicándole a cada uno un puntaje de 1 a 5, lo que se traduce en un score de 2 - 10. (98, 99).

El manejo e información de la Biopsia prostática se detalla en el Anexo N°3.

Dos consideraciones son importantes:

- Biopsia por punción: debe explicitarse claramente el porcentaje y localización del cáncer en cada una de las muestras.
- Espécimen de Prostatectomía Radical: debe informarse el grado de Gleason, volumen tumoral, bordes y extensión extraprostática.

Recomendaciones para diagnóstico y estadificación	Nivel de recomendación
La biopsia es el gold estándar para el diagnóstico de cáncer de próstata	A
Para el diagnóstico, se recomienda la técnica de biopsia sistemática bajo ecografía que es preferible a las técnicas dirigidas a zonas sospechosas. Como mínimo deben tomarse 12 muestras.	B
Se recomienda la profilaxis antibiótica (Quinolona o aminoglicósido) en todos los pacientes que se ejecutan biopsia prostática.	A
Se recomienda la anestesia local en la base de la próstata con lidocaína al 1%.	A
En pacientes seleccionados se recomienda la RNM multiparamétrica de próstata.	B
Se recomienda que el estudio de las muestras se tome especialmente en consideración lo siguiente: ▪ Biopsia por punción: debe explicitarse claramente el porcentaje y localización del cáncer en cada una de las muestras. ▪ Espécimen de Prostatectomía Radical: debe informarse el grado de Gleason, volumen tumoral, bordes y extensión extraprostática.	C
Es recomendable que la estadificación considere principalmente los resultados de: - Tacto rectal. - APE. - Linfadenectomía pélvica en casos seleccionados. - Cintigrafía ósea en casos seleccionados. - RNM o TC en casos seleccionados.	C
En pacientes con niveles de APE > 10 ng/ml y los con sintomatología ósea, se recomienda la cintigrafía ósea por su mayor sensibilidad para la detección de metástasis óseas.	A
TC de pelvis se recomienda en pacientes con riesgo intermedio o alto de metástasis nodales (T2; APE > 20 ng/dl; puntaje Gleason > 6), que son potenciales candidatos a prostatectomía radical.	B
La linfadenectomía pélvica (por cirugía abierta o laparoscópica), está recomendada en pacientes con alto riesgo de compromiso nodal, niveles de APE pre-biopsia > 20 ng/dl, tumores pobremente diferenciados (Gleason 8-10) y compromiso extenso a la biopsia.	A
Se recomienda la clasificación histopatológica mediante la clasificación de Gleason.	A
Para la estimación del riesgo de extensión extraprostática y de diseminación ganglionar se recomienda el uso de las Tablas de Partin.	A

3.5. Tratamientos

Síntesis de evidencia:

A) Enfermedad Localizada

T1-2-3 NX-0 MO

No existen en la actualidad estudios que permitan establecer fehacientemente cual es el tratamiento óptimo de un paciente con CaP localizado. Sin embargo, han sido publicadas extensas series donde se presentan los resultados entre las diferentes modalidades de tratamiento (prostatectomía radical, radioterapia externa y braquiterapia). Los resultados obtenidos son similares entre PR y RE utilizando dosis mayores a 72 Gy (1). Para poder comparar la PR, RE y Br es necesario estratificar a los pacientes de acuerdo a grupos de riesgo, demostrándose en aquellos de bajo riesgo, que no existen diferencias estadísticamente significativas en sobrevida libre de falla bioquímica entre los tratamientos (100, 101, 102, 103, 104). **Nivel de Evidencia 1.**

La selección de la terapia se realiza a través de un abordaje multidisciplinario considerando los resultados de antígeno prostático específico (APE), Gleason, etapificación (TNM), clasificación según grupo de riesgo, comorbilidades y estado general. Estos antecedentes constituyen la base del consentimiento informado para que el paciente sea capaz de deliberar y tomar una decisión informada. Para una adecuada decisión, las tablas de sobrevida comparativa del CaP vs otras patologías (Anexo 1), tablas predictores del estadio patológico (Partin, Anexo 4) y los deseos del paciente son fundamentales. Finalmente el paciente adecuadamente informado y asesorado por el equipo médico (idealmente por un oncólogo, un radioterapeuta y un urólogo entre otros) debe tomar la decisión.

Indicaciones:

Las indicaciones terapéuticas se presentan según grupo de riesgo.

La clasificación más utilizada es la de D'Amico (102) que consiste en estratificar los enfermos según su estadio clínico (T), su antígeno prostático y el puntaje de Gleason de la biopsia transrectal. Así, los pacientes se agrupan en: de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo, refiriéndose al "riesgo" como la probabilidad de recurrencia de la enfermedad posterior a una terapia con intención curativa.

- 1) **BAJO RIESGO:** cT1-T2a, Gleason 6 ó menor, antígeno prostático menor de 10 ng/dl. El desafío en este grupo de pacientes es determinar cuál será un cáncer indolente y cual podrá progresar. Existen una serie de algoritmos que incluyen el Gleason, nivel de antígeno prostático, número de cilindros comprometidos de la biopsia transrectal, volumen de cada cilindro, etc. El algoritmo más utilizado son las tablas

de Partin para tomar una decisión de tratamiento u observación vigilada (97). **Nivel de Evidencia 1.**

- 2) **RIESGO INTERMEDIO:** cT2b -T2c o Gleason igual a 7 ó antígeno prostático entre 10 y 20 ng/dl. Se debe explicar a los pacientes que de no tratarse, tienen hasta un 70 % de progresión de enfermedad.
- 3) **RIESGO ALTO:** cT3a o Gleason 8-10 ó antígeno prostático mayor a 20 ng/dl. Son un 20% de los casos nuevos diagnosticados. Este es el grupo de pacientes que si hay mortalidad específica por cáncer de próstata a diferencia de los dos grupos anteriores. Se sugiere decidir caso a caso el tratamiento de este grupo en comités oncológicos multidisciplinares.

Las alternativas aceptadas hoy en día son 4: observación activa, espera vigilada, prostatectomía radical y radioterapia (tanto externa como braquiterapia).

1.- Observación Activa y espera Vigilada (Watchful Waiting)

Existe confusión en estos 2 términos

La Observación Activa (OA), consiste en seleccionar un grupo de enfermos, independiente de su edad o co-morbilidad, que tendrían enfermedad mínima y por lo tanto bajo riesgo de progresión y someterlos a un protocolo estricto de vigilancia de modo de intervenir y ofrecer un tratamiento con potencial curativo dentro de una ventana de oportunidad en que esto sea alcanzable.

La Espera Vigilada (EV) en cambio implica esperar la evolución natural de la enfermedad para intervenir generalmente con enfermedad más avanzada y con tratamientos sin intención curativa. En general esta se reserva para enfermos con co-morbilidades y expectativa de vida corta.

Varios estudios han demostrado que la mortalidad por Cáncer a 10 años en pacientes asintomáticos y adecuadamente seleccionados es similar al de la población general.

El riesgo de mortalidad por cáncer específica a 15 años se relaciona al grado de diferenciación tumoral (score de Gleason):

Gleason	2 - 4	8%
Gleason	5	14%
Gleason	6	44%
Gleason	7	76%
Gleason	8 -10	93%

Estudios retrospectivos utilizando las actuales recomendaciones para clasificar el grado de Gleason en la biopsia han demostrado que aquellos pacientes con Gleason bajo (score de 6 ó menos) que fallecieron por CaP, eran en realidad Gleason > a 6. (105). **Nivel de Evidencia 3.**

Está claro que existe un sobre tratamiento de enfermos que por la larga evolución de la enfermedad probablemente nunca van a presentar progresión de esta y fallecerán por otras causas antes de tener problemas por el CaP. El problema es cómo definir cuáles serán estos enfermos y como deben ser seguidos. No existe hasta ahora un consenso en todos los factores.

Para la OA los criterios de selección deben ser muy estrictos:

- 1) T1 ó T2a
- 2) Grado de Gleason de 6 ó menos.
- 3) APE de 10 ng/ml o menor
- 4) La biopsia debe ser aleatorizada y sistematizada por zona al menos de 20 muestras.
- 5) Compromiso de no más de 2 muestras de la biopsia y ninguna de ellas con más del 50%.

Algunos autores incorporan además una densidad del APE menor a 0,15 ng/ml.

Los pacientes deben ser seguidos con APE y TR cada 3-4 meses y se les debe realizar al menos una biopsia a los 12-18 meses y luego cada 2- 5 años hasta los 70-80 años.

El estudio con mayor seguimiento y número de enfermos pertenece a Klotz (106). **Nivel de Evidencia 3.** En más de 400 enfermos con una mediana de seguimiento de más de 6 años han sido incorporados. El criterio para decidir un tratamiento curativo se ha basado en el tiempo de doblaje del APE (menor de 3 años), la aparición de un Gleason 4 ó 5 en la biopsia, el deseo del paciente o que la enfermedad se haga palpable o que aumente de volumen. La sobrevida cáncer específica a 10 años, de esta serie es del 97% y la global del 82%. Un 25% de los pacientes había recibido tratamiento con intención curativa (radioterapia o Cirugía). Cabe destacar que de los pacientes operados (un 15% de la serie), en un 50% ha presentado recidiva bioquímica.

Una forma de evaluar los pacientes que serán sometidos a conducta expectante o bien seguimiento activo es realizar RM-mp antes de su inclusión o durante éste período, con el fin de descartar la presencia de un cáncer significativo no detectado en biopsias previas, ya que la RM-mp tiene un alto valor predictivo negativo en estos casos.

La espera vigilada EV, en general se reserva para pacientes asintomáticos con enfermedad localizada que tiene criterios de enfermedad de agresividad intermedia o alta pero que

por su co morbilidad o baja expectativa de vida (menor a 10 años) no se beneficiarían de un tratamiento agresivo. En ellos habitualmente se espera a que la enfermedad se haga sintomática, que aparezcan metástasis óseas o que se alcance un nivel de APE predeterminado (ejemplo: 50 ng/ml) para evaluar iniciar un tratamiento hormonal.

2.- Prostatectomía Radical. (PR)

La PR abierta es ampliamente utilizada para el tratamiento del cáncer prostático localizado y su eficacia se refleja en la ausencia de APE detectable después del tratamiento, baja morbimortalidad perioperatoria, y control del cáncer a largo plazo. Consiste en la resección de la próstata, las vesículas seminales y la anastomosis del cuello vesical directa a la uretra. Pacientes con enfermedad localizada tienen una sobrevida libre de recidiva bioquímica entre 80-90%, mientras aquellos con enfermedad localmente avanzada (invasión extraprostática, márgenes quirúrgicos positivos e invasión de linfonodos regionales) tienen un alto riesgo de recurrencia. La recurrencia bioquímica es función de la extensión de la enfermedad reflejado en cuatro grandes series. (Tabla 1).

Tabla 1.

Variables	Universidad de Washington (¹⁰⁷)	Baylor (¹⁰⁸)	Johns Hopkins (¹⁰⁹)	Cleveland Clinic (¹¹⁰)
Seguimiento (años)	7	10	10	8
Sobrevida libre de recurrencia bioquímica (%)	81	73	68	76
Estadio Patológico				
OC (EEC-)	81	92	85	92
EEC+, M-	76			77
EEC+, M+	57			50
VS +	26	33	43	34
Ganglios positivos	19	16	0	0

OC: órgano-confinado; ECC: extensión extracapsular; M: margen; VS: vesículas seminales

En general se reserva para enfermos con expectativa de vida mayor a 10 años sin patologías concomitantes graves. La prostatectomía radical es el único tratamiento curativo que ha demostrado beneficios oncológicos en la sobrevida libre de enfermedad y mortalidad por cáncer en comparación con la espera vigilada. A 10 años la cirugía tiene una

ventaja de 5% en la supervivencia global, de 10% en la aparición de metástasis y de 20 % en el control local (111). **Nivel de Evidencia 1.**

Prostatectomía Radical mínimamente invasiva: La PR realizada con un abordaje mínimamente invasivo (robótica o laparoscópica), es una alternativa a la PR abierta retropúbica, por una incisión más pequeña distintos trabajos demostraron que la utilización del robot disminuye el uso de opiáceos en el post operatorio y el riesgo de transfusiones sanguíneas. Con respecto a las complicaciones, especialmente el riesgo de incontinencia y de disfunción eréctil, al menos son comparables a la técnica abierta. De las diferencias en los resultados oncológicos aún no se puede decir nada por el corto seguimiento de las series y la falta de ensayos metodológicamente correctos. Sin embargo al menos el porcentaje de márgenes positivos es equivalente entre las técnicas mínimamente invasivas y la abierta (112, 113, 114, 115, 116, 117, 118). **Nivel de Evidencia 2.**

La técnica robótica ha ganado popularidad en EEUU y Europa desplazando a la laparoscopia por tener una curva de aprendizaje menor. Sin embargo por el alto costo asociado y la necesidad de tecnología, no permiten catalogarlo como una alternativa estándar.

Indicaciones:

Las indicaciones terapéuticas se presentan según grupo de riesgo, basados en criterios de D'Amico.

1) BAJO RIESGO:

T1a: definido como tumor incidental menor o igual a un 5% del tejido resecado en una resección transuretral o adenomectomía abierta. Riesgo de progresión de un 5% a 5 años, pero de hasta un 50% a 15 años (119). **Nivel de Evidencia 3.**

Para ofrecer en estos casos cirugía radical debe estar apoyada en tres factores diferenciados:

1. Score de Gleason
2. El Antígeno prostático previo a la cirugía.
3. La expectativa de vida.

Con estos factores se debe en conjunto con el paciente decidir entre un tratamiento activo y la observación activa.

T1b- T1c-T2a: En pacientes con expectativa de vida mayor a 10 años la prostatectomía radical es uno de los estándares de tratamiento. Cerca del 50% de pacientes en este grupo sometidos a observación presentará progresión de la enfermedad lo que justifica el tratamiento. Disección ganglionar extendida no es estándar ya que existe menos de un 5% de compromiso.

- 2) **RIESGO INTERMEDIO:** Al igual que los tumores en etapa T2a, aquí la cirugía es el uno de los estándares de tratamiento. Se debe explicar a los pacientes que de no tratarse, tienen hasta un 70 % de progresión de enfermedad. A diferencia del estadio de bajo riesgo, aquí se hace necesaria la linfadenectomía extendida ya que el riesgo de tener diseminación ganglionar supera el 5%.

- 3) **RIESGO ALTO:** En general la probabilidad de curación en enfermos con compromiso extra prostático o con linfonodos positivos con un solo tratamiento (Prostatectomía Radical o Radioterapia) es baja. Sin embargo la combinación de tratamientos potencialmente puede resultar en curación o en mejoras significativas de la sobrevida. No está clara la terapia específica para este grupo, sin embargo, de no existir invasión a la pared pelviana o invasión a esfínter urinario, la prostatectomía radical es una buena alternativa de tratamiento. La linfadenectomía extendida debe ser estándar en la cirugía de estos pacientes. Se debe tener en cuenta:
 1. 20-30% de los Gleason 8 informados en biopsia transrectal tienen un downgrading a Gleason 7.
 2. Hasta un 15% de los tumores clasificados clínicamente como T3 están sobre estadificados (en realidad pT2) y hasta un 20% tiene a 5 años un APE indetectable. Por lo tanto puede existir un grupo de enfermos jóvenes consientes de los mayores riesgos que se beneficie de una Prostatectomía Radical en este contexto.
 3. La cirugía retrasa el inicio de la hormonoterapia.
 4. El tener los resultados de anatomía patológica de la próstata y de la linfadenectomía pelviana pueden ayudar a planificar mejor los tratamientos complementarios (observación, radioterapia u hormonoterapia).

Se sugiere decidir caso a caso el tratamiento de este grupo en comités oncológicos multidisciplinares.

Complicaciones intra y perioperatorias.	
Mortalidad	0,5%.
Fístula urinaria	1-2%
Lesión rectal	1-4%
Sangrado masivo	1-8%
Trombosis venosa profunda	0-8%
Embolia pulmonar	0-5%
Linfocele	1-3%

Indicaciones:

T1a riesgo de progresión de un 5% a 5 años pero de un 50% a 15 años por lo que debe ofrecérsele a enfermos jóvenes con expectativa de vida mayor a 10 años.

T1b-T1c-T2a- T2b: Es la indicación más frecuente y en la que se obtienen las mayores tasas de curación.

Sobrevida libre de enfermedad (recurrencia del APE) de 75-87 % a 5 años y de 50-70% a 10 años (107, 108, 109,110). **Nivel de Evidencia 3.**

Complicaciones tardías de la prostatectomía radical	
Incontinencia	5 - 20%
Disfunción Eréctil	30 - 100%
Estenosis de anastomosis	1 - 19%

La incidencia de complicaciones varía entre un 28,6 y un 12% y está claramente relacionadas, de manera inversa, con el número de estas cirugías que se realizan en cada centro hospitalario y son apreciablemente más frecuentes en los mayores de 75 años (120,121,122,123,124).**Nivel de Evidencia 1.**

El uso de hormonoterapia previo a la cirugía (neoadyuvante), si bien ha demostrado beneficios en algunos criterios anatomopatológicos (enfermedad confinada a la próstata, márgenes negativos, linfonodos negativos), no ha demostrado impacto en los resultados clínicamente relevantes (sobrevida global, específica ni libre de enfermedad) (125). **Nivel de Evidencia 1.** El uso de hormonoterapia adyuvante tampoco ha demostrado tener un beneficio en términos de sobrevida en pacientes tratados con prostatectomía (126). **Nivel de Evidencia 1.** Sin embargo en un análisis reciente a 5 años se sugiere que pudiera existir un beneficio para aquellos enfermos con APE mayor a 20 ng/ml.

En el subgrupo de pacientes con metástasis nodales post prostatectomía (pN1), se ha sugerido un beneficio en términos de sobrevida global con el uso de terapia hormonal adyuvante (127), **Nivel de Evidencia 2**, sin embargo la evidencia ha sido cuestionada (128). **Nivel de Evidencia 2.** El uso de Bicalutamida adyuvante luego del tratamiento primario de la enfermedad (seguimiento activo, cirugía o radioterapia), tampoco ha demostrado beneficio en pacientes con enfermedad localizada (129). **Nivel de Evidencia 3.** De existir un beneficio en iniciar precozmente la hormonoterapia (ej: terapia adyuvante), este sería pequeño y en un subgrupo de pacientes, aún por definir con precisión (130). **Nivel de Evidencia 2.**

Linfadenectomía. Estudios de cohorte han demostrado que una linfadenectomía extendida podría tener un rol curativo cuando el compromiso es mínimo (un ganglio microscópico comprometido) y teóricamente es probable que quienes más se beneficien de linfadenectomía sean aquellos con bajo riesgo de tener ganglios de acuerdo a los instrumentos de predicción (131). **Nivel de Evidencia 2.**

Recurrencia post cirugía:

La definición de recurrencia después de cirugía es clara: El APE debe ser indetectable, en la mayoría de los ensayos es menor a 0,2 ng/ml.

Ante una recurrencia debe re estadificarse el enfermo con cintigrafía ósea y probablemente TC pelviano. Los estudios han demostrado que cuando la recurrencia bioquímica es posterior a los 12 meses, el tiempo para un aumento del doble del APE es bajo y los niveles de APE son menores a 0,2 ng/ml la recurrencia probablemente es local y por lo tanto la Radioterapia ofrecería una oportunidad curativa (132). **Nivel de Evidencia 1.**

En los enfermos en que la biopsia de la Prostatectomía Radical demuestra la presencia de bordes positivos, extensión extraprostática o compromiso de vesículas seminales, la Radioterapia es efectiva en controlar la recurrencia local y bioquímica. La sobrevida libre de progresión sube de 74,8% a 83,3%, según lo demostró un estudio randomizado prospectivo con más de 1000 pacientes analizados (133). **Nivel de Evidencia 1.** El uso de bloqueo androgénico adicional, es motivo de estudios en curso.

Los estudios realizados hasta ahora han demostrado una ventaja en la sobrevida libre de recurrencia y en la sobrevida global después de radioterapia de salvataje especialmente para pacientes con bordes positivos post prostatectomía radical. No está claro aún si irradiar a todos los pacientes con factores de riesgo post prostatectomía (pT3, bordes positivos) o sólo a aquellos que tienen ascenso del APE, si bien un estudio demostró una ventaja en la irradiación de los pacientes con pT3 con APE indetectable, este no compara adecuadamente esta práctica con la de realizar radioterapia precoz cuando el APE se haga detectable (> 0,2ng/ml) (134, 135,136,137, 138,139,140). **Nivel de Evidencia 1.**

En consecuencia lo aconsejable es discutir en comité oncológico e irradiar electivamente estos pacientes, 2 a 3 meses posteriores a la cirugía, o en caso que se decida por observar estos pacientes la radioterapia debe ser indicada antes que el APE sobrepase la cifra de 0,6 ng/ml. La radioterapia externa debe ser conformada, sobre la logia prostática, y la dosis total recomendada es de 66-70 Gy en fracciones de 1,8-2,0 Gy ICRU. Es importante contar con histogramas dosis-volumen de tal forma de limitar la dosis a recto a no más de 25% de la dosis a logia. No se debe asociar bloqueo hormonal a menos que exista compromiso de ganglios o vesícula seminal.

3.- Radioterapia

- Radioterapia Externa (RE)

En cuanto a las formas de entregar la radioterapia externa, la técnica conformacional tridimensional (3D-CRT) con escalamiento de dosis corresponde al estándar de tratamiento dado los beneficios demostrados en sobrevida libre de falla bioquímica de

entre un 10–20% (dosis >72Gy) evidenciado en 5 estudios aleatorios realizados en cáncer de próstata localizado (T1–2c N0, M0) (141). **Nivel de Evidencia 2.** La dosis mínima recomendada en la práctica diaria debe ser mayor de 74 Gy (142). **Nivel de Evidencia 1.**

Esto ha sido demostrado para cada uno de los grupos de riesgo (bajo intermedio y alto) (143, 144, 145, 146, 147). **Nivel de Evidencia 2.**

Si bien es un tema controversial (148, 149), **Nivel de Evidencia 3**, existe evidencia para considerar el uso de Radioterapia pelviana (45–50,4Gy), en el subgrupo de pacientes de alto riesgo y algunos pacientes del grupo riesgo intermedio con estimación alta (>15–20%) de compromiso linfático (150, 151, 152, 153). **Nivel de Evidencia 2.**

La radioterapia con intensidad modulada (IMRT) es una técnica innovadora para realizar escalamiento de dosis, esta permite alcanzar dosis sobre los 80Gy de manera segura mientras se respeta la tolerancia de los órganos en riesgo, estas son algunas de las razones para su popularidad. Con el uso de la IMRT el movimiento de los órganos se vuelve un tema crítico tanto para el control tumoral como para la toxicidad del tratamiento, por lo tanto, requiere de la combinación con técnicas de radioterapia guiada por imágenes (IGRT) (154, 155). **Nivel de Evidencia 2.** No hay evidencia para decir que sea mejor que la 3DCRT.

Independientemente de la técnica que se va a utilizar y su complejidad, los controles de calidad son de vital importancia para entregar un tratamiento adecuado y seguro requiriéndose para cumplir estos objetivos la participación de un equipo multidisciplinario.

La asociación de la hormonoterapia al tratamiento con Radioterapia Externa, ha demostrado en estudios fase III, que en pacientes con cáncer de alto riesgo, tiene un impacto positivo en términos de control bioquímico y local, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de metástasis (156, 157, 158), **Nivel de Evidencia 1**, y sobrevida global (159). El uso de agonistas LHRH por 3 años en un estudio mejoró la sobrevida libre de enfermedad en un grupo de pacientes con enfermedad local o localmente avanzada. La sobrevida a 5 años fue de 78% para la terapia combinada vs. 62 para la radioterapia sola (160). **Nivel de Evidencia 1.** Otro estudio con agonistas LHRH en forma indefinida demostró una mejoría del 10% en la sobrevida de los pacientes con CA P localmente avanzado (T3) a 10 años (161), **Nivel de Evidencia 1**, existiendo evidencia para apoyar su uso adyuvante prolongado (2–3 años) en este subgrupo de pacientes (162, 163). **Nivel de Evidencia 1.** El uso por períodos de adyuvancia abreviados ha demostrado ser menos eficaz (164, 165), **Nivel de Evidencia 1**, asimismo el prolongar el período de neoadyuvancia (>3 meses) no ha demostrado ser beneficioso (166). **Nivel de Evidencia 1.**

En el subgrupo de pacientes de riesgo intermedio, el grupo de Harvard demostró beneficio en términos de control de la enfermedad y sobrevida global, en aquellos pacientes sin

comorbilidades, con el uso de 6 meses de HT adyuvante (167). **Nivel de Evidencia 1.** El estudio de la RTOG 94-08 con pacientes de riesgo intermedio y bajo (T1-T2, APE <20 ng/ml) demostró un beneficio en la supervivencia global y cáncer específica con el uso de hormonoterapia neoadyuvante por 4 meses, siendo el grupo de riesgo intermedio el que mostraba un beneficio significativo en análisis de subgrupo (168). **Nivel de Evidencia 1.** El beneficio de la HT en este subgrupo de pacientes (riesgo intermedio) y especialmente en el contexto de escalamiento de dosis, es un tema controversial (169). **Nivel de Evidencia 2.** Por estos motivos no se considera un estándar para todos los casos la terapia hormonal asociada a Radioterapia en los pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio.

Complicaciones

Los pacientes deben ser informados de la toxicidad aguda y tardía de cada uno de los tratamientos. El conocimiento radiobiológico de los tejidos sanos ha progresado, hasta existir en la actualidad modelos y parámetros claros, que basados en la planificación 3D(scanner) y los histogramas dosis-volumen, buscan minimizar al máximo los riesgos de complicaciones de éstos (170, 171, 172, 173, 174). Para la radioterapia externa los potenciales efectos de toxicidad serán gastrointestinales (GI) Rectitis (sangrado, incontinencia rectal), genitourinarios (GU) Cistitis (sangrado, urgencia e incontinencia) y estenosis de uretra, y sobre la función eréctil (175). La incidencia de toxicidad GI grado 2 y 3 a 10 años con dosis de 70Gy es de un 8% y 5% respectivamente. La toxicidad GU grado 2 y 3 es de un 13% y 1%. Al realizar escalamiento de dosis estas se incrementan (GI grado 2 ó mayor a un 16%, GU grado 2/3, 13% y 4%), sin embargo se logran mantener dentro de límites aceptables con una buena planificación del tratamiento (8). La IMRT puede lograr disminuir significativamente los niveles de toxicidad GI y GU, logrando alcanzar dosis sobre los 78 Gy (176).

La RE afecta la función eréctil en un menor nivel que la cirugía (177). Un meta-análisis reciente muestra que a 1 año la probabilidad de mantener la función eréctil con RE es de un 0.55, con PR que preserva los nervios de un 0.34 y de 0.25 con PR estándar (178). **Nivel de Evidencia 1.** Finalmente en un estudio prospectivo de calidad de vida que compara la RE, PR y Br al 1 mes de tratamiento, a los 3 meses y 12 meses, demostró que la Radioterapia externa es la que produce menor deterioro en la calidad de vida durante los primeros 3 meses posterior al tratamiento (179). **Nivel de Evidencia 1.**

Las complicaciones graves (que requieren hospitalización o cirugía), en general están en el rango del 3 al 5%.

Indicaciones

1. Riesgo Bajo. Radioterapia exclusiva con escalamiento de dosis que debe ser mayor a 74Gy.

2. Riesgo Intermedio. Radioterapia con dosis mayor a 74Gy con o sin hormonoterapia neo y adyuvante, considerar irradiación pelviana.
3. Alto Riesgo. Radioterapia con dosis mayor a 74Gy con hormonoterapia, considerando irradiación pelviana.

- Braquiterapia Prostática de Baja Tasa (BR)

La Braquiterapia o radioterapia intersticial con el uso de semillas radioactivas ha ganado popularidad. Para casos seleccionados de buen pronóstico (APE <10ng/ml, Gleason <7y T2 ó menos) los resultados serían similares a la cirugía con menor morbilidad. Su alto costo y el hecho de que requiera una experiencia considerable para lograr resultados aceptables la hacen poco planteable, como una terapia estándar en nuestro medio (180,181). **Nivel de Evidencia 4.**

La braquiterapia es la implantación de fuentes radiactivas directamente en la glándula. Esto permite la concentración de altas dosis de radiación directamente en la próstata, intentando minimizar la radiación en los órganos vecinos.

El uso de la braquiterapia para el cáncer de próstata localizado se ha incrementado en forma significativa en los países desarrollados. En 1999 36% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado recibieron braquiterapia en E.U.A en comparación con 3% en 1994 (182). **Nivel de Evidencia 2.**

La RE (Radioterapia Externa) requiere de 8 semanas de tratamiento 5 veces a la semana, en comparación la braquiterapia de baja tasa se puede realizar en un solo procedimiento, generalmente sin necesidad de hospitalización, lo que constituye una significativa ventaja.

El uso de la braquiterapia para tratar el CaP permite una mayor dosis de irradiación en el objetivo y menos dosis en el tejido circundante normal, particularmente el recto. Sin embargo existe muy poco espacio para error, por la proximidad anatómica de la próstata al recto y la vejiga. Cuando ocurren complicaciones rectales estas pueden ser muy severas.

Las semillas radioactivas son colocadas en la próstata a través del periné guiado por ecografía transrectal. Baja anestesia general o espinal (183). **Nivel de Evidencia 2.**

Entre 90 y 140 semillas radiactivas (aprox. 5mm de largo cada una) son colocadas estratégicamente de acuerdo a un planeamiento computacional, que puede ser realizado previo al procedimiento o en el acto operatorio.

La dosis planificada es entregada entre 4 y 10 meses de acuerdo al isótopo utilizado (184). **Nivel de Evidencia 2.** Tanto el Yodo 125 como el Paladio 103 son ampliamente usados, y no existe evidencia de que un isótopo sea más efectivo que el otro (185, 186, 187, 188). **Nivel de Evidencia 1.**

La Br de alta tasa con implantes transitorios como el Iridio 192, se aplican en forma hospitalizada con una o dos sesiones entre 24 y 40 horas, pero se necesitan estudios con mayor seguimiento para poder establecer la Br de alta tasa como tratamiento primario en pacientes con cáncer prostático localizado.

Selección de Pacientes

Guías Clínicas: La **Sociedad Americana de Braquiterapia** selecciona de acuerdo a características clínicas (189). < T2a, Gleason 6 ó menos y APE < 10 ng/ml identifica a hombres con cáncer de bajo riesgo en el que los resultados oncológicos a largo plazo son excelentes. **Evidencia 4.**

La planificación dosimétrica se debe realizar en todos los pacientes antes del implante.

El estudio dosimétrico y evaluación postoperatoria debe realizarse en todos los pacientes. Se sugiere que la dosis que cubre 90% (D90) y 100% (D100) del volumen prostático debiera ser informado así como el porcentaje del volumen de la próstata que recibe el 100% de la dosis prescrita.

Pacientes que reciben un implante con una dosis subóptima (D90 < 130Gy), o aquellos de alto riesgo podrían beneficiarse con terapia hormonal (190). **Nivel de evidencia 2.**

Las guías de la Sociedad Americana de Urología (AUA) 2007 sugiere que la Br es un tratamiento apropiado para pacientes con cáncer de próstata localizado de acuerdo a dichos criterios (191). **Evidencia 4.**

Existen estudios favorables respecto de tratamiento en pacientes con riesgo intermedio (T2b, APE 10–15 ng/ml, Gleason 7)(192). **Nivel de Evidencia 2.** Sin embargo para establecerlo como recomendación es necesario un mayor seguimiento.

Volumen Prostático

Próstatas de gran volumen están asociadas a un mayor porcentaje de morbilidad asociada al tratamiento, especialmente retención urinaria (193, 194, 195, 196). **Nivel de Evidencia 2.** Por lo que próstatas de >60 gr. debieran considerarse como contraindicación relativa.

Eventualmente se podría indicar tratamiento antiandrogénico limitado para reducir el volumen prostático y poder realizar el implante. (197, 198, 199). **Nivel de Evidencia 2.**

Preexistencia de síntomas urinarios

Aunque no existe criterios definitivos para excluir pacientes de braquiterapia, factores tales como sintomatología de obstrucción urinaria baja, residuo postmiccional elevado (>100cc), y próstatas de gran volumen se asocian a deterioro en los síntomas obstructivos post-tratamiento (200, 201, 202). **Nivel de Evidencia 1.**

El uso de alfabloqueadores reduce los síntomas y disminuye la posibilidad de retención urinaria post tratamiento. Por lo general se parte una semana previo y se continúa por aproximadamente 1 año.

RTU previa y braquiterapia

Resultados oncológicos:

Los resultados oncológicos han mejorado con el paso del tiempo, que puede deberse tanto a la mejora de la técnica como a la selección de pacientes.

No existen trabajos randomizados que comparen la Br con la PR o con la RE. En series contemporáneas, la Braquiterapia tiene resultados similares a la RE, o a la PR en pacientes de bajo riesgo (203, 204, 205, 206, 207, 208, 209). **Nivel de Evidencia 1.**

Existen diferencias significativas en el resultado de sobrevida libre de recidiva bioquímica (SLRB) cuando la dosis biológicamente efectiva es menor de 140 Gy. Para paciente de bajo riesgo la SLRB es de 50, 85 y 88 cuando el D90 es <140, 140-190, >200, respectivamente (210,211). **Nivel de Evidencia 2.**

No existen beneficios reportados con el uso de **hormonoterapia adyuvante ni neoadyuvante en pacientes tratados con Braquiterapia** (baja tasa de dosis) (212). **Nivel de Evidencia 1.** Tampoco existen estudios aleatorizados que hayan evaluado esta pregunta clínica. Esto, sumado a la falta de evidencia para apoyar el uso de hormonoterapia en estadios precoces de enfermedad, sobretodo de bajo riesgo, hace que el uso de hormonoterapia en este escenario sea una práctica no avalada ni recomendable en la actualidad.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes asociadas a la braquiterapia está asociado a la toxicidad rectal y urinaria como así la disfunción sexual (213), pero así como se han mejorado los resultados oncológicos, la evidencia existente muestra como el grado de complicaciones disminuye con la experiencia del braquiterapeuta y la mejora en la técnica (214). **Nivel de Evidencia 2.**

Calidad de vida

La calidad de vida y satisfacción son descritos en un estudio multi-institucional prospectivo con 1201 pacientes portadores de cáncer de próstata tratados a través de diferentes modalidades (215). La serie incluye a 306 pacientes que se trataron con braquiterapia. Entre los factores negativos implicados en la calidad de vida se incluye un empeoramiento en los síntomas urinarios (irritación y obstrucción) hasta 18% al año de tratamiento, problemas rectales caracterizado en urgencia, dolor y sangrado en 9% y 29% en disminución de la función sexual (216). **Nivel de Evidencia 1.**

Braquiterapia de alta tasa

El uso de altas dosis de radioterapia con fuentes no permanentes por vía transperineal se ha evaluado recientemente. Los estudios tienen poco seguimiento por lo que aún no es posible obtener conclusiones definitivas sobre su utilidad pero al menos hay un reporte que muestra a corto y mediano plazo resultados similares a la radioterapia externa (217).

La definición de recurrencia después de Radioterapia es controversial. Está claro que mientras más bajo el nadir del APE la recurrencia será menor, por lo que algunos autores la definen como APE <1 ng/ml. La ASTRO definió la recurrencia como el ascenso consecutivo en 3 APE separados al menos por 3 meses. Posteriormente se han adoptado los Criterios de Phoenix que establecen como recurrencia un ascenso del APE sobre 2 ng/ml sobre el nadir. (218). **Nivel de Evidencia 2.**

El tratamiento después de la recurrencia local post radioterapia es complejo, la Cirugía radical de rescate tiene altísima tasa de complicaciones especialmente en cuanto a incontinencia por lo que debe reservarse sólo para casos muy seleccionados. El uso de Crioablación o de Ultrasonido focal de alta intensidad (HIFU) podría tener algún rol pero todavía deben considerarse experimentales. En estos enfermos la Hormonoterapia es la única alternativa. Sin embargo no hay datos que respalden el uso de hormonoterapia electiva en pacientes asintomáticos y con solamente alza de APE post radioterapia (219).

Otras Terapias

Hormonoterapia como tratamiento primario

En aquellos pacientes que no son candidatos a las terapias locales efectivas, el tratamiento primario exclusivamente con HT, es una práctica que se ha incrementado en los últimos años (220). Sin embargo, ésta no es una recomendación de las guías internacionales vigentes (221, 222) y tampoco ha demostrado aún ser una estrategia efectiva (223). **Nivel de Evidencia 2.** En pacientes con enfermedad avanzada, no metastásica, existe cuestionamiento si algún subgrupo se beneficia del inicio inmediato de la terapia hormonal (224), **Evidencia 2**, además en este escenario el uso exclusivo de HT ha sido demostrado inferior a su combinación con radioterapia externa (225,226). **Nivel de Evidencia 1.** Por lo

anterior, no se reconoce un grupo de pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada que deba ser tratado con hormonoterapia exclusiva.

Asimismo el uso de antiandrógenos como Bicalutamida como monoterapia no es una terapia recomendada.

HIFU y Crioterapia

Con el fin de conseguir disminuir la comorbilidad de los tratamientos establecidos para el cáncer de próstata localizado, se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas menos invasivas basadas en ablación local, bien por generación de frío (crioterapia) o por generación de calor (HIFU, del inglés *High-intensity focused ultrasound*, y termoterapia intersticial mediante laser). Estas técnicas parecen aportar la ventaja de ser aplicadas a pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado en los que la cirugía convencional no se puede utilizar, bien por su edad avanzada o por la presencia de comorbilidades, ya que puede desarrollarse bajo anestesia general o epidural. Según el informe de evaluación de tecnologías sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013 (227) sobre Ablación con crioterapia, HIFU y laser-terapia, que incluía una revisión sistemática, 4 series de casos y un estudio de coste-efectividad, tan sólo uno incluía la prostatectomía como tratamiento para establecer comparaciones. El informe de tecnologías sanitarias fue considerado de calidad alta, la revisión de calidad moderada y las series de casos fueron de calidad baja. Ninguno de los estudios identificados contenía información sobre termo ablación intersticial inducida por láser. Según los resultados, la crioterapia como tratamiento del cáncer de próstata localizado consiguió una supervivencia a los 5 años mayor al 90%, algo más elevada que la obtenida por HIFU con más del 80%, sin progresión bioquímica o recidiva de la enfermedad. La calidad de vida postratamiento, en relación a función urinaria e intestinal, obtuvo mejores resultados con la crioterapia que con la prostatectomía, pero sin diferencias clínicamente significativas en relación a la función sexual. La ablación por HIFU no consiguió mejoras postratamiento en relación a la calidad de vida. Las dos modalidades de tratamiento presentaron complicaciones. Entre las más frecuentes se encontraron las infecciones del tracto urinario (2,2-33% en crioterapia *versus* 1,8-47,9% en HIFU), la incontinencia urinaria (2-27% en crioterapia *versus* 1,4-38% en HIFU) y la impotencia, esta última especialmente presente en crioterapia con un porcentaje de aparición que oscilo entre el 40-100% de los casos (20-81,6% en HIFU) (227). **Nivel de Evidencia 1.** Hace falta mayor seguimiento con estudios de buena calidad para su comparación con otras técnicas. La principal indicación para estas terapias en el tratamiento primario sería en pacientes con cáncer de bajo riesgo y volúmenes prostáticos reducidos (menores a 40 gr), como una alternativa de menor morbilidad para pacientes con patología agregada que los hacen malos candidatos a cirugía. Sin embargo estos serían los pacientes que por su reducida expectativa de vida debieran ser candidatos a EV y no se beneficiarían de tratamientos curativos por lo que su rol es discutible. Por ahora no se pueden recomendar **Nivel de Evidencia 3.**

Nota: detalles sobre la efectividad de algunas formas de terapia en escenarios más específicos se comentan en conjunto con las recomendaciones.

Recomendaciones

a. Cáncer localizado (T1–2 NX–0 M0):

Recomendaciones de tratamiento en cáncer de próstata localizado	Nivel de recomendación
En pacientes con cáncer de próstata localizado se recomienda que la selección de los siguientes tratamientos: Observación activa y espera vigilada, prostatectomía radical, radioterapia y braquiterapia prostática de baja tasa se realice a través de un abordaje multidisciplinario considerando: Los deseos del paciente, resultados de antígeno prostático específico (APE), Gleason, etapificación (TNM), clasificación según grupo de riesgo, comorbilidades y estado general.	C
La braquiterapia de baja tasa de dosis (braquiterapia con implantes permanentes) tiene resultados comparables con otro tipo de tratamiento como la prostatectomía radical o la radioterapia externa conformacional en pacientes con cáncer de bajo riesgo clínicamente localizado.	C
La braquiterapia de alta dosis debe considerarse experimental. No se recomienda como tratamiento estándar.	C
La Hormonoterapia primaria no está indicada como tratamiento para el Cáncer de Próstata localizado. En caso de utilizarse debiera ser intermitente.	B
El HIFU y la Crioablación son terapias experimentales. No se recomiendan como tratamiento estándar.	C

B) Enfermedad Avanzada–Metastásica

T4 N1 M1–M2

a) Tratamiento de 1ª Línea

Síntesis de la evidencia:

Hormonoterapia

Aproximadamente un 80% de los enfermos responde satisfactoriamente a la hormonoterapia. La duración media de la respuesta es de 2,5 años, aunque existe hasta un 10% de enfermos que pueden tener sobrevidas de alrededor de 10 años.

El tratamiento inicial recomendado es la orquiectomía bilateral o la castración médica utilizando agonistas LHRH y más recientemente antagonistas de la LHRH. La evidencia disponible indica que la eficacia y seguridad de ambas es similar, por lo que se debe discutir en detalle con el paciente para definir cuál es la mejor opción para cada caso (247).

Nivel de Evidencia 1.

Se entiende por hormonoterapia primaria (HT), a menos que se explicita algo distinto, la castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o médica (uso de análogos LHRH o antagonistas de la LHRH) logrando niveles de testosterona menores a 20 ng/dL. En general, los estudios aleatorios comparando estas 3 terapias han mostrado efectos similares en cuanto a la supervivencia global (228, 229). **Nivel de Evidencia 1.** No se considera, en primera línea el uso de estrógenos, que si bien ha demostrado efectividad similar (230) a las técnicas antes mencionadas, se asocian a mayor riesgo de toxicidad cardiovascular (231, 232). **Nivel de Evidencia 2.**

No existe evidencia actual para afirmar que alguna de las técnicas quirúrgicas o farmacológicas, dentro de estas últimas algún fármaco o esquema de dosificación, sea más efectivo para lograr la castración hormonal. En pacientes con enfermedad metastásica, que requerirán tratamiento por período prolongado, la orquiectomía ofrecería ventajas desde el punto de vista costo-efectividad (233). **Nivel de Evidencia 1.**

1) Orquiectomía Bilateral

La orquiectomía total o la subalbugínea, que tiene un efecto cosmético agregado, son equivalentes en cuanto a la disminución absoluta en la producción de Testosterona. Dentro de las 3 opciones de tratamiento hormonal es la más costo efectiva y sólo ha caído su uso ante los agonistas de LHRH por las consecuencias psicológicas de la mutilación en el hombre. **Nivel de Evidencia 1.**

La morbilidad de la cirugía es mínima (1% de infección de herida operatoria) y la mortalidad muy baja.

2) Agonistas GNRH o LHRH (Goserelina, Triptorelina y Leuprolide)

Existen tres agonistas: todos con presentaciones de depósito efectivas por 1, 3 y 6 meses. No existen estudios comparativos entre ellos, salvo entre Goserelina y Leuprolide las que son comparables (228,229). **Nivel de evidencia 1.**

Se debe tener precaución al administrarlos en enfermos con lesiones vertebrales en riesgo de compresión, retención urinaria inminente o hidronefrosis, ya que produce un efecto de activación de la LHRH, aumentando transitoriamente la testosterona por 4-7 días ("flare"). Este efecto se puede prevenir utilizando un tratamiento con antiandrógenos comenzado una semana antes de la inyección del agonista. Hay que considerar que un 10-15% de los pacientes no logran niveles hormonales de castración (testosterona < 20 ng/dL o < 50ng/dL

según la definición antigua) (234), **Nivel de Evidencia 2**, por lo cual ante progresión de la enfermedad, se recomienda confirmar este parámetro antes de catalogar la terapia como inefectiva.

3) Antagonistas LHRH (Degarelix)

Existe un antagonista LHRH: degarelix el cual fue aprobado por FDA el año 2008, para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Siendo equivalente en cuanto a su efectividad a los análogos.

Su principal ventaja está en evitar el fenómeno de flare ya que logra bajar en forma muy rápida los niveles de testosterona (a los 3 días, el 96% de los pacientes tiene niveles plasmáticos de castración de testosterona). Por otro lado existe alguna evidencia de que podría tener menor toxicidad cardiovascular en comparación con los Agonistas LHRH. Por lo tanto tendría especial indicación en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (235,236), **Nivel de Evidencia 1**, en aquellos pacientes en que se requiere un efecto rápido, en pacientes con cáncer de próstata avanzado y muy sintomáticos, enfermedad ósea extensa y riesgo de eventos músculo-esqueléticos (237, 238, 239, 240). **Nivel de Evidencia 1.**

Su principal problema está relacionado al discomfort en el sitio de punción y de que la formulación actual requiere de inyecciones mensuales.

4) Antiandrógenos (Flutamida, Bicalutamida)

Tienen efectos demostrables sobre el cáncer de próstata con aceptable perfil de seguridad y menos efectos colaterales en cuanto a potencia sexual y bienestar general que la orquiectomía o los agonistas LHRH pero actualmente no están recomendados como monoterapia en CaP avanzados ya que se ha demostrado que son inferiores en respuesta que la orquiectomía (241). **Nivel de Evidencia 1.**

Esto se puede deber a que estas drogas al tener sólo un efecto periférico pueden producir un aumento de la testosterona y de las gonadotropinas que sobrepasen su efecto de inhibidor competitivo del receptor de Testosterona (242). **Nivel de Evidencia 2.** Se recomienda su uso transitorio, acotado al inicio de los análogos LHRH (semana previa y primeras 2-4 semanas) para evitar el fenómeno de "flare" (243, 244), **Nivel de Evidencia 2**, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica; y para lograr bloqueo hormonal completo en aquellos pacientes que progresan luego de un período de tratamiento con castración quirúrgica o análogos LHRH.

Uso en el Cáncer de Próstata Metastásico:

En el cáncer de próstata metastásico la hormonoterapia es un tratamiento paliativo que puede lograr una normalización del antígeno prostático, con una respuesta tumoral

objetiva en alrededor del 90% de los pacientes. Esta actividad antitumoral va a lograr una mejor calidad de vida ya que retarda la progresión, previene potenciales complicaciones y logra una paliación efectiva de los síntomas (245, 246). **Nivel de Evidencia 2.**

La HT en el cáncer de próstata avanzado es un área en constante investigación para la búsqueda del mejor tratamiento. Es así como se originan nuevas alternativas y dilemas de tratamiento, por ejemplo: Bloqueo androgénico completo, HT inmediata versus diferida y HT continua versus intermitente.

Los estudios que comparan bloqueo androgénico completo con la castración (médica o quirúrgica) han producido resultados no concluyentes (247). **Evidencia 2.** De acuerdo a las últimas revisiones sistemáticas y meta-análisis, con un seguimiento de 5 años, el bloqueo completo obtendría una pequeña ventaja en sobrevida (<5%) versus la monoterapia (248, 249, 250, 251, 252). **Evidencia 1.** Sin embargo este beneficio estaría limitado a los casos con enfermedad regionalmente avanzada (253), **Evidencia 1**; por lo cual persiste la interrogante en relación a si este pequeño beneficio sería útil en la práctica clínica diaria.

El momento para iniciar la hormonoterapia es un tema en discusión (**HT inmediata versus diferida**). En aquellos pacientes que se encuentran con metástasis sintomáticas el estándar de tratamiento es el inicio inmediato de la HT. Por el contrario, el uso inmediato o diferido continúa como debate para aquellos con cáncer de próstata avanzado que no presentan síntomas (254, 255, 256). **Nivel de Evidencia 1.** Si bien la hormonoterapia inmediata ofrecería un leve beneficio en mortalidad cáncer específico, la mortalidad global es igual a la de los pacientes tratados al momento de síntomas debido a que se observa un aumento en la mortalidad por otras causas. En este diverso grupo de pacientes (enfermedad asintomática metastásica, recurrente o progresiva) es fundamental determinar el beneficio de iniciar la terapia precozmente identificando aquellos de alto riesgo de mortalidad por cáncer de próstata (rápida progresión, velocidad de duplicación del APE reducida, entre otros) versus aquellos con alto riesgo de mortalidad por otras causas principalmente Cardiovasculares. Con la evidencia actual no es posible recomendar la HT inmediata a todos los pacientes asintomáticos.

El uso de la hormonoterapia intermitente en el cáncer de próstata metastásico intenta disminuir los efectos adversos de la terapia y en teoría podría retardar la hormono-independencia del cáncer. Los resultados de varios estudios randomizados de mediano tamaño y en poblaciones heterogéneas (257,258, 259, 260, 261, 262, 263, 264), **Nivel de Evidencia 1**, han demostrado que la hormonoterapia intermitente y la continua son en general equivalentes. Sin embargo los 2 estudios principales muestran información conflictiva. El estudio que reclutó pacientes con alza sostenida del APE post radioterapia en ausencia de metástasis, determinó que la terapia intermitente era no inferior a la continua en cuanto a sobrevida cáncer específica y sobrevida global, mostrando beneficios

en calidad de vida y efectos colaterales para la terapia intermitente (265). **Nivel de Evidencia 2.** Cabe mencionar tal como se ha discutido previamente que en estos pacientes no se ha demostrado que la hormonoterapia vs la observación confiera una mayor sobrevida. El estudio del SWOG en pacientes con cáncer metastásico no logro demostrar no inferioridad de la terapia intermitente (266). **Nivel de Evidencia 2.** En el fueron incluidos pacientes con metástasis que lograban un descenso marcado del APE (< a 4ng/ml). En el análisis de subgrupo aquellos pacientes con enfermedad metastásica reducida (metástasis óseas confinadas al esqueleto axial, pelvis o ganglios) tenían significativamente mejor sobrevida con terapia continua. Si bien, los datos aún son insuficientes para recomendar esta modalidad de tratamiento como un estándar para todo los casos, en aquellos pacientes con efectos secundarios marcados u otros riesgos potenciales (ej: cardiovascular), la HT intermitente puede ser una modalidad terapéutica adecuada.

Efectos Secundarios de la hormonoterapia

El uso de hormonoterapia está asociado a efectos secundarios, algunos de los cuales se limitan a síntomas con impacto en la calidad de vida, y otros que pueden tener consecuencias severas en la salud del individuo e incluso mortalidad asociada.

Del primer grupo destacan los síntomas relacionados con la esfera sexual (disminución deseo sexual, impotencia), fatigabilidad, ginecomastia y síntomas vasomotores (ej: bochornos). El manejo de ellos no es específico según su causa y escapa al objetivo de la presente guía.

El riesgo de osteopenia y osteoporosis, con sus complicaciones derivadas, se incrementa con el uso de terapia hormonal (267, 268). **Nivel de Evidencia 3.**

Los bifosfonatos han demostrado eficacia en términos de prevenir la pérdida de densidad ósea asociada al uso de hormonoterapia (269, 270, 271). **Nivel de Evidencia 1.** Sin embargo, no existe consenso respecto al beneficio de su uso rutinario en prevención primaria en todos los pacientes. Idealmente los pacientes debieran tener una densitometría ósea basal y evaluación de los factores de riesgos conocidos para osteoporosis (272). **Nivel de Evidencia 3.** Todos los pacientes en hormonoterapia debieran recibir suplemento de calcio (1200–1500mg/día) y vitamina D (400UI/día), educación respecto a mantener peso corporal óptimo, práctica de ejercicio periódico (3–4 veces/semana), suspensión de tabaco y alcohol. De acuerdo a los factores de riesgo y densidad ósea basal, se debiera repetir la evaluación inicial en períodos de 6–24 meses. En aquellos pacientes con osteoporosis o metástasis óseas establecidas, los bifosfonatos constituyen una parte integral de la terapia, con beneficios ampliamente demostrados (273). **Nivel de Evidencia 1.**

Dado que los bisfosfonatos pueden ocasionar efectos secundarios, incluyendo síntomas parecidos a la gripe, dolor en los huesos 24 horas tras la infusión y un efecto secundario

poco común, pero muy molesto, es la osteonecrosis del hueso mandibular (se detiene el riego sanguíneo de un área en el hueso y esa parte del hueso muere). Esto puede causar pérdida de dientes e infecciones o heridas abiertas del hueso de la mandíbula que no cicatrizan. La única manera eficaz de tratar esta complicación es suspender la administración del medicamento y administrar fármacos para aliviar los síntomas. Se presenta más a menudo después de realizar manipulación dental como extracción de un diente o muela mientras el paciente recibe tratamiento con bifosfonatos. Existen disponibles guías específicas para su uso eficaz y seguro (274), **Nivel de Evidencia 4**, que recomiendan la evaluación y tratamiento dental previo al inicio de bifosfonatos.

En los últimos años, múltiples estudios han reportado el potencial impacto de la hormonoterapia en incrementar el riesgo del “síndrome metabólico”, diabetes mellitus, accidente vascular encefálico, enfermedad cardiovascular, infarto miocárdico, y muerte súbita (275, 276, 277, 278, 279). **Evidencia 2.** Aunque algunos estudios no habían demostrado estos efectos (280, 281, 282), **Nivel de Evidencia 2**, los resultados deben ser interpretados en forma cautelosa y el inicio de la hormonoterapia debe estar asociado a la evaluación, prevención y educación del paciente respecto a los factores de riesgo cardiovascular. Se debe considerar este potencial efecto secundario y sus riesgos para limitar el uso de HT a casos con beneficio potencial, donde su utilidad ha sido claramente demostrada (283). **Nivel de Evidencia 2.**

Quimioterapia de inicio

Estudios comunicados recientemente (284, 285, 286) han evaluado la quimioterapia con docetaxel asociada a la terapia de supresión androgénica (análogos LHRH), en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad metastásica. Tres estudios han sido reportados. El estudio CHAARTED (284) demostró una diferencia de 13 meses en la supervivencia global a favor de la terapia combinada versus la supresión androgénica sola. El beneficio parece ser mayor en la población definida como de alto riesgo: pacientes con más de 4 focos de metástasis óseas una de las cuales se encuentre fuera del esqueleto axial, o presencia de metástasis viscerales (pulmón, hígado, etc.) en los que la diferencia en supervivencia fue de alrededor de 17 meses. Sin embargo un estudio anterior GETUG-AFU 15 (285) mostró ninguna diferencia en supervivencia utilizando esquemas de tratamiento similares. Por último se reportaron los resultados de estudio STAMPEDE (286) en el que se observó una diferencia de 10 meses en la mediana de supervivencia a favor del grupo tratado con docetaxel. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con quimioterapia es razonable destacando un 12-20% de neutropenia febril. Cabe destacar que los pacientes de estos estudios tenían un buen estado general (ECOG 0-1). Parece razonable por lo tanto plantear en este momento la posibilidad de usar docetaxel de entrada para pacientes con diagnóstico reciente de Cáncer de próstata metastásico de alto riesgo. **Nivel de Evidencia 1.**

Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)

b) Segunda Línea

Todos los enfermos se harán resistentes a la castración primaria. Inicialmente se creía que estos enfermos habían desarrollado resistencia al manejo hormonal. Sin embargo la respuesta a manipulaciones hormonales de segunda línea y más recientemente la aparición de fármacos con efecto hormonal que han demostrado efectividad con mejoras significativas en la sobrevida, hecho que ha marcado una verdadera revolución en esta área y el cambio de concepto de hormonorefractariedad al de resistente a la castración. La definición de este grupo comprende a los enfermos que presentan progresión de la enfermedad tanto clínica (aumento del tamaño o número de las metástasis óseas o de partes blandas) como de APE (tres ascensos consecutivos separados al menos por 2 semanas), asociados a niveles de Testosterona < a 50–20 ng/dl. En este grupo existen hoy en día diversas alternativas de manejo (287). **Nivel de Evidencia 1.**

Es importante que en estos pacientes se mantenga la **Hormonoterapia primaria**, ya que está aún mantiene los clones celulares hormonosensibles bajo control.

1) Hormonoterapia de Segunda Línea

La hormonoterapia de segunda línea se recomienda una vez que la enfermedad se hace resistente a la castración médica o quirúrgica ya que estos pacientes continúan con respuestas clínicas significativas a la manipulación hormonal secuencial previa al inicio de la quimioterapia citotóxica. Las opciones que se sugieren son el bloqueo hormonal completo con la inclusión o retiro de antiandrógenos (Flutamida, Bicalutamida) (288) **Nivel de Evidencia 2**, Ketoconazol (289), **Nivel de Evidencia 1**, DES (290), **Evidencia 1** ó Corticoides (291, 292). **Nivel de Evidencia 2.**

La hormonoterapia o manipulación hormonal de segunda línea produce respuestas medibles en un 20–40% de los casos:

RETIRO DE ANTIANDRÓGENOS. En los enfermos que reciben andrógenos, como parte del bloqueo androgénico total, la suspensión de éste permite una respuesta medible con APE en un 30–40% de los casos, por 4– 6 meses.

AGREGAR ANTIANDRÓGENOS. Un pequeño número de enfermos presentan respuesta con baja del APE al agregar Bicalutamida a pacientes con hormonoterapia primaria.

KETOCONAZOL. Actuando como un inhibidor de la síntesis de andrógenos suprarrenales en dosis de 600 a 1200 mg/día tiene un porcentaje de

respuesta de 30-40% como terapia de segunda línea. Debe controlarse pruebas hepáticas y puede producir intolerancia gástrica.

CORTICOIDES. Dosis bajas de Prednisona 10 mg /día son efectivas en producir un alivio en los síntomas.

ESTRÓGENOS. El dietiestilbestrol (DEB) es el más usado, aunque existe experiencia con otros como Etinilestradiol. Como tratamiento primario el DEB en dosis de 5 y 3 mg demostró efectividad, pero se asoció a un exceso de mortalidad cardiovascular inaceptable, por lo que no se utiliza en la actualidad. En dosis de 1 mg y asociado a ácido acetilsalicílico persiste la morbilidad cardiovascular (293), **Nivel de Evidencia 4**, aunque menor, manteniendo efecto antitumoral (294). **Nivel de Evidencia 3.** Se ha demostrado un porcentaje de respuesta de un 40-60% de los estrógenos en CaP resistente a la castración, con una duración de 4-6 meses.

2) Quimioterapia

La quimioterapia tradicional (mitoxantrona o estramustina con prednisona) es poco efectiva en el CaP hormonoresistente con escasa respuesta de corta duración y leve efecto paliativo.

Estudios en la última década demostraron por primera vez una significativa mejoría en los sobrerresistentes a la castración, con la administración de quimioterapia en base a docetaxel (295, 296, 297). **Nivel de Evidencia 1.**

Su uso se ha popularizado y el costo de las drogas ha disminuido convirtiéndose en una alternativa adecuada para pacientes con buen estado funcional.

Factores Pronósticos

La oportunidad de indicación del tratamiento con quimioterapia varía en CPRC. En pacientes asintomáticos, el momento apropiado para el inicio del tratamiento no está bien definido y debe ser individualizado.

Se han descrito factores de mal pronóstico que determinan inicio de la quimioterapia:

- APE > 114 ng/ml
- APE-DT < 55 días
- Presencia de metástasis viscerales

El estudio TAX 327 definió 3 grupos de riesgo de progresión y desarrollo de síntomas en función de la presencia de los siguientes factores: metástasis

viscerales, dolor, anemia (Hb < 13 g/dl), progresión en cintigrafía ósea, tratamiento con estramustina previo a docetaxel.

Riesgo de progresión	Nº de factores	Sobrevida media (meses)
Bajo	0-1	25.7
Intermedio	2	18.7
Alto	3-4	12.8

El régimen con docetaxel trisemanal mostró una mejora estadísticamente significativa del dolor y la calidad de vida y de supervivencia en pacientes sintomáticos. Retrasar la terapia con docetaxel puede ser un enfoque adecuado en los pacientes que son asintomáticos y con bajo riesgo de progresión.

Por el contrario, en aquellos pacientes de riesgo intermedio y alto, la terapia con docetaxel no debe demorarse. Se pueden utilizar nomogramas para orientar esta decisión (298, 299). **Nivel de Evidencia 2.**

La dosis habitual de docetaxel es de 60-75mg/m² cada 21 días acompañada de prednisona 10 mg al día.

Puede observarse una elevación transitoria del APE después de los dos primeros ciclos, inclusive en los pacientes respondedores ("APE flare"). Por tanto, en caso de mejoría de síntomas, evitar la interrupción temprana de la quimioterapia. Se recomienda mantener el tratamiento y reevaluar, previo al cuarto ciclo.

La edad, por sí sola, no constituye una contraindicación para la quimioterapia con docetaxel, pero los estudios se han realizado en pacientes con buen estado general (PS <2) y los datos sólo son aplicables para este tipo de pacientes.

En los pacientes que han recibido radioterapia pélvica o tratamiento previo con radioisótopos, puede ser más adecuado considerar una reducción de dosis o un régimen semanal.

La prednisona se administra de forma continua durante todos los ciclos de tratamiento. Se aconseja disminuir lentamente durante un período de un mes después de la finalización de la quimioterapia.

Cabazitaxel

Cabazitaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la interrupción de la red microtubular en las células. La droga es activa en tumores sensibles a docetaxel.

Su uso en combinación con prednisona o prednisolona ha demostrado beneficios en pacientes con CPRC tratados anteriormente con QMT con docetaxel.

En el estudio principal, donde se estudió la respuesta de cabazitaxel comparado con mitoxantrona, en pacientes post docetaxel, el tratamiento con cabazitaxel mejoró la sobrevida global de los pacientes (15,1 meses vs 12,7 meses (HR 0,7, CI 95%; $p < 0,0001$). La sobrevida libre de progresión fue mayor para el grupo tratado: 2,8 vs 1,4 meses (HR 0,74, CI 95%, $p < 0,0001$) (300). **Nivel de Evidencia 1.**

La dosis recomendada es de 25 mg/m^2 , en combinación con prednisona oral, 10 mg al día, a lo largo del tratamiento, debe pre medicarse al paciente con: antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente), corticoesteroides (dexametasona 8 mg o equivalente) y antagonistas H_2 (ranitidina o equivalente).

Los efectos adversos clínicamente más significativos, al compararlos con mitoxantrona, fueron la neutropenia (82% vs 58%), diarrea (6% vs 1%) y la neutropenia febril (8% vs 1%) (301). **Nivel de Evidencia 1.**

Otros Tratamientos

En los últimos años han aparecido nuevas opciones de tratamiento en los pacientes resistentes a la castración con demostrada eficacia:

Abiraterona

Enzalutamida

Sipuleucel-T

Radium 223

c) Nuevos Fármacos Hormonales

1) Abiraterona: Acetato de Abiraterona

Esta droga actúa bloqueando el complejo 17 del citocromo P450 (CYP17), inhibiendo la síntesis de testosterona a todo nivel (testicular, adrenal y tumoral). Dos grandes estudios demostraron la efectividad de esta droga tanto en pacientes vírgenes a quimioterapia o con falla post quimioterapia basada en docetaxel.

La abiraterona fue aprobada a fines del 2012 por la FDA para el tratamiento del cáncer prostático resistente a la castración metastásico (CPRCm), sin tratamiento quimioterápico previo, en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos.

En pacientes post docetaxel, abiraterona demostró ser superior a placebo con una mejor supervivencia global: 15,8 vs 11,2 meses, con una mediana de seguimiento de 20,2 meses, mejor supervivencia libre de progresión radiológica: 5,6 vs 3,6 meses, una menor mediana de tiempo para ascenso del APE: 8,5 vs 6,6 meses y una mejor respuesta medida en la caída del APE: 29,5% vs 5,5% (302). **Nivel de Evidencia 1.**

En pacientes vírgenes a quimioterapia (sin docetaxel previo), abiraterona demostró una mejoría en la supervivencia global; 25% menor riesgo de muerte vs placebo (HR=0.75, p=0.01), una mayor supervivencia libre de progresión radiográfica (16,5 vs 8,3 meses; HR=0.53, p<0.001), un mayor intervalo de tiempo hasta el uso de quimioterapia, menor uso de opioides, menor progresión de APE y menor deterioro de la capacidad física (303). **Nivel de Evidencia 2.** Los efectos adversos graves (grado 3 y 4) fueron: fatiga (9%), anemia (8%), dolor dorsal (7%) y dolor óseo (6%); los cuales, en general, se vieron con menor frecuencia que en el grupo placebo (304, 305). **Nivel de Evidencia 2.**

Las actuales indicaciones de abiraterona son:

- CPRCm
- Metástasis óseas o ganglionares
- Sin metástasis viscerales *
- Aceptable estado general → ECOG bajo
- Asintomáticos o levemente sintomáticos
- APE-DT > 55 días *

*La presencia de metástasis viscerales o un tiempo de doblado de APE (APE-DT) <55 días son factores de mal pronóstico e indicarían el uso inicial de docetaxel, en lugar de abiraterona.

En cuanto al perfil de seguridad, la abiraterona resultó ser una droga segura, con un índice de complicaciones graves aceptable. Al comparar el grupo tratado vs placebo, se vio que los efectos adversos grado 3-4 ocurrieron en 48 vs 42%, y la mortalidad fue de 4% vs 2%, respectivamente (2).

Debe tenerse especial consideración en el uso obligatorio de prednisona junto a la abiraterona para prevenir la aparición de Insuficiencia Suprarrenal y sobre todo en pacientes frágiles monitorizar los electrolitos plasmáticos.

La droga es de uso oral. Dosis: 1000 mg. (4 comp), VO, 1 vez al día + prednisona 5 mg cada 12 horas por, al menos, 12 semanas. El tratamiento debe mantenerse hasta evidencias de progresión o toxicidad que requiera su retiro. No se deben ingerir alimentos 2 horas previas a la administración y una hora posterior a ésta. El medicamento es de un muy elevado costo, lo cual, limita el uso masivo del mismo.

2) Enzalutamida

La enzalutamida bloquea los tres pasos fundamentales de la señalización del receptor androgénico, que se ven frecuentemente alterados en el CPRC:

- Inhibición competitiva de la unión de los andrógenos al receptor androgénico.
- Inhibe la translocación nuclear de los receptores activados.
- Inhibe la interacción del receptor activado con el DNA.

(Carece de actividad agonista de los receptores androgénicos)

El tratamiento con enzalutamida reduce el crecimiento tumoral de las células prostáticas y puede provocar la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor.

Al igual que la Abiraterona, la droga ha demostrado efectividad tanto post quimioterapia con docetaxel, como en pacientes metastásicos con progresión luego de Hormonoterapia de primera línea previa a la quimioterapia. En el setting post quimioterapia, la terapia con enzalutamida mejoró la sobrevida global vs placebo: 18,4 vs 13,6 meses (HR 0,63 [95% CI; 0,53 - 0,75], $p < 0,001$). La disminución del APE en $\geq 50\%$ fue de 54 vs 2% ($p < 0,001$), la respuesta de los tejidos blandos fue 29 vs 4% ($p < 0,001$), la mejoría en la calidad de vida fue de 43 vs 18% ($p < 0,001$), el tiempo para la progresión del APE fue de 8,3 vs 3,0 meses ($p < 0,001$), la sobrevida libre de progresión radiológica fue de 8,3 vs 2,9 meses ($p < 0,001$) y el tiempo para la aparición del primer evento esquelético fue de 16,7 vs 13,3 meses (306).

Nivel de Evidencia 2.

El estudio Preval (307), **Nivel de Evidencia 3**, en el que se administró Enzalutamida a pacientes con progresión previo a quimioterapia debió ser detenido en el primer análisis interino porque se evidencio una significativa mejoría de la sobrevida en los pacientes que la tomaban. La reducción del riesgo de muerte fue de un 29%. Se observó que enzalutamida posterga significativamente la progresión a la enfermedad metastásica, con respuestas importantes en enfermedad de tejidos blandos y que posterga significativamente el tiempo al inicio de quimioterapia y el deterioro de la calidad de vida.

La dosis aprobada es de 160mg en una sola toma diaria. No afecta la síntesis suprarrenal de esteroides, por lo que no requiere la administración concomitante de corticoides. La droga es segura y no presenta grandes diferencias en cuanto a toxicidad con respecto al placebo (bochornos, cefalea, hipertensión, otras).

d) Nuevos Agentes

1) Radium-223

Este tratamiento basa su acción en la fracción activa del dicloruro de radio-223 (^{223}Ra), que se comporta en forma similar al calcio y actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las metástasis óseas, formando complejos con la hidroxapatita mineral ósea. La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa (80 keV/micrómetro)

genera una alta frecuencia de roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes y, como consecuencia, ejerce un potente efecto citotóxico.

Efectos adicionales sobre el microambiente tumoral, incluyendo los osteoblastos y los osteoclastos, también contribuyen a la eficacia in vivo. El alcance de las partículas alfa emitidas por el radium-223 (223Ra) es menor de 100 micras (menos de 10 diámetros celulares), lo que reduce al mínimo los daños en el tejido normal circundante. Este tratamiento está indicado para el tratamiento del CPRC con metástasis óseas, sin evidencias de metástasis viscerales.

En estudios clínicos, **radium-223** demostró una mejoría en la supervivencia global comparado con placebo (14 vs 11,2 meses [HR 0,7, 95% CI, p= 0,002]), lo cual, se traduce en una reducción de la mortalidad de un 30% (308,309). **Nivel de Evidencia 2.** También prolongó el tiempo para el desarrollo del primer evento esquelético sintomático (15,6 vs 9,8 meses [p <0,001]). En un estudio se observó que radium-223 disminuyó la probabilidad de requerir radioterapia externa para el manejo del dolor óseo y de compresión medular en un 33% y 48%, respectivamente (6).

Los efectos adversos más frecuentes se relacionan a la mielosupresión (trombocitopenia neutropenia) incluso con un 2% de muertes atribuibles a esta y a efectos gastrointestinales (náuseas diarrea y vómitos) (310, 311). **Nivel de Evidencia 2.**

Este producto aún no está disponible en Chile.

2) Sipuleucel-T

El sipuleucel-T es una inmunoterapia celular autóloga activa, que estimula la respuesta mediada por las células T contra un antígeno que se expresa en la mayoría de los cánceres de próstata, pero no en el tejido prostático sano: la fosfatasa ácida prostática (FAP).

Esta terapia fue aprobada por la FDA el 2010 para el tratamiento del CPRC metastásico asintomático o levemente sintomático.

El sipuleucel-T es una vacuna creada por el aislamiento, mediante leucoforesis, de las APC (antigen-presenting cells), aisladas de la sangre del propio paciente. Estas células se cultivan con una proteína llamada PAP-GM-CSF, que es la fosfatasa ácida prostática (PAP) unida al factor estimulante de colonias macrófagos granulocíticos (GM-CSF).

Los pacientes reciben tres dosis, generalmente con intervalos de 2 semanas, y cada tratamiento requiere el mismo proceso de manufactura. Aunque no se conoce el mecanismo preciso de acción del sipuleucel-T, parece ser que las células APC, que han

absorbido PAP-GM-CSF, estimulan las células T del sistema inmunitario para que destruyan células de tumor que expresan fosfatasa ácida prostática.

En estudios clínicos, el uso de sipuleucel-T se asocia a una reducción del riesgo relativo de muerte del 22% (HR=0,78, 95% CI, p=0.03) y una sobrevida global promedio de 4,1 meses superior a la observada con el uso de placebo (25,8 vs 21,7 meses) (312). **Nivel de Evidencia 3.** La sobrevida global a 3 años fue de 31,7 meses vs 23,0 meses entre ambos grupos. No se observaron diferencias significativas entre el uso de sipuleucel-T y el uso de placebo, en cuanto al tiempo promedio que tarda la enfermedad en progresar. Es importante mencionar que los pacientes sometidos a esta terapia, raramente (<10%), mostraron una mejoría clínica, serológica o radiográfica (313). **Nivel de Evidencia 3.**

Los efectos adversos más frecuentes fueron calofríos (51,2%), fiebre (22,5%), fatiga (16,0%), náuseas (14,2%) y cefalea (10,7%).

Actualmente, en Chile no se dispone de sipuleucel-T y dado que requiere de una importante infraestructura para procesar y manufacturar el producto es difícil que se llegue a disponer de él a mediano plazo incluso obviando el alto costo esperable de la terapia.

En pacientes con CPRC sin metástasis, no estaría recomendado el uso de ninguna de las opciones presentadas previamente, sino continuar con control y tratamiento hormonal hasta progresión y aparición de metástasis.

Las estrategias con estos enfermos hoy en día son varias. La secuencia con las que se deben aplicar y la efectividad de cada una de ellas cuando se usan secuencialmente, todavía no ha sido aclarada pero la Asociación Americana de Urología (AUA), la Asociación Europea de Urología (EAU) y la Asociación Española de Urología han elaborado el algoritmo de manejo para estos pacientes (pags.7)

e) Tratamientos que mejoran calidad de vida:

1) Radioterapia en Pacientes con CaPRC.

La radioterapia paliativa está indicada como tratamiento del dolor óseo¹. Puede ser localizado, en casos de múltiples lesiones se recomienda la irradiación de un hemicuerpo.

2) Bifosfonatos en Pacientes con CaPRC

Estas drogas han demostrado utilidad en disminuir el dolor asociado a metástasis óseas y en un estudio randomizado, el ácido zoledrónico redujo significativamente la incidencia de

¹<http://www.nccn.org/patients/guidelines/prostate/index.html#96>

complicaciones óseas, lo que lo hace parte importante del tratamiento, incluso en pacientes con enfermedad resistente a la castración (73). **Nivel de Evidencia 1.**

3) Evaluación y Tratamiento del Dolor

Interconsultar a Unidad de Cuidados paliativos para la evaluación y control del dolor como para el control de los efectos secundarios de la terapia analgésica².

Recomendaciones de Tratamiento Enfermedad Metastásica	Nivel de recomendación
Cualquier modalidad de tratamiento, debe ser establecida en conjunto con el paciente, de acuerdo a sus preferencias, expectativas, potenciales beneficios y efectos secundarios de las terapias disponibles.	BP
En pacientes con enfermedad metastásica sintomática el estándar de tratamiento es la hormonoterapia.	A
En pacientes con hormonoterapia se recomienda administrar profilácticamente suplemento de calcio (1200-1500mg/día) y vitamina D (400UI/día), educación respecto a mantener peso corporal óptimo, práctica de ejercicio periódico (3-4 veces/semana), suspensión de tabaco y alcohol.	A
La quimioterapia con docetaxel se recomienda a pacientes con cáncer de próstata metastásico asociada a análogos LHRH, especialmente a los con gran volumen tumoral (más de 4 focos de metástasis óseas o presencia de metástasis en pulmón o hígado) y sobre todo con enfermedad metastásica de inicio.	B
En pacientes con enfermedad metastásica que progresan luego de un período de tratamiento con castración quirúrgica o análogos LHRH., se recomienda la administración transitoria de antiandrógenos.	A
En pacientes con metástasis óseas establecidas, es recomendable la administración de bifosfonatos.	A
Se recomienda evaluación y tratamiento dental previo a la administración de bifosfonatos.	C

Recomendaciones en Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC)	Nivel de Recomendación
En pacientes resistentes a la castración médica o quirúrgica se recomienda hormonoterapia de segunda línea. Las opciones que sugieren son el bloqueo hormonal completo con la inclusión o retiro de antiandrógenos (flutamida, bicalutamida), ketoconazol, DES o corticoides.	A

² <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c2723d1e04001011f011398.pdf>

En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, se recomienda la administración de quimioterapia en base a docetaxel.	B
En pacientes con enfermedad resistente a la castración es recomendable la administración de ácido zoledrónico para la reducción de la incidencia de las complicaciones óseas, previa evaluación dental.	A
En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásicos, se recomienda la administración de quimioterapia en base a docetaxel, enzalutamida, abiraterona o radium.	A

Seguimiento

A. Seguimiento en Pacientes con Terapia con Intención Curativa

En pacientes con prostatectomía radical o radioterapia, el APE es la herramienta fundamental para el seguimiento. Éste se debe realizar cada 3-6 meses por los primeros 5 años y luego anual por más de 15 años (314). **Nivel de Evidencia 1.** No se justifica el uso de otros exámenes a menos que el APE ascienda o aparezcan síntomas de recurrencia. A las 6 semanas post cirugía, el APE debiese ser indetectable.

La progresión bioquímica post prostatectomía radical se define como un valor de APE mayor de 0,2 ng/ml en dos mediciones consecutivas.

APE para diagnóstico de recidiva post-radioterapia: Los estudios disponibles utilizan definiciones variables del valor de APE para predecir recaída clínica. Algunos utilizan la definición de **ASTRO** de falla bioquímica, otros, el valor nadir post-radioterapia, alzas consecutivas o puntos de corte diversos. Todas poseen valor predictivo (315, 316 317, 318, 319, 320). **Nivel de Evidencia 3.** En general, se considera una progresión bioquímica post radioterapia un aumento mayor de 2 ng/ml en relación al nadir de APE. Hay que considerar que durante un periodo de tiempo de hasta un año post radioterapia definitiva el APE puede tener fluctuaciones importantes y el nadir puede tomar hasta tres años en lograrse.

B. Seguimiento en Pacientes con Terapia de Deprivación Androgénica (Hormonoterapia)

En pacientes asintomático el TR y la ecografía transrectal son innecesarias para evaluar recurrencia local cuando el APE es menor a 4 ng/ml. Asimismo en ausencia de dolor óseo la cintigrafía es inútil con APE menor a 20 ó 40 ng/ml (321). **Nivel de Evidencia 4.**

El APE deja de ser confiable en pacientes con hormonoterapia incluso hasta 12 meses después de terminada esta. Para pacientes con terapia de deprivación androgénica, el APE sigue siendo el principal método de seguimiento. La medición de éste puede realizarse cada 3-6 meses.

Debido a que un 15-20% de los pacientes tratados con agonistas LHRH pueden no alcanzar niveles de castración farmacológica (testosterona total < 50 ng/dl), se recomienda la medición cada 3 a 6 meses de testosterona total.

Recomendaciones para el Seguimiento	Grado de Recomendación
Se recomienda realizar seguimiento con APE cada 3 meses los primeros 2 años posteriores a cirugía, luego cada 6 meses desde el tercer año postoperatorio y anualmente después del quinto año posterior a un tratamiento del cáncer de próstata localizado.	A
Se sugiere en pacientes con recurrencia local asintomáticos, no utilizar tacto rectal TR y ecografía transrectal cuando el APE es menor a 4 ng/ml. Asimismo en ausencia de dolor óseo, la cintigrafía es inútil con APE menor a 20 ó 40 ng/ml.	C

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile.

4.2. Facilitadores y barreras.

4.3. Diseminación e Implementación de la Guía.

Versión resumida de la guía: No disponible.

Versión para pacientes: No disponible.

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en la página web del Ministerio de Salud (www.minsal.cl)

4.4. Evaluación del cumplimiento de la guía.

4.4.1. Indicadores de procesos recomendados:

Nº Equipos urooncológicos disponibles para cirugía oncológica.

Nº de complicaciones X equipo quirúrgico/Nº total de prostatectomías radicales X 100.

4.4.2. Indicadores de resultado recomendados:

- Tasa ajustada de mortalidad por CaP (última disponible) en comparación con año 1999 y 2006.
- Tasa cruda de mortalidad por CaP (última disponible) según grupos quinquenales de edad, en comparación con 1999 y 2006.

FOD: DEIS MINSAL

- Sobrevida global a 5 y 10 años.
- Sobrevida libre de enfermedad a 5 y 10 años.
- Sobrevida relativa (sobrevida observada / sobrevida esperada en población general) a 5 y 10 años.

FOD: Registros Hospitalarios de Cáncer.

- Recomendaciones mínimas de registro de datos para el monitoreo de los pacientes con cáncer de próstata.

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

5.1. Grupo de trabajo

Grupos de trabajo que colaboraron en la formulación de la guía:

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración y actualización de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata 2014-2015	
Dr. Javier Domínguez	Urólogo, Jefe Departamento de Urología Hospital Clínico Universidad Católica de Chile
Dr. Juan Carlos Román.	Urólogo, Jefe Servicio de Urología Instituto Nacional del Cáncer
Dr. Diego Reyes	Urólogo, Jefe Servicio de Urología Instituto Nacional del Cáncer
Dr. Norman Zambrano	Urólogo Cl Las Condes Soc. Chilena Urología
Dr. Fernando Marchant	Urólogo H. Clínico U. de Chile, Dr. J.J. Aguirre Soc. Chilena Urología
Dr. Daniel Ruiz -Tagle	Urólogo Hospital San Juan de Dios
Dr. Felipe Rey	Radioterapeuta oncólogo Cl Alemana Temuco
Dr. Alejandro Berlin	Radioterapeuta oncólogo Cl Alemana Santiago
Dra. Ana María Ciudad	Radioterapeuta oncólogo Instituto Nacional del Cáncer
Dr. Andrés Córdova	Radioterapeuta oncólogo Cl Alemana Santiago Soc. Ch. Radioterapia
Dr. Fernando Gabler N.	Patólogo, H. San Borja Arriarán
QF. Alejandra Barahona	Farmacia oncológica, Cáncer del Adulto H. Salvador.
Dr. Pablo Soffia	Radiólogo Presidente Soc. Chi. Radiología
Dr. César del Castillo	Oncólogo Médico H. San Borja Arriarán
Dra. Berta Cerda	Oncólogo Médico Instituto Nacional del Cáncer
Enf. Lea Derio P.	Enfermera Especialista en Oncología Coordinadora del grupo de trabajo. Depto. Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores, División de Prevención y Control de Enfermedades

Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata 2002–2008	
Dr. Javier Domínguez	Urólogo, Jefe Servicio de Urología, Hospital Dr. Sotero del Río, Encargado Sub Comisión Tumores Urológicos, Unidad de Cáncer MINSAL
Dr. Gustavo Salgado B.	Urólogo, Jefe Servicio de Urología Hospital San Juan de Dios
Dr. Carlos Misad y colaboradores	Anatómo Patólogo Hospital San Juan de Dios Representante Sociedad Chilena de Anatomía Patológica
Dr. Alfredo Velasco	Urólogo Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile Representante Sociedad Chilena de Urología
Dr. Ramón Baeza B	Radioterapeuta Director Médico IRAM Presidente Sociedad Chilena de Cancerología Representante Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica
Dr. Hernán Cabello P.	Urólogo Sub Jefe del Servicio Urología Hospital Clínico San Borja Arriarán
Dr. Norman Zambrano A.	Urólogo Hospital Militar de Santiago y Clínica Las Condes
Dr. Oscar Alvarado J.	Urólogo Jefe del Servicio Urología Hospital Barros Luco-Trudeau
Dr. Osvaldo Arén	Oncólogo Médico Instituto Nacional del Cáncer
Enf. Lea Derio P.	Coordinadora del grupo de trabajo. Encargada Cáncer del Adulto Unidad de Cáncer, División de Prevención y Control de Enfermedades
Dr. Carlos Misad	Anatómo Patólogo, Hospital San Juan de Dios
Dra. María Capetillo	Anatómo Patólogo, Hospital del Salvador
Dra. Ximena Rodríguez	Anatómo Patólogo, Hospital San José
Dra. Gladys García	Anatómo Patólogo, Hospital Félix Búlnes

Grupo de trabajo del estudio
“Análisis de información científica para el desarrollo de protocolos AUGÉ:
Cáncer de Próstata (2004)”,
comisionado por el Ministerio de Salud a la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Responsables:	
Dra. Blanca Peñaloza	
Coordinador Clínico:	
Dr. Pedro Martínez	
Participantes (en orden alfabético):	
Dra. Gianella Caiozzi	Ayudante alumna
Dr. Arturo Dell’Oro	Urología
Dra. Catterina Ferreccio	Salud Pública
Sra. Marcela González	Secretaria
Dra. Luz María Letelier	Medicina Interna
Sra. Virginia Leyton	Bibliotecaria
Sr. Jorge Manríquez	Ayudante alumno
Dr. Pedro P. Marín	Medicina Interna Geriatría
Dr. Carlos Martínez	Urología
Sra. Cecilia Pacheco	Bibliotecaria
Srta. Carola Peña	Secretaria
Dr. Gabriel Rada	Residente Medicina Interna
Srta. Esmeralda Ramos	Bibliotecaria
Dr. Cristián Trucco	Urología
Dr. Alfredo Velasco	Urología

Asesoría metodológica

Dr. Miguel Araujo A.	Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud/Unidad GES, Ministerio de Salud
----------------------	--

Ministerio de Salud

Sra. Patricia Fuentes	División Integración de Redes Departamento de Redes de Alta Complejidad Unidad de Redes Oncología Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá	Secretaría Técnica GES División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga S.

*Secretaría Técnica GES
División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud*

5.2. Declaración y conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

5.3. Revisión Sistemática de la literatura

La actualización 2014-2015, se realizó con base a la necesidad de responder las preguntas abajo planteadas.

Preguntas
¿Se justifica el screening/tamizaje en población de riesgo?
¿Cuándo sospechar cáncer de próstata?
¿Cómo confirmar cáncer de próstata?
¿Cómo se estadifica el cáncer de próstata?
¿Cómo se trata el cáncer de próstata?
¿Cómo debe realizarse el seguimiento de cáncer de próstata?

La búsqueda, análisis y síntesis de la evidencia fue realizada por el grupo expertos

Versiones preliminares de esta guía fueron publicadas a través del sitio Web del Ministerio de Salud y difundidas entre especialistas para recoger observaciones y sugerencias, las que fueron tomadas en consideración para la elaboración del documento final.

5.4. Formulación de recomendaciones

5.4.1. Niveles de evidencia

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia para todas las guías clínicas. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

En caso de utilizar evidencia descrita en una guía clínica basada en la evidencia, se mantuvo el nivel de evidencia indicado en la guía, previa homologación a la tabla de evidencia nacional definida por la Secretaría Técnica AUGÉ MINSAL.

Tabla 1. Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

5.4.2. Grados de recomendación

La formulación de las recomendaciones se realizó en base a la evidencia disponible, mediante consenso del grupo de expertos en una única reunión presencial. Cada recomendación fue discutida tanto en la forma como en el fondo, hasta tener acuerdo entre los asistentes a la reunión. El grado de recomendación asignado se basó en la tabla propuesta por el Departamento Secretaría Técnica AUGE. Junto a la revisión de la evidencia disponible, se analizaron los riesgos y beneficios asociados a cada acción clínica evaluada, según la experiencia del grupo de expertos.

Para adoptar una recomendación de una guía clínica extranjera basada en evidencia, se adaptó la recomendación al lenguaje local y al sistema de gradación de la evidencia y formulación de recomendaciones definidas por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, referenciándose la guía de práctica clínica consultada.

En el caso de adoptar una recomendación de una guía clínica de consenso basada en la opinión de expertos, se consultó con los expertos nacionales para tener la certeza de que en Chile se realiza la misma práctica. De acuerdo al sistema de gradación definido por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, estas recomendaciones fueron clasificadas con grado C, citándose la guía clínica de donde emanó la recomendación.

Tabla 2. Grados de recomendación

Grado	Descripción(1)
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones: revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones: estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.
BP	Recomendación basada en la experiencia y práctica del grupo expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGÉ, 2012

Las recomendaciones claves corresponden a las recomendaciones más relevantes según la opinión de los expertos. Los criterios para evaluar la relevancia de cada recomendación son los siguientes:

- Potencial para disminuir la variabilidad en la práctica clínica, entendiendo que existe variabilidad en la práctica clínica cuando se realizan con frecuencia prácticas no efectivas a pesar de que existen alternativas con efectividad comprobada.
- Potencial para mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de la población incluida.
- Factibilidad de aplicar la práctica clínica en el contexto nacional.

5.5. Validación de la guía

El objetivo de la validación de la guía fue potenciar su aplicabilidad y utilización en la práctica clínica, a través de la consulta a profesionales con reconocida experiencia en la práctica clínica y gestión de servicios de salud.

Los profesionales fueron consultados sobre la relevancia de las recomendaciones propuestas en la guía. Además, en el caso de detectar la existencia de bibliografía pertinente que no haya sido considerada en esta guía, se les solicitó enviar estos documentos para evaluar su incorporación.

Las observaciones de los revisores fueron incorporadas previa evaluación de su pertinencia por el equipo coordinador. Los cambios en las recomendaciones fueron realizados solamente cuando estaban sustentados en evidencia científica de buena calidad.

5.6. Vigencia y actualización de la Guía

Fecha de publicación: Diciembre 2014.

Plazo estimado de vigencia: 5 años. Esta guía será sometida a revisión cada vez que exista evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas

CaP	Cáncer de Próstata
Nadir	"punto bajo" de una medición determinada
APE	Antígeno Prostático Específico
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
DES	Dietilelbestrol
E	Especificidad
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de Confianza
LHRH	Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante
OR	Odds ratio
RAR	Reducción Absoluta de Riesgo
RR	Riesgo relativo
S	Sensibilidad
TR	Tacto Rectal
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
CPRC	Cáncer de Próstata Resistente a la Castración
BR	Braquiterapia

ANEXO 2. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación, tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia y grados de recomendación para todas las guías clínicas de aquí en adelante. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

Tabla 3: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGÉ, 2012

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción (1)
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad. En intervenciones: revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones: estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.
BP	Recomendación basada en la experiencia y práctica del grupo expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGÉ, 2012

ANEXO 3. Recomendaciones para Biopsias de Tumores de Próstata

Dr. Fernando Gabler N.

Dr. Iván Gallegos

Dr. Rubén Miranda

Dr. Luis Zapata

I. Biopsia prostática por punción

A. Macroscopía:

Describir el número y longitud de los fragmentos enviados por cada sextante

B. Inclusión:

Incluir en cada casete cada sextante enviado

Tres niveles para Hematoxilina-Eosina. Opcional dejar uno intermedio en blanco, para estudio inmunohistoquímico, si se dispone del recurso.

C. Informe:

- Identificar los cilindros individualmente según recomendaciones de muestra.
- Describir el primer Grado de Gleason según el más dominante y el segundo grado según el más alto.
- Si se encuentran dos o más tipos de tumores diferentes con grados muy dispares se sugiere graduar por separado cada sextante. (Según consenso año 2005). Si el patrón secundario es muy escaso y de menor grado se debe ignorar. Ejemplo: más de 95% patrón 4 y menos de 5% patrón 3, se debe graduar 4+4=8.
- No utilizar patrones de Gleason 1 y 2 en biopsias por punción, debido a su mala reproducibilidad y poca correlación con el Gleason de la prostatectomía radical.
- En el diagnóstico realizar el Score de Gleason colocando los patrones entre paréntesis.
- Adicionalmente se debe colocar el porcentaje de compromiso tumoral de cada uno de los cilindros enviados.
- Si el resultado de la biopsia no es concluyente se sugieren los términos "Foco sospechoso de carcinoma" o "Microfoco acinar atípico". Es indicación de estudio Inmunohistoquímica con α -Methylacyl.
- Coa Racemasa (AMACR/ P504S) en conjunto con algún marcador de células basales (marcadores p63 ó queratinas de alto peso molecular, especialmente 5 y 6). Si a pesar del uso de IHQ, el resultado sigue sin ser concluyente, se sugiere mantener el diagnóstico y sugerir repetir la biopsia.

Patrones de inmunotinción AMACR/P504	
Adenocarcinoma	Intensa inmunotinción circunferencial, continua y citoplasmática, con refuerzo subluminal en células epiteliales. Inmunotinción detectable a bajos aumentos (< X100).
Glándulas Benignas	Inmunotinción negativa o focal débil, no circunferencial en células epiteliales o células estromales, no detectable a bajos aumentos
PIN de alto grado	Inmunotinción si positiva es moderada y citoplasmática sin refuerzo subluminal y detectable a bajos aumentos

(A) Cilindro prostático con un foco de adenocarcinoma y áreas de PIN de alto grado con la tinción de hematoxilina-eosina (X40H&E).
(B) Inmunotinción negativa para CK basal en el foco de Ca y positividad discontinua en las áreas de HGPI. IHX40.
(C) Intensa inmunodepresión para P504S/AMACR en el foco de Ca y positividad de menor intensidad en las áreas de HGPI. (X40IH).
(D) A mayor aumento glándulas neoplásicas con característica inmunotinción granular para AMACR con refuerzo subluminal observando algunas células atípicas invadiendo el estroma (X250IH).

II. Biopsia prostática por resección transuretral (RTU)

A. Macroscopía:

- Pesar en seco la muestra enviada
- Medir la muestra en su conjunto

Descripción:

- Color
- Consistencia
- Preferir fragmentos más pequeños duros y amarillos (orientan a neoplasia)

B. Inclusión:

- Colocar todo hasta 12 g (6 cassettes) y 1 cassette por cada 10 g adicionales
- Casos con 1 ó 2 cassettes hacer 2 niveles
- Casos con más de 3 cassettes hacer 1 nivel.

C. Informe (en caso de Ca):

- Número de fragmentos involucrados y porcentaje de fragmentos comprometidos (número de focos neoplásicos no es aceptado para etapificación)
- Tipo de neoplasia:
- Adenocarcinoma acinar, ductal, mucinoso, células en anillo de sello u otro
- Grados de Gleason, Grado histológico según Clasificación de Gleason actualizada con criterios del consenso 2005. Patrón primario el más frecuente en la biopsia. Patrón secundario el de mayor grado encontrado independiente de su frecuencia.

- Evaluar cantidad de tumor en porcentajes. Mayor o menor del 5%.
- Otras patologías: hiperplasia, prostatitis etc.
- Incluir toda la reserva si hay menos de 5% de los fragmentos comprometidos (RTU)

III. Resección suprapúbica transvesical

A. Descripción:

- Pesar muestra
- Medir el o los lóbulos
- Cortar en secciones de 3 ó 4 mm
- Si se identifica uretra cortar en forma perpendicular a ella
- Describir: color, consistencia, áreas de necrosis y hemorragia. Nódulos, quistes, cálculos.
- Examinar cada sección en busca de carcinoma (focos amarillos, duros o áreas más blandas que el resto del parénquima)

B. Inclusión:

- 1 ó más cassettes por cada 5 g de tejido, 8 como mínimo

C. Informe (en caso de Ca):

- Tipo histológico según clasificación de la OMS.
- Grado histológico según Clasificación de Gleason actualizada con criterios del consenso 2005. Patrón primario el más frecuente en la biopsia. Patrón secundario el de mayor grado encontrado independiente de su frecuencia.
- Evaluar cantidad de tumor en porcentajes. Mayor o menor del 5%.
- Indicar uni o bilateralidad.
- Compromiso vascular y neural
- Bordes quirúrgicos: negativos, indeterminados o positivos (tumor de frente amplio en contacto directo con la tinta)
- Otras patologías: hiperplasia, prostatitis etc.

IV. Prostatectomía radical

A. Descripción:

- Pesar y medir en tres dimensiones
- Localizar uretra y base para orientar la pieza identificando lóbulo derecho e izquierdo
- Pintar con tinta la superficie, se sugiere de color diferente cada lóbulo, incluyendo tejidos blandos peri glandular.
- Cortar vesículas seminales, incluyendo preferentemente la unión a la próstata
- Cortar margen vesical en una sección de 5 mm cercano a vesículas seminales.
- Cortar en cortes paralelos e incluir completamente
- Cortar ápex en una sección de 5 mm, realizar cortes paralelos e incluir completamente
- Cortar próstata remanente en secciones de 3 mm, en cortes paralelos al ápex o perpendiculares a la pared posterior.
- Examinar cada corte en busca de lesiones. La descripción incluye color, consistencia y nodularidad.
- Dividir cada corte en 2 lóbulos ó 4 cuadrantes según tamaño de la muestra.
- Incluir todo o corte por medio (en cuadrantes anteriores y todos los posteriores. Evaluar según tamaño de próstata.
- Describir las cadenas ganglionares y disecar los ganglios enviadas.

B. Informe:

Tipo de cirugía: Prostatectomía radical - Vesiculectomía bilateral y linfadenectomía pélvica.
Tipo histológico
Localización: zona glandular (periférica - transición)
Compromiso de lóbulos (derecho-izquierdo-bilateral)
Tamaño tumoral (eje mayor o dos ejes mayores). Relación o porcentaje del tumor a total de tejido prostático.
Grados de Gleason + Score.
Compromiso de capsula y extensión a los tejidos peri prostáticos. Definido como compromiso del tejido adiposo, ganglios nerviosos extra prostáticos o compromiso tumoral con intensa desmoplasia que se extiende evidentemente más allá del contorno prostático.
Bordes quirúrgicos. Definir positivo como glándulas neoplásicas tenidas con tinta. Estimar cuantía (focal, extenso o medida en milímetros) y localización, para dar una orientación hacia tratamiento complementario. Opcional colocar el score de Gleason a nivel del margen quirúrgico positivo.
Estado del ápex y de la base. Borde quirúrgico, si es positivo definir cuantía (focal, extenso o medida en milímetros).
Invasión neural.
Compromiso vascular (linfático o sanguíneo)

Estados de vesículas seminales
Lesiones pre malignas: PIN alto grado.
Volumen tumoral como dato opcional.
Otras patologías
Estado de cadenas ganglionares: número de ganglios linfáticos comprometidos
*Casos de Cáncer Evanesciente: Primero revisar la biopsia prostática. Una vez confirmado el carcinoma, se sugiere incluir todo el tejido prostático. Si no aparece el foco de carcinoma se debería re-incluir las muestras por su lado contrario.

V. Definiciones TNM

El AJCC diseño un sistema de clasificación TNM para definir el cáncer de próstata.

Tumor primario (T) Clínica	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente indetectable, no se puede palpar ni observar mediante imagenología.
T1a	Hallazgo histológico accidental del tumor en ≤5% del tejido resecado.
T1b	Hallazgo histológico accidental del tumor en >5% del tejido resecado.
T1c	Tumor identificado mediante biopsia con aguja (por ejemplo, debido un APE elevado).
T2	Tumor confinado a la próstata.**
T2a	El tumor compromete ≤ de la mitad de un lóbulo.
T2b	El tumor compromete > de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
T2c	El tumor compromete ambos lóbulos.
T3	El tumor se extiende a través de la capsula de la próstata.**
T3a	Diseminación extracapsular (unilateral o bilateral).
T3b	El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
T4	El tumor esta fijo o invade las estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, como los esfínteres externos, el recto, la vejiga, los músculos elevadores o la pared pélvica.

*El tumor que se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero que no se palpa o detecta mediante imagenología, se clasifica como T1c.

**La invasión hacia el ápice prostático o hacia la capsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2.

Tumor primario (pT) Patológico*	
pT2	Confinado en el órgano.
pT2a	Unilateral, ≤ de la mitad de un lado.
pT2b	Unilateral, compromete > de la mitad de un lado, pero no ambos lados.
pT2c	Enfermedad bilateral.
pT3	Diseminación extra prostática.
pT3a	Diseminación extra prostática o invasión microscópica del cuello de la vejiga.**
pT3b	Invasión de la vesícula seminal.
pT4	Invasión del recto, los músculos elevadores o la pared pélvica.

*No hay clasificación patológica T1.

**Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica).

Ganglios linfáticos regionales (N) Clínica	
NX	No se evaluaron los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).
N1	Hay metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).

Ganglios linfáticos regionales (pN) Patológica	
pNX	No se tomaron muestras de los nódulos regionales.
pN0	No hay ganglios regionales positivos.
pN1	Hay metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es)
Metástasis a distancia (M)*	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.
M1a	Ganglio(s) linfático(s) no regional(es).
M1b	Hueso(s).
M1c	Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin ésta.

*Cuando hay presencia de metástasis en más de un sitio, se usa la categoría más avanzada. La más avanzada es la pM1c.

VI. Anexo

A. Patrones de Gleason

Para Punciones:

- Si hay dos patrones:
 - Consignar primero el más frecuente y luego el de mayor grado sin importar cuantía.
 - Si hay uno dominante y otro de menor grado, menor al 5% se ignora para efectos del score.
Ej: 98% patrón 3 y 2% patrón 2, el score es 3+3=6.
- Si hay tres patrones:
 - Ignorar el menos frecuente si es de menor grado.
 - Si el menos frecuente es de mayor grado SIEMPRE se incorpora al score de Gleason, independiente de su cuantía.
Ej: 60% patrón 3, 30% patrón 4 y 10% patrón 5, el score es 3+5=8.

Para Prostatectomía Radical

- Dos Grados:
 - Identificar los grados más predominantes y sus porcentajes en prostatectomía radical
- Tres Grados:
 - Identificar cada uno y su % con respecto al volumen total tumoral
 - Si el menos frecuente es de menor grado. Omitir.
 - Si el menos frecuente es de mayor grado usar como patrón terciario. Ej: 3 (50%), 4 (40%) y 5 (10%), el score es 3+4 = 7, terciario 5.
 - Si domina patrón 3+3 ó 4+4 con focos <5% de mayor grado, también se informa como Patrón terciario. Ej: patrón 3 (98%) y 4 (2%) el score sería 3+3=6, terciario 4.

VII. Referencias

1. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason
2. Grading of Prostatic Carcinoma. Am. J. Surg. Pathol, 29 (9), 1228–1242, 2005.
3. Manual of Surgical Pathology. Lester. First edition.
4. Urologyc Surgical Pathology. Bostwick. Second edition. 2008.
5. An Update of the Gleason Grading System. Jonathan I. Epstein. J. Urol. Vol. 183, 433–440, February 2010.
6. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. 201

ANEXO 4. Tablas de Partin

Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 - 4	Organ-Confined Disease	90 (84-95)	80(72-86)	89 (86-92)	81 (75-86)	72 (65-79)	77(69-83)	-
	Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement	9(4-15)	19(13-26)	10(7-14)	18(13-23)	25(19-32)	21(14-28)	
	Lymph Node Involvement	0 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-1) 0(0-1)	1(0-2)	2(1-5)	2(1-5)	
		0(0-1)	0(0-1)		0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	
5	Organ-Confined Disease	82(73-90)	66(57-73)	81(76-84)	68(63-72)	57(50-62)	62(55-69)	40(26-53)
	Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement	17(9-26)	32(24-40)	18(15-22)	30(26-35)	40(34-46)	34(27-40)	51(38-65)
	Lymph Node Involvement	1(0-3)	2(0-4)	1(1-2)	2(1-3)	3(2-4)	3(2-6)	7(3-14)
		0(0-2)	1(0-2)	0(0-0)	1(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	2(0-4)
6	Organ-Confined Disease	78(68-88)	61(52-69)	78(74-81)	64(59-68)	52(46-57)	57(51-64)	35(22-48)
	Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement	19(11-29)	35(27-43)	21(18-25)	34(30-38)	43(38-48)	37(31-43)	53(41-65)
	Lymph Node Involvement	1(0-3)	2(0-4)	1(1-2)	2(1-3)	3(2-4)	4(2-5)	7(4-13)
		1(0-7)	2(1-5)	0(0-1)	1(0-1)	2(1-3)	2(1-4)	5(2-9)
7	Organ-Confined Disease	-	43(34-53)	63(58-68)	2(1-4)	34(29-39)	38(32-45)	19(11-29)
	Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement	-	44(35-54)	31(26-36)	6(4-9)	51(46-57)	45(38-52)	52(40-63)
	Lymph Node Involvement	-	6(1-13) 6(2-13)	4(2-7)	45(40-50)	10(6-14)	12(7-17)	19(10-31)
		-		1(1-3)	47(41-52)	5(2-8)	5(2-9)	9(4-17)
8-10	Organ-Confined Disease	-	31(20-43)	52(41-62)	36(27-45)	24(17-32)	27(18-36)	-
	Established Capsular Penetration Seminal Vesicle Involvement	-	34(27-44)	34(27-44)	47(38-56)	48(40-57)	42(33-52)	-
	Lymph Node Involvement	-	9(5-16) 4(2-7)	9(5-16)	12(7-19)	17(11-25)	21(12-31)	-
		-		4(2-7)	5(2-9)	10(5-17)	10(4-18)	-

APE 4.1–10.0 ng/ml

Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 – 4	Organ–Confined Disease	84(75–82)	70(60–79)	83(78–88)	71(64–78)	81(52–69)	66(57–74)	43(27–58)
	Established Capsular	14(7–3)	27(18–37)	15(11–20)	26(19–33)	35(26–43)	29(21–37)	44(30–59)
	Penetration Seminal Vesicle	1(0–4)	2(0–6)	1(0–3)	2(1–5)	4(1–9)	5(1–10)	10(3–23)
	Involvement Lymph Node Involvement	0(0–2)	1(0–3)	0(0–1)	0(0–1)	1(0–2)	1(0–2)	1(0–5)
5	Organ–Confined Disease	72(60–85)	53(44–63)	71(67–75)	55(51–60)	43(38–49)	49(42–55)	27(17–39)
	Established Capsular	25(14–36)	42(32–51)	27(23–30)	41(36–46)	50(45–55)	43(37–50)	57(46–68)
	Penetration Seminal Vesicle	2(0–5)	3(1–7)	2(1–3)	3(2–5)	5(3–8)	6(4–10)	12(6–20)
	Involvement Lymph Node Involvement	1(0–5)	2(1–5)	0(0–1)	1(0–1)	2(1–3)	2(1–3)	3(1–7)
6	Organ–Confined Disease	67(55–82)	47(38–57)	67(64–70)	51(47–54)	38(34–43)	43(38–49)	23(14–34)
	Established Capsular	27(15–39)	44(35–53)	30(27–33)	44(41–48)	52(48–56)	46(40–51)	57(47–67)
	Penetration Seminal Vesicle	2(0–6)	3(1–6)	2(2–3)	3(2–4)	5(4–7)	6(4–9)	11(6–18)
	Involvement Lymph Node Involvement	3(0–15)	5(2–11)	1(1–2)	2(1–3)	4(3–6)	4(3–6)	9(5–15)
7	Organ–Confined Disease	49(34–68)	29(21–38)	49(45–54)	33(29–38)	22(18–26)	25(20–30)	11(6–17)
	Established Capsular	36(20–51)	48(38–60)	40(35–44)	52(48–57)	54(49–59)	48(42–54)	48(37–58)
	Penetration Seminal Vesicle	6(0–19)	9(2–18)	8(5–11)	10(8–13)	15(11–19)	18(13–24)	26(17–36)
	Involvement Lymph Node Involvement	8(0–32)	12(5–23)	3(2–5)	4(3–6)	9(6–12)	9(6–13)	15(8–23)
8–10	Organ–Confined Disease	35(18–62)	18(11–28)	37(28–46)	23(16–31)	14(9–19)	15(10–22)	6(3–10)
	Established Capsular	34(17–58)	42(28–57)	40(33–49)	49(42–57)	46(39–53)	40(31–48)	34(24–46)
	Penetration Seminal Vesicle	10(0–34)	15(4–29)	15(10–22)	19(13–26)	24(17–31)	28(20–37)	35(23–48)
	Involvement Lymph Node Involvement	18(0–55)	23(10–43)	8(4–12)	9(5–13)	16(11–24)	17(10–26)	24(13–38)

APE 10.1–20.0 ng/ml

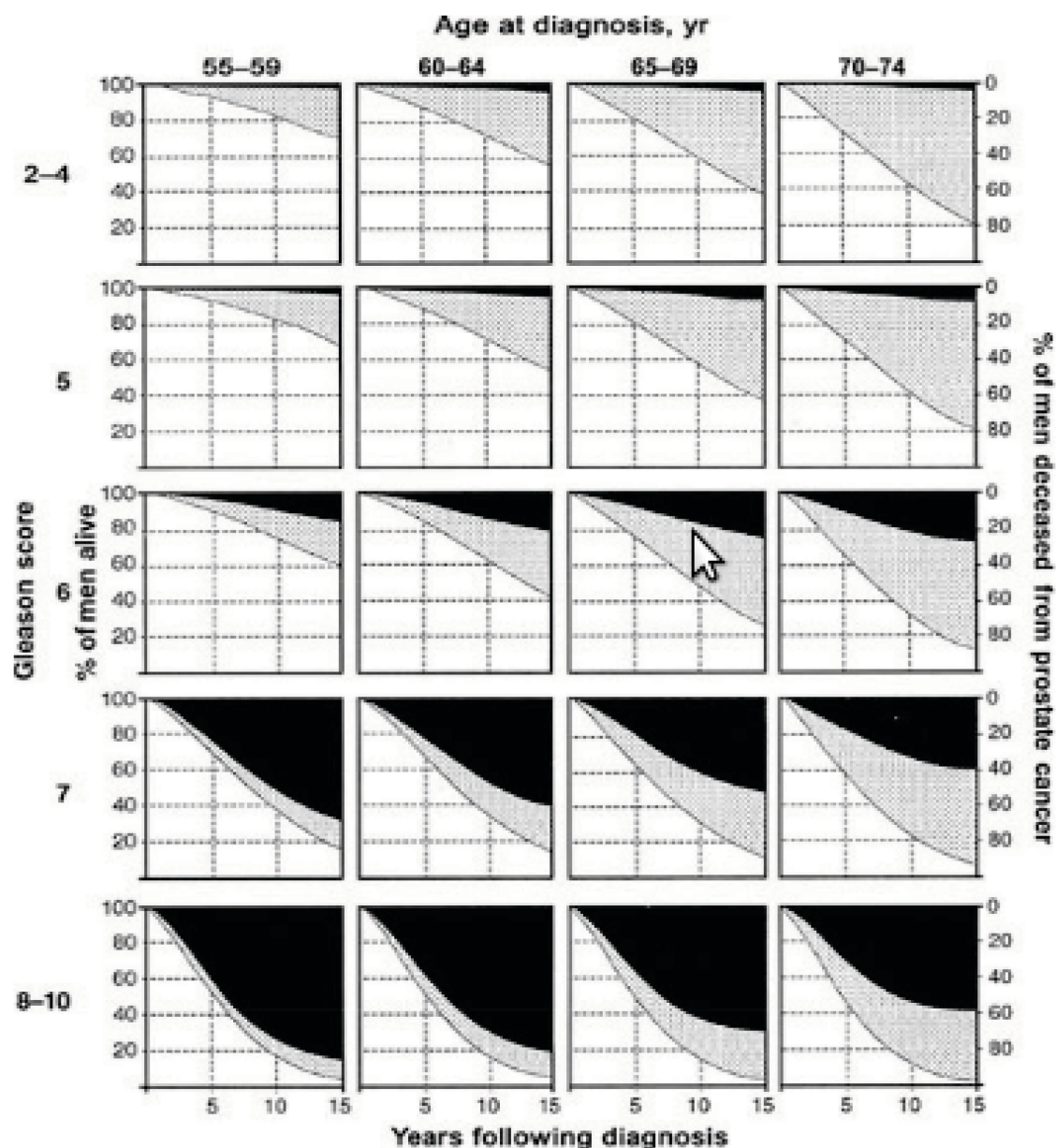
Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 – 4	Organ–Confined Disease	76(65–88)	58(46–69)	75(68–82)	60(52–70)	48(39–58)	53(42–64)	–
	Established Capsular	20(10–32)	36(26–46)	22(16–29)	35(26–43)	43(34–53)	37(27–47)	–
	Penetration Seminal Vesicle	2(0–7)	4(1–10)	2(1–5)	4(1–8)	7(2–14)	8(2–16)	–
	Involvement Lymph Node Involvement	0(0–7)	2(0–8)	0(0–2)	1(0–2)	1(0–5)	1(0–6)	–
5	Organ–Confined Disease	61(47–78)	40(31–50)	60(54–65)	43(38–49)	32(26–37)	36(29–43)	18(10–27)
	Established Capsular	33(18–47)	50(39–59)	35(30–40)	50(45–56)	57(51–63)	51(43–57)	59(47–69)
	Penetration Seminal Vesicle	3(0–9)	5(1–10)	3(2–5)	5(3–8)	8(5–11)	9(6–15)	15(8–25)
	Involvement Lymph Node Involvement	3(0–14)	5(2–11)	1(0–2)	2(1–3)	4(1–7)	4(1–7)	7(3–15)
6	Organ–Confined Disease	–	33(25–42)	55(51–59)	38(34–43)	26(23–31)	31(25–37)	14(8–22)
	Established Capsular	–	49(38–59)	38(34–42)	52(48–57)	57(51–62)	50(44–57)	54(44–64)
	Penetration Seminal Vesicle	–	4(1–8)	4(3–5)	5(3–7)	7(5–10)	9(6–13)	14(8–21)
	Involvement Lymph Node Involvement	–	13(6–24)	3(2–5)	4(3–6)	10(7–13)	10(6–14)	18(10–27)
7	Organ–Confined Disease	33(19–57)	17(11–24)	35(31–40)	22(18–26)	13(11–16)	15(11–19)	6(3–10)
	Established Capsular	38(18–61)	46(34–60)	45(40–50)	55(50–60)	51(45–57)	45(39–52)	40(30–50)
	Penetration Seminal Vesicle	8(0–28)	11(3–22)	12(8–16)	14(10–19)	14(10–19)	22(16–29)	28(18–39)
	Involvement Lymph Node Involvement	18(0–57)	24(10–41)	8(5–11)	9(6–13)	9(6–13)	18(12–25)	26(16–38)
8–10	Organ–Confined Disease	–	9(5–16)	23(16–32)	14(9–19)	7(5–11)	8(5–12)	3(1–5)
	Established Capsular	–	33(21–51)	40(33–49)	46(38–55)	38(30–47)	33(24–42)	26(17–37)
	Penetration Seminal Vesicle	–	15(4–32)	20(13–28)	22(15–31)	25(18–34)	30(21–40)	34(21–47)
	Involvement Lymph Node Involvement	–	40(19–60)	16(10–24)	17(11–25)	29(21–38)	29(19–40)	37(24–52)

APE >20.0 ng/ml

Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2 - 4	Organ-Confined Disease	-	38(26-52)	58(46-68)	41(31-52)	29(20-40)	-	-
	Established Capsular	-	47(33-61)	34(24-44)	48(36-56)	52(39-65)	-	-
	Penetration Seminal Vesicle	-	9(1-22)	7(2-15)	10(3-20)	14(4-29)	-	-
	Involvement	-	4(0-17)	1(0-4)	1(0-5)	3(0-11)	-	-
	Lymph Node Involvement	-						
5	Organ-Confined Disease	-	23(15-32)	40(32-49)	26(19-33)	17(12-22)	19(14-26)	8(4-14)
	Established Capsular	-	57(44-68)	48(40-56)	60(52-68)	61(53-69)	55(46-64)	54(40-67)
	Penetration Seminal Vesicle	-	10(2-21)	9(5-14)	11(6-17)	15(9-23)	19(11-28)	26(14-41)
	Involvement	-	10(3-21)	3(1-6)	3(1-7)	7(3-13)	7(3-13)	11(4-22)
	Lymph Node Involvement	-						
6	Organ-Confined Disease	-	17(11-25)	35(27-42)	22(16-27)	13(10-17)	15(11-20)	6(3-10)
	Established Capsular	-	51(37-64)	49(43-56)	60(53-66)	57(50-64)	51(43-59)	46(34-58)
	Penetration Seminal Vesicle	-	8(2-17)	8(6-12)	10(7-15)	13(9-19)	17(11-24)	21(13-33)
	Involvement	-	23(10-40)	7(4-11)	8(5-13)	16(11-23)	17(11-25)	26(16-38)
	Lymph Node Involvement	-						
7	Organ-Confined Disease	-	-	18(13-23)	10(7-14)	5(4-8)	6(4-9)	2(1-4)
	Established Capsular	-	-	46(39-54)	51(44-58)	43(35-50)	37(29-45)	29(19-40)
	Penetration Seminal Vesicle	-	-	22(15-28)	24(17-32)	27(20-34)	32(24-42)	36(25-49)
	Involvement	-	-	14(9-21)	14(9-22)	25(18-33)	25(16-34)	32(20-45)
	Lymph Node Involvement	-						
8-10	Organ-Confined Disease	-	3(2-7)	10(6-16)	5(3-9)	3(2-4)	3(2-5)	1(0-2)
	Established Capsular	-	24(13-42)	34(27-45)	37(28-48)	28(20-37)	23(16-31)	17(11-26)
	Penetration Seminal Vesicle	-	20(6-43)	31(21-42)	33(22-45)	33(24-45)	38(26-51)	40(25-55)
	Involvement	-	51(25-72)	24(15-36)	24(15-35)	36(25-48)	35(23-48)	42(27-58)
	Lymph Node Involvement	-						

ANEXO 5. Riesgo de Fallecer por Cáncer de Próstata vs otras Patologías

Riesgo de Fallecer por cáncer de próstata (negro) vs otras patologías (gris), dependiendo del grado de diferenciación y de la edad al diagnóstico



ANEXO 6. Criterios de Respuesta, RECIST

Se basa en la suma de los diámetros más largos (unidimensional), en lugar de la suma de los productos.

LESIONES TUMORALES:

- 1. Medibles:** pueden ser medidas al menos en una dimensión (el diámetro más largo).
- ≥ 20 mm en técnicas convencionales
 - ≥ 10 mm en TAC helicoidal.

2. No medibles:

El diámetro máximo es < 20mm en técnicas convencionales o < 10mm en TAC helicoidal.

Lesiones verdaderamente no medibles:

- Lesiones óseas
- Enfermedad de leptomeninges
- Ascitis
- Derrame pleural y pericárdico
- Enfermedad inflamatoria de la mama.
- Linfangitis cutánea y pulmonar
- Masas abdominales que no se confirman con técnicas de imagen.
- Lesiones quísticas

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD MEDIBLE:

1. LESIONES MEDIBLES:

Respuesta Completa (RC): desaparición completa de la enfermedad.

Respuesta Parcial (RP): disminución de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones medibles.

Enfermedad Estable (EE): cuando no se puede hablar de respuesta, pero tampoco cumple criterios de progresión.

Progresión (Prog.): aumento de al menos un 20% en la suma del diámetro mayor de la lesión medible más pequeña alcanzada en la respuesta o Aparición de nuevas lesiones.

2. LESIONES NO MEDIBLES:

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones y los marcadores tumorales se normalizan.

Respuesta Incompleta/ Enfermedad Estable: persistencia de una o más lesiones no medibles o persistencia de los marcadores tumorales elevados.

Progresión de la enfermedad: aparición de lesiones nuevas o progresión clara de lesiones no medibles.

Valoración Global			
Lesión diana	Lesión no diana	Nuevas lesiones	Respuesta global
RC	RC	NO	RC
RC	R. INCOMPLETA/EE	NO	RP
RP	NO PROGRESIÓN	NO	RP
EE	NO PROGRESIÓN	NO	EE
EP	NINGUNA	SI/NO	EP

3. FRECUENCIA DE LA REEVALUACIÓN DEL TUMOR

Debería ser especificado en cada tratamiento. Como norma general se realiza cada 6-8 semanas, y siempre al finalizar.

4. CONFIRMACIÓN / DURACIÓN DE LA RESPUESTA

CONFIRMACIÓN

La respuesta hay que confirmarla con un mínimo de 4 semanas.

DURACIÓN DE LA RESPUESTA:

Desde respuesta parcial / completa hasta aparición de la recurrencia o progresión de la enfermedad.

DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD ESTABLE:

Desde el inicio del tratamiento hasta que aparecen signos de progresión.

REFERENCIAS

- 1 Objetivos Sanitarios Década 2000-2011. Cáncer de Próstata.
- 2 DEIS, MINSAL, Mortalidad por causas, Serie histórica.
- 3 Corti D., Fonerón A., Troncoso L., Ebel L., Marchetti P., Muñoz N., Epidemiología del cáncer de próstata. Provincia de Valdivia, 1990-2000. Rev. Chil. Uro 2002 63(2), 211-14.
- 4 Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007. Unidad de Vigilancia de Enfermedades No transmisibles y Estudios, Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública, 2012
- 5 Baechler R., Henríquez R., Aqueveque X., Martínez ME., Soto A., Prevalencia del cáncer de próstata en la comuna de Talca, VII Región Chile Rev Med Chil. 2001 Nov; 129(11):1305-10.
- 6 Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol 2012;4:1-11
- 7 <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-causes-risk-factors>
- 8 Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol 2012 Apr;30(2):143-8.
- 9 Cáncer/Instituto Estadounidense de Investigación sobre el Cáncer: Alimentos, nutrición, actividad física, y la prevención del cáncer: una perspectiva mundial. Washington, D.C.: AICR, 2009.
- 10 Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. J Endocrinol Invest 2013 Feb;36(2):132-9.
- 11 Huidobro C, Cabezas J, Vargas R et al Evaluación del programa de detección precoz del cáncer de Próstata en Chile. Semana de la próstata 1996 Rev Chil Uro 1988 63(2) 172-4.
- 12 Trucco C, Valdivia G, Cammus L. Tamizaje en Cáncer de Próstata en 2400 chilenos: evaluación de 2 modalidades Rev Chil Uro 1999; 64:234-7.
- 13 Hameed O y cols. Diagnóstico diferencial IHQ Carcinoma de Próstata. SemDiagPathol2005;22:88-104
- 14 Veltri, R., Rodriguez R. Molecular biology, endocrinology and Physiology of the prostate and seminal vesicles. En: Campbell-Walsh Urología, 9a ed, Saunders, 2007 pp 2677-2725.
- 15 Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012; 366: 981-990
- 16 Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 125-132
- 17 De Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan JK, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok PC, Schroder FH; European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) Trial; International Prostate Cancer Screening Trials Evaluation Group. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer trial. Int J Cancer. 2002 Jan 10; 97(2):237-44.
- 18 GPC para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata: Instituto Nacional de Cancerología ESE- Sociedad Colombiana de Urología, 2013.
- 19 Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis, Number 90 AHRQ Publication No. 12-05160-EF-1 October 2011.

-
- 20 Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, et al.: Trends in prostate Cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. *Journal of the National Cancer Institute* 88(17): 1216-1221, 1996
 - 21 Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrete E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 2004 May 15; 59(3):311-8.
 - 22 Horninger W, Berger A, Pelzer A, Klocker H, Oberaigner W, Schonitzer D, Severi G, Robertson C, Boyle P, Bartsch G Screening for prostate cancer: updated experience from the Tyrol study *Can J Urol*. 2005 Feb;12 Suppl 1:7-13.
 - 23 Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, Lieber MM, Jacobsen SJ. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. *J Urol*. 1999 Feb; 161(2):529-33.
 - 24 Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012; 367: 595-605.
 - 25 Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam.Pract*. 1999;16:621-6.
 - 26 Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am.Board Fam.Pract*. 2003;16:95-101.
 - 27 Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.
 - 28 Sennfalt K, Sandblom G, Carlsson P, Varenhorst E. Costs and effects of prostate cancer screening in Sweden--a 15-year follow-up of a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(4):291-8.
 - 29 Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol.Assess*. 1997;1:i, 1-i,96.
 - 30 Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:394-406.
 - 31 Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cut-offs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152(6 Pt 1):2037-42.
 - 32 Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270(7): 860-4.
 - 33 Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267(16): 2215-20.
 - 34 Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152(4): 1163-7.
 - 35 Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive the value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 369-73.
 - 36 Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152(6 Pt 1): 2031-6.
 - 37 Djavan B, Zlotta AR, Byttemier G, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 160(2): 411-8.

-
- 38 Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 1995; 46(6): 779-84.
 - 39 Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277(18): 1452-5.
 - 40 Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, et al.: Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *Journal of Urology* 157(3): 902-906, 1997.
 - 41 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17; 349(3):215-24.
 - 42 Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010 Apr;362(13):1192-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>
 - 43 Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009 Jan;301(1):39-51.
 - 44 Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549-1556.
 - 45 Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012
 - 46 Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):581-8.
 - 47 Carroll P, Coley C, McLeod D, Schellhammer P, Sweat G, Wasson J, Zietman A, Thompson I Prostate-specific antigen best practice policy--part I: early detection and diagnosis of prostate cancer *Urology*. 2001 Feb; 57(2):217-24.
 - 48 van der Crujisen-Koeter IW, van der Kwast TH, Schroder FH Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Oct 1;95(19):1462-6
 - 49 Postma R, Roobol M, Schroder FH, van der Kwast TH Potentially advanced malignancies detected by screening for prostate carcinoma after an interval of 4 years. *Cancer*. 2004 Mar 1;100(5):968-75.
 - 50 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>
 - 51 Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):291-300. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749>
 - 52 O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. 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;27(22):3591-7.).
 - 53 Auprich M, Bjartell A, Chun FK, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011 Nov;60(5):1045-54).

-
- 54 ROBERTS, R.O.; BERGSTALH, E.J.; LIEBER, M.M. y cols.: "Digital rectal examination and prostate-specific antigen abnormalities at the time of prostate biopsy and biopsy outcomes, 1980 to 1997". *Urology*, 56: 817, 2000.
- 55 Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up+A. Horwich¹, C. Parker¹, T. de Reijke² & V. Kataja³, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*
- 56 Rietbergen JB, Kruger AE, Hoedemaeker RF, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH. Repeat screening for prostate cancer after 1-year follow-up in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 1): 2121-5.
- 57 Eichler K, Wilby J, Hempel S, Myers L, Kleijnen J. Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Diagnostic value of systematic prostate biopsy methods in the investigation for prostate cancer: a systematic review. 2005 (CRD Report 28): 215.
- 58 Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 1): 2115-20.
- 59 Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001; 166: 402-10.
- 60 BERGER, A.P.; GOZZI, C.; STEINER, H. y cols.: "Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores". *J. Urol.*, 171: 1478, 2004.
- 61 CARREY, J.M.; KORMAN, H.J.: "Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate. Do enemas decrease clinically significant complications?". *J. Urol.*, 166: 82, 2001
- 62 Desmond PM, Clark J, Thompson IM, et al.: Morbidity with contemporary prostate biopsy. *Journal of Urology* 150(5, Part 1): 1425-1426, 1993
- 63 Yang L1, Zhu Y1, Tang Z1, Chen Y1, Gao L1, Liu L1, Han P1, Li X2, Wei Q3. Antibiotics may not decrease prostate-specific antigen levels or prevent unnecessary prostate biopsy in patients with moderately increased prostate-specific antigen levels: A meta-analysis *Urol Oncol*. 2015 Mar 6.1078-1439(15)
- 64 DJAVAN, B.; REMZI, M.; SCHULMAN, C. y cols.: "Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review". *Eur. Urol.*, 42: 93, 2002.
- 65 DJAVAN, B.; REMZI, M.; MARBERGER, M.: "When to biopsy and when to stop biopsying". *Urol. Clin. North. Am.*, 30: 253, 2003.
- 66 COONER, W.H.; MOSLEY, B.R. ; RUTHERFORD, C.L. y cols.: "Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen". *J. Urol.*, 143: 1146, 1990.
- 67 SEYMOUR, H.; PERRY, M.J.; LEE-ELLIOT, C. y cols.: "Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. The advantages of periprostatic local anaesthesia". *BJU Int.*, 88: 540, 2001.
- 68 WALKER, A.E.; SCHELVAN, C.; ROCKALL, A.G. y cols.: "Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate?". *BJU Int.*, 90: 883, 2002.
- 69 HAQ, A.; PATEL, H.R.; HABIB, M.R. y cols.: "Diclofenac suppository analgesia for transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate: a double-blind, randomized controlled trial". *J. Urol.*, 171: 1498, 2004.
- 70 Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, et al. 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.
- 71 Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies *Urology* 1999 45 11-12.
- 72 Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, et al.: Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy: definition of minimall criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 78(2): 376-381, 1996.

-
- 73 Trucco, Cristián; Díaz, Manuel; San Francisco, Ignacio; Méndez, Gonzalo; Moreno, Sergio; Giménez, Facundo; Maureira, Silvia; Morales, María Angélica. Biopsia prostática por saturación bajo anestesia local / Saturation prostate biopsy under local anesthesia: Rev. chil. urol;71(1):64-67, 2006
- 74 Jiang X1, Zhu S, Feng G, Zhang Z, Li C, Li H, Wang C, Xu Y. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2013 Jun;63(6):1031-9
- 75 Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update [published erratum appears in JAMA 1997 Jul 9;278(2):118]. JAMA 1997; 277(18): 1445-51.
- 76 O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. J Urol. 1997;158:687-98.
- 77 Huncharek M, Muscat J: Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. Cancer Investigation 13(1): 31-35, 1995.
- 78 COONER,W.H.; MOSLEY, B.R. ; RUTHERFORD, C.L. y cols.: "Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen". J. Urol., 143: 1146, 1990.
- 79 Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, et al. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. Anticancer Res 1999 Jul-Aug;19(4A):2653-5.
- 80 Lorente JA, Morote J, Raventos C, et al. 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.
- 81 Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, et al. 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.).
- 82 ROBERTS, R.O.; BERGSTALH, E.J.; LIEBER, M.M. y cols.: "Digital rectal examination and prostate-specific antigen abnormalities at the time of prostate biopsy and biopsy outcomes, 1980 to 1997". Urology, 56: 817, 2000.
- 83 HERRANZ AMO, F.; DÍEZ CORDERO, J.M^a; VERDÚ TARTAJÓ, F. y cols.: "Evolución de las características clínicas, ecográficas y patológicas de los pacientes con indicación de ecografía transrectal y biopsia de próstata entre 1994 y 2003". Actas Urol. Esp., 29: 55, 2005.
- 84 Risko R, Merdan S, Womble PR, Barnett C, Ye Z, Linsell SM, Montie JE, Miller DC, Denton BT Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. Urology. 2014 Dec;84(6):1329-34
- 85 Joan Carles Vilanova Busquets, Josep Comet Batlle1, Joaquim Barceló Obregón, Miguel Villalón Ortega y Neus Ruscadella Morell. PAPEL ACTUAL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL ESTADIAJE LOCAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA. Arch. Esp. Urol., 59, 10 (1.001-1.010), 2006
- 86 de Rooij et al. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol, 2014 vol. 202 (2): 343 -351
- 87 Thompson JE et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Guided Diagnostic Biopsy Detects Significant Prostate Cancer and could Reduce Unnecessary Biopsies and Over Detection: A Prospective Study. The Journal of Urology, 2014 vol. 192 (1): 67-74.
- 88 Dickinson et al. Clinical applications of multiparametric MRI within the prostate cancer diagnostic pathway. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2013 vol. 31 (3): 281-284.

-
- 89 Dickinson et al. Clinical applications of multiparametric MRI within the prostate cancer diagnostic pathway. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2013 vol. 31 (3): 281–284.
- 90 Verma S, Baris T, Naira M, Arumugam R, Francois C, Masoom A, Peter L, Mukesh H. Overview of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Prostate Cancer Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*, 2012 vol. 198 (6): 1277–1288.
- 91 Hoeks C et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*, 2011 vol. 261 (1): 46–66.
- 92 Barentsz J, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer J. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 2012 vol. 22 (4): 746–757.
- 93 Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up+A. Horwich¹, C. Parker T. de Reijke & V. Ka, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group
- 94 Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Jan;39(1):13–26.
- 95 Umbeh MH1, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis *Eur Urol*. 2013 Jul;64(1):106–17
- 96 Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. 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.
- 97 “Manual de Recomendaciones de Anatomía Patológica para Tumores Malignos”, por Resolución Exenta N°100 de la División Jurídica del Ministerio de Salud, con fecha 23 de Septiembre, 2014. Santiago de Chile.
- 98 Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined historical grading and clinical staging. *Journal of Urology* 111(1): 58 – 64, 1974.
- 99 An Update of the Gleason Grading System. Jonathan I. Epstein. *J. Urol.* Vol. 183, 433–440, February 2010.
- 100 Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate specific antigen era: A large single institution experience with radical prostatectomy and external beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002 Aug;20(16):3376–3385.
- 101 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.
- 102 D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–974.
- 103 Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;57:263–267.
- 104 Eade TN, Horwitz EM, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125I) permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):338–345.
- 105 Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M et al: Natural history of pathologically organ-confined (pT2), Gleason score 6 or less, prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology* 2008; 72: 172.

-
- 106 Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):272-7
 - 107 Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160: 2428-2434.
 - 108 Easthan, JA, Scardino, PT. Radical prostatectomy for clinical stage T1 and t2 prostate cancer. In: Comprehensive textbook of Genitourinary Oncology, ed 2 Vogelzang, NJ, Scardino, PT, Shipley, WU, Coffey DS (Eds), Lipincollt, Williams, and Wikins, Philadelphia, 1999.
 - 109 Walsh, PC, Partin, AW, Epstein, J. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropública prostatectomy: Results at 10 years. *J Urol* 1994; 152:1831.
 - 110 Clark PE, Levin HS, Kupelian PA, Reddy C, Zippe CD, and Klein EA: Intermediate-Term Outcome with Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: The Cleveland Clinic Experience. *The Prostate Journal* 3(2): 118-125. 2001
 - 111 Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(18):1708-17.
 - 112 Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):368-81.
 - 113 Hu, JC, Gu, X, Lipsitz, SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009; 302:1557.
 - 114 Smith, JA Jr, Chan, RC, Chang, SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 178:2385.
 - 115 Blute, ML. Radical prostatectomy by open or laparoscopic/robotic techniques: an issue of surgical device or surgical expertise?. *J Clin Oncol* 2008; 26:2248.
 - 116 Guillonneau, B, el-Fettouh, H, Baumert, H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases a Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169:1261.
 - 117 Badani, KK, Kaul, S, Menon, M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures. *Cancer* 2007; 110:1951.
 - 118 Wood, DP, Schulte, R, Dunn, RL, et al. Short-term health outcome differences between robotic and conventional radical prostatectomy. *Urology* 2007; 70:945.
 - 119 Capitanio U, Scattoni V, Freschi M, et al. 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.
 - 120 Yao SL, Lu-Yao G: Population- based study of relationship between hospital volume of prostatectomies, patient outcomes, and length of hospital stay. *Journal of the National Cancer Institute* 91(22):1950-1956. 1999.
 - 121 Deliveliotis C. et col.: Radical Prostatectomy: bladder neck preservation and puboprostatic ligament sparing-effects on continence and positive margins. *Urology* 60 (5) 855-858, 2002.
 - 122 Catalona WJ, Basler JW: Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *Journal of Urology* 150(3): 905-910, 2001.
 - 123 Walsh, P.C. and Donker, P.J.: Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J.Urol.*, 128:492,1982
 - 124 Benjamin H. et al. Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy. *Journal of Urol* 162:1614-1617, 1999.

-
- 125 Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. 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.
 - 126 Shelley MD, Kumar S, Coles B, et al. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2009 Nov;35(7):540-6.
 - 127 Messing EM, Manola J, Yao J, et al; 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
 - 128 Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):344-52.
 - 129 Wong Y, Freedland S, Hudes G, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) for node positive prostate cancer. *ASCO Annual Meeting 2007*;Part 1;25(18S): abstract 5061.
 - 130 Studer UE, Whelan P, Albrecht W, 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(12):1868-76.
 - 131 Passoni NM, Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, Fossati N, Gandaglia G, Salonia A, Freschi M, Rigatti P, Montorsi F, Briganti A. Head-to-head comparison of lymph node density and number of positive lymph nodes in stratifying the outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer submitted to radical prostatectomy and extended lymph node dissection *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):29 21-8
 - 132 Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am*. 1997 May;24(2):395-406.
 - 133 Lawton CA, Winter K, Byhardt R et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31) Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:931-939.
 - 134 Swanson GP, Thompson IM. Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2007 Nov-Dec;25(6):515-19.
 - 135 Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012 Dec;380(9858):2018-27
 - 136 Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007 Sep;25(27):4178-86.
 - 137 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(18): 2924-30
 - 138 Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31
 - 139 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(3):956-62
- 140 Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, Klein EA, Kupelian PA, Roehrborn CG, Pistenmaa DA, Pacholke HD, Liauw SL, Katz MS, Leibel SA, Scardino PT, Slawin KM. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*. 2004 Mar 17; 291(11):1325-32.
- 141 Roach M 3rd, Meehan S, Kroll S, Weil M, Ryu J, Small EJ, Margolis LW, Presti J, Carroll PC, Phillips TL. Radiotherapy for high grade clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1996 Nov;156(5):1719-23.
- 142 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.
- 143 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.
- 144 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.
- 145 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.
- 146 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.
- 147 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.
- 148 Wang D, Lawton C. Pelvic lymph node irradiation for prostate cancer: who, why, and when? *Semin Radiat Oncol*. 2008 Jan;18(1):35-40.
- 149 Chapet O, Quero L, Azria D, Bossi A, Hennequin C, Paparel P. Is pelvic irradiation still justified in the treatment of prostate cancer by exclusive radiotherapy?. *Cancer Radiother*. 2009 Sep;13(5):416-22.
- 150 Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology*. 2001 Dec;58(6):843-8.
- 151 Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, 15. 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.
- 152 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.

-
- 153 Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 1990-6.
 - 154 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.
 - 155 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
 - 156 Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III 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;49: 937-946.
 - 157 Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III RTOG trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-1252.
 - 158 Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: RTOG 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-1911.
 - 159 Bolla M, Collette L, Blank L, et al. 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;360:103-106.
 - 160 Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997 Jul 31; 337(5):295-300.
 - 161 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 1;61(5):1285-90.
 - 162 Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. 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.
 - 163 Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. 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.
 - 164 Laverdière J, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1137-40.
 - 165 D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2979-83.
 - 166 Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Feb 1;73(2):327-33.
 - 167 D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Jan 23;299(3):289-95.

-
- 168 Jones CU1, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L, Sandler HM, Shipley Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer.WU. N Engl J Med. 2011 Jul 14;365(2):107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1012348.
- 169 Lee I, Sandler H. Hormone therapy and radiotherapy for intermediate risk prostate cancer. Semin Radiat Oncol. 2008 Jan;18(1):7-14.
- 170 Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S123-9.
- 171 Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S116-22.
- 172 Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S130-4.
- 173 Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. Radiother Oncol. 2009 Nov;93(2):153-67.
- 174 Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. 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; 70(4): 1124-9.
- 175 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 2004Jul;40(11):1674-81.
- 176 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.
- 177 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.
- 178 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.
- 179 Lee WR, Hall MC, McQuellon RP. A prospective quality of life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Jun;51(2):614-623.
- 180 Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, Korb LJ. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with Clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. Cancer 1998 Sep 1;83(5):989-1001
- 181 Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jul 1; 44(4):789-99.
- 182 Zelefsky, M, Moughan, J, Owen, J, et al. Changing trends in national practice for external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: 1999 patterns of care survey for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59:1053.
- 183 Sharkey, J, Chovnick, SD, Behar, RJ, et al. Evolution of techniques for ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy in 950 patients with prostate cancer. Tech Urol 2000; 6:128.

-
- 184 Nag, S, Bice, W, DeWyngaert, K, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:221.
- 185 Wallner, K, Merrick, G, True, L, et al. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:1297.
- 186 Gelblum, DY, Potters, L, Ashley, R, et al. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:59.
- 187 Peschel, RE, Colberg, JW, Chen, Z, et al. Iodine 125 versus palladium 103 implants for prostate cancer: clinical outcomes and complications. *Cancer J* 2004; 10:170.
- 188 Herstein, A, Wallner, K, Merrick, G, et al. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. *Cancer J* 2005; 11:385.
- 189 Nag, S, Beyer, D, Friedland, J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:789.
- 190 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002;52(2):444-52.
- 191 Thompson, I, Thrasher, JB, Aus, G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177:2106.
- 192 Cosset, JM, Flam, T, Thiounn, N, et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the paris institut curie/cochin hospital/necker hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1042.
- 193 Niehaus, A, Merrick, GS, Butler, WM, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:136.
- 194 Thomas, MD, Cormack, R, Tempany, CM, et al. Identifying the predictors of acute urinary retention following magnetic-resonance-guided prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:905.
- 195 Crook, J, McLean, M, Catton, C, et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:453.
- 196 Elshaikh, MA, Angermeier, K, Ulchaker, JC, et al. Effect of anatomic, procedural, and dosimetric variables on urinary retention after permanent iodine-125 prostate brachytherapy. *Urology* 2003; 61:152.
- 197 Kucway, R, Vicini, F, Huang, R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol* 2002; 167:2443.
- 198 Petit, JH, Gluck, C, Kiger WS, 3rd, et al. Bicalutamide alone prior to brachytherapy achieves cytoreduction that is similar to luteinizing hormone-releasing hormone analogues with less patient-reported morbidity. *Urol Oncol* 2008; 26:372.
- 199 Ebara, S, Manabe, D, Kobayashi, Y, et al. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Acta Med Okayama* 2007; 61:335.
- 200 Terk, MD, Stock, RG, Stone, NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160:1379.
- 201 Merrick, GS, Butler, WM, Lief, JH, Dorsey, AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:121.

-
- 202 Bucci, J, Morris, WJ, Keyes, M, et al. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:91.
- 203 Zelefsky, MJ, Kuban, DA, Levy, LB, et al. 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; 67:327.
- 204 Shapiro, EY, Rais-Bahrami, S, Morgenstern, C, et al. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol* 2009; 181:1665.
- 205 Morris, WJ, Keyes, M, Palma, D, et al. Population-based study of biochemical and survival outcomes after permanent 125I brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Urology* 2009; 73:860.
- 206 Beyer, DC, Brachman, DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57:263.
- 207 D'Amico, AV, Whittington, R, Malkowicz, SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer [see comments]. *JAMA* 1998; 280:969.
- 208 Crook, J, Lukka, H, Klotz, L, Bestic, N. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ* 2001; 164:975.
- 209 Kupelian, PA, Potters, L, Khuntia, D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:25.
- 210 Stock, RG, Stone, NN, Cesaretti, JA, Rosenstein, BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:527.
- 211 Stone, NN, Potters, L, Davis, BJ, et al. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:1472.
- 212 Machtens S, Baumann R, Hagemann J, et al. 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.
- 213 Chen, RC, Clark, JA, Talcott, JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol* 2009; 27:3916.
- 214 Chen, AB, D'Amico, AV, Neville, BA, Earle, CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:5298.
- 215 Sanda, MG, Dunn, RL, Michalski, J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358:1250.
- 216 Lee WR, Hall MC, McQuellon RP. A prospective quality of life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jun;51(2):614-623.
- 217 Demanes DJ, Ghilezan MI High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2014 Nov-Dec;13(6):529-41
- 218 Roach M3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH. 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; 65 (4): 965-74.
- 219 Marcus DM, Canter DJ, Jani AB, Dobbs RW, Schuster DM, Carthon BC, Rossi PJ. Salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after radiation. *Can J Urol*. 2012 Dec;19(6):6534-41
- 220 Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, et al. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. *Urology*. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):7-11
- 221 Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol*. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
- 222 Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al; AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2106-31.
- 223 Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):173-81.
- 224 Studer UE, Collette L, Whelan P, et al; 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.
- 225 Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
- 226 Warde PR, Mason MD, Sydes MR, et al. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP). *J Clin Oncol*. 2010 28;18s(suppl; abstr CRA4504)
- 227 New treatments in organ-confined cancer vs. prostatectomy. Systematic review. Ablation with cryotherapy, HIFU and laser-therapy. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.
- 228 Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma [published erratum appears in *Br J Urol* 1993 May;71(5):632]. *Br J Urol* 1991 May;67(5):502-8.
- 229 Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989 May;33(5 Suppl):45-52.
- 230 Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. 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.
- 231 Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32(5):1126-1130.
- 232 Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, et al; 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.
- 233 Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Nov 1;92(21):1731-9.
- 234 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.

-
- 235 Smith, M. et al., 2010. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer.. J Urol, Dec, 184(6), pp. 2313-9.
- 236 Smith, M. R. et al., 2011. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. J Urol, Nov, 86(5), pp. 1835-42.
- 237 Klotz, L. et al., 2008. 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, Dec, 102(11), pp. 1531-8.
- 238 McLeod DG, Zinner N, Tomera K, et al. 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.
- 239 Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C. 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.
- 240 Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. 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.
- 241 Kunath F1, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, Wullich B, Meerpohl JJ.). Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 30;6
- 242 Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised 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.
- 243 Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology. 2001 Aug;58(2 Suppl 1):5-9.
- 244 Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, et al. 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.
- 245 Sharifi, N, Gulley, JL, Dahut, WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005;294:238.
- 246 Walsh, PC, Deweese, TL, Eisenberger, MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-evidence for deferred treatment. J Urol 2001; 166:508.
- 247 Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. Cancer 2009 Aug;115(15):3376-8.
- 248 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/TechnologyAssessment 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.
- 249 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.
- 250 Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:D001526.

-
- 251 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.
- 252 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.
- 253 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.
- 254 [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.
- 255 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.
- 256 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.
- 257 de Leval, J, Boca, P, Youssef, E, et al. Intermittent Versus Continuous Total Androgen Blockade in the Treatment of Patients with Advanced Hormone-Naïve Prostate Cancer: Results of a Prospective Randomized Multicenter Trial. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1:163.
- 258 Bruchovsky, N, Klotz, L, Crook, J, et al. Final results of the Canadian prospective phase II trial of intermittent androgen suppression for men in biochemical recurrence after radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Cancer* 2006;107:389.
- 259 Bouchot, O, Lenormand, L, Karam, G, et al. Intermittent Androgen Suppression in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2000; 38:543.
- 260 Grossfeld, GD, Small, EJ, Carroll, PR. Intermittent Androgen Deprivation for Clinically Localized Prostate Cancer: Initial Experience. *Urology* 1998; 51:137.
- 261 Sato, N, Akakura, K, Isaka, S, et al. Intermittent androgen suppression for locally advanced and metastatic prostate cancer: Preliminary report of a prospective multicenter study. *Urology* 2004; 64:341.
- 262 Higano, CS, Ellis, W, Russel, K, Lange, P. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48:800.
- 263 Crook, JM, Szumacher, E, Malone, S, et al. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999; 53:530.
- 264 Schasfoort, E, Heathcote, P, Lock, T, et al. Intermittent androgen suppression for the treatment of advanced prostate cancer (abstract #1483). *J Urol* 2003;169:397a.
- 265 Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al.: Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012; 367: 895-903. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012; 367: 2262.
- 266 Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al.: Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1314-25
- 267 Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006 Jan;175(1):136-9

-
- 268 Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology*. 2006 Jan;67(1):152-5.
- 269 Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):948-55.
- 270 Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. 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.
- 271 Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. 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 20;25(9):1038-42.
- 272 Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer*. 2004 Mar 1;100(5):892-9.
- 273 Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. 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.
- 274 Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420-32.
- 275 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.
- 276 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.
- 277 Efsthathiou 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.
- 278 D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2420-5.
- 279 Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6;102(1):39-46.
- 280 Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. 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 1;26(4):585-91.
- 281 Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. 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.
- 282 Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al; 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.
- 283 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

-
- 284 Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
- 285 Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K; GETUG.. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2015 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 286 James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 5001)
- 287 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.
- 288 Labrie F, Dupont A, Giguere M, et al. Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Br J Urol* 1988; 61:341.
- 289 Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22:1025.
- 290 Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, et al. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. *Urol Int* 2005; 75:217.
- 291 Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low dose prednisone: Evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7:590.
- 292 Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. 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;14:1756.
- 293 Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. Guía de la EAU Sobre el Cáncer de Próstata. Parte II: Tratamientos del Cáncer de Próstata Avanzado, Recidivante y Resistente a la Castración. *Actas Urol Esp* 2011; 35:565-79.
- Prapotnich D, Sánchez R, Cathelineau X, et al. Bloqueo Androgénico Intermitente (BAI) en Cáncer de Próstata Avanzado
- 294 Scherr DS, Pitts WR Jr The nonsteroidal 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.
- 295 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.
- 296 Dominik R, Berthold, Gregory R. Pond, Freidele Soban, Ronald de Wit, Mario Eisenberger, and Ian F. Tannock. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-245.

-
- 297 Hielke J. Meulenbeld, Paul Hamberg, Ronald de Wit. Chemotherapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Cancer* 2009;Vol.45 Supplement 1:161-171.
- 298 Andrew J. Armstrong, Elizabeth S. Garrett-Mayer, Yi-Chun Ou Yang, Ronald de Wit, Ian F. Tannock, and Mario Eisenberger. A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX327 Study Analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13: 6396-403.
- 299 A contemporary prognostic nomogram for men with hormone refractory metastatic prostate cancer: a TAX 327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13:6396-403.)
- 300 de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- 301 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.
- 302 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.
- 303 Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Ourdard 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.
- 304 Fizazi K1, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct 13(10):983-92.
- 305 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
- 306 Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
- 307 Beer TM, et al. ASCO-GU 2014; Oral presentation
- 308 Bompas E, Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzeboc 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. *J Clin Oncol* 2008;26(15S): #5145.
- 309 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. *J Clin Oncol* 2007;25(18S): #5058.

-
- 310 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
- 311 Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):738-46.
- 312 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).
- 313 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 29;363(5):411-22.
- 314 A. Horwich¹, C. Parker¹, C. Bangma² & V. Kataja³ On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v129-v133, 2010
- 315 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): 1412-7.
- 316 Hodgson DC, Catton CN, Warde P, Gospodarowicz MK, Milosevic MF, McLean M B M, Catton P. The impact of irregularly rising prostate-specific antigen and "impending failure" on the apparent outcome of localized prostate cancer following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 957-63.
- 317 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 6; 280 (11): 969-74
- 318 Pollack A, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE, Uzzo R, Horwitz EM Biochemical failure as a determinant of distant metastasis and death in prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Sep 1; 57(1): 19-23.
- 319 Zagars GK *J Urol*. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. 1994 Nov; 152(5 Pt 2): 1786-91.
- 320 Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF Jr, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Feb; 13(2): 459-63.
- 321 A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2010.