

Guía para el diagnóstico  
y tratamiento del  
**cáncer de próstata**



SAU 2023

SAU



## AUTORES

- Barreiro Diego
- Castro Montiel Francisco
- Castro Peña Pablo
- Cassini Jorge
- Colicigno Mauricio
- Contretras Pablo
- Coronil Ramon
- Costa Miguel Angel
- Ferrari Gustavo
- Ferraris Federico
- Jufe Laura
- Lopez Laur Jose
- Lopez Fontana Gaston
- Losco Federico
- Menna Cortez Danny
- Montes de Oca Luis
- Nardone Ricardo
- Palazzo Carlos
- Ramos Suppicich Juan Ignacio
- Rozanec Jose
- Santos Daniel
- Sade Juan Pablo
- Sanchez Rodrigo
- Santomil Fernando
- Scolari Guillermo
- Scorticati Carlos
- Smolje Leo
- Soule Tomas
- Villamil Wenceslao
- Yaber Fabian

## TEMAS

1. Epidemiología del cáncer de próstata en Argentina
2. Etiología y factor de riesgo
3. Tamizaje del cáncer de próstata
4. Diagnóstico clínico
5. Diagnóstico por imágenes
6. Biopsia de próstata
7. Anatomía Patológica
8. Estudios Genómicos
9. Estadios del cáncer de próstata y grupos de riesgo
10. Tratamiento del CaP localizado
11. Radioterapia Prostática
12. Manejo de la recurrencia post tratamiento local
13. CaP Metastásico
14. Salud Ósea
15. Prevención de afecciones cardiovasculares en pacientes con Terapia de Deprivación Androgénica



## 1- Epidemiología del cáncer de próstata (CaP) en Argentina

El CaP es un tumor maligno originado en las células prostáticas, siendo el subtipo más frecuente denominado adenocarcinoma.

En la Argentina se diagnostican 11.202 nuevos casos por año, lo que representa el 20.4% del total del total de cánceres diagnosticados. Con una incidencia de 44 casos cada 100.000 habitantes es el cáncer con mayor diagnóstico en hombres en la Argentina. Esta neoplasia ocupa representa la tercera causa de mortalidad por cáncer produciendo el 11,8% de las muertes por cáncer.

Según datos del RITA (Registro Institucional de Tumores de Argentina Instituto Nacional del Cáncer, Período 2012-2018) al momento del diagnóstico el 33,9% de los pacientes presentan un estadio IV (24,1% de los diagnósticos realizados en forma clínica y 9,8% en forma quirúrgica).

De los datos obtenidos en este registro se obtuvo que la demora entre diagnóstico y tratamiento es de 3,6 meses y la supervivencia a 5 años considerando todos los estadios es de un 31%.

En un trabajo prospectivo en el que se incluyó cerca de 11.000 mil pacientes se determinó una incidencia de paciente que debutan en forma metastásica del 40%.

La altísima incidencia de pacientes metastásicos al momento del diagnóstico podría descender al 5% (valor de incidencia de cáncer metastásico de novo en países europeos o Estados Unidos) si se realizaría Tamizaje del CaP utilizando el PSA, por lo que se recomienda su tamizaje.

## 2- Etiología

### 2.1 Factores hereditarios, raciales

El CaP ocurre con más frecuencia en hombres de raza negra que en otras razas. Tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados con enfermedad avanzada y presenta el doble riesgo de mortalidad cáncer específica.

La historia familiar está asociada con un aumento en la incidencia de CaP que sugiere una predisposición genética.

Cerca del 9% de los hombres con CaP tienen enfermedad hereditaria, en estos pacientes la enfermedad comienza 6 o 7 años antes que el resto de los pacientes, por lo que deberán comenzar su tamizaje en forma precoz.

Tener un familiar de primer grado con cáncer de próstata incrementa el riesgo relativo (RR) de CaP (RR 1,8), cuando un padre y un hermano tienen cáncer de próstata el riesgo aumenta (RR 5,51) y si son dos hermanos los afectados el riesgo es aún mayor (RR 7,71).

El CaP se asocia a mutaciones germinales de los genes de reparación del ADN (BRCA 1 y 2) relacionados con cáncer de mama, ovario, endometrio y páncreas. También se presenta en el contexto de Síndrome de Lynch (carcinoma de colon no polipoide), asociado a mutaciones germinales de los genes de reparación homóloga del ADN e inestabilidad de microsatélites (MLH1, MSH2, MSH6).

### **2.1.1 Mutaciones germinales en CaP**

Las mutaciones germinales se encuentran en el 100 de las células del individuo y se heredan de sus padres, entre el 15 y 17% de pacientes en estudios de cohortes presentaron alteraciones en la reparación del ADN independientemente del estadio.

Aproximadamente el 2% de los pacientes con ascendencia judía Askenazi presentan mutaciones BRCA1/BRCA2 aumentando el riesgo de desarrollar CaP. Los pacientes con mutaciones germinales BRCA2 tienen de 2 a 6 veces mayor riesgo de desarrollar CaP.

En pacientes con CaP metastásico (no seleccionados) se evidenció una incidencia del 11,8% de mutaciones en la reparación del ADN en la línea germinal, siendo las mutaciones más frecuentes BRCA2 (5,35%), CHEK2 (1,9%) BRCA1 (0,9%) y PALB2 (0,4%)<sup>7</sup>.

Los pacientes con mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2 tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad T3 o T4, ganglionar, metástasis a distancia y peor sobrevida global, por los pacientes con estas mutaciones no son candidatos a vigilancia activa.

Identificar a los pacientes con mutaciones germinales implica ventajas para su tratamiento y beneficia a sus familiares.

## **2.2 Factores de Riesgo**

Se han postulado una gran cantidad de factores exógenos o endógenos que podrían favorecer la progresión de un CaP latente.

Hay información controversial con respecto a la incidencia de cáncer de próstata vinculado a Obesidad y Síndrome metabólico, tabaquismo, diabetes y uso de metformina, dislipemia y uso de estatinas, factores de la dieta (grasas, alcohol, carne, fitoestrogenos, Soja, vitamina E/Selenio). Es por esto que aún no se puede hacer algún tipo de recomendación con respecto a la prevención del CaP.

## **2.3 utilización de bloqueantes de la 5 alfa reductasa (%ARI)**

Los inhibidores de la 5 alfa reductasa (Finasteride, Dutasteride) podrían disminuir el desarrollo de CaP en un 25%, pero sólo para tumores Gleason 6 (ISUP 1), aunque se ha demostrado un pequeño incremento en la detección de CaP de alto riesgo probablemente por disminución del tamaño prostático y mayor acceso a la lesión tumoral.

No se recomienda la utilización de 5ARIs para la prevención del cáncer de próstata.

## **3- Tamizaje del CaP:**

Las estrategias de tamizaje están orientadas a diagnosticar enfermedad en estadios tempranos. Debido la alta incidencia de diagnóstico tardío en nuestra población la se recomienda el tamizaje.

### **3.1 Antígeno Prostático Específico (PSA)**

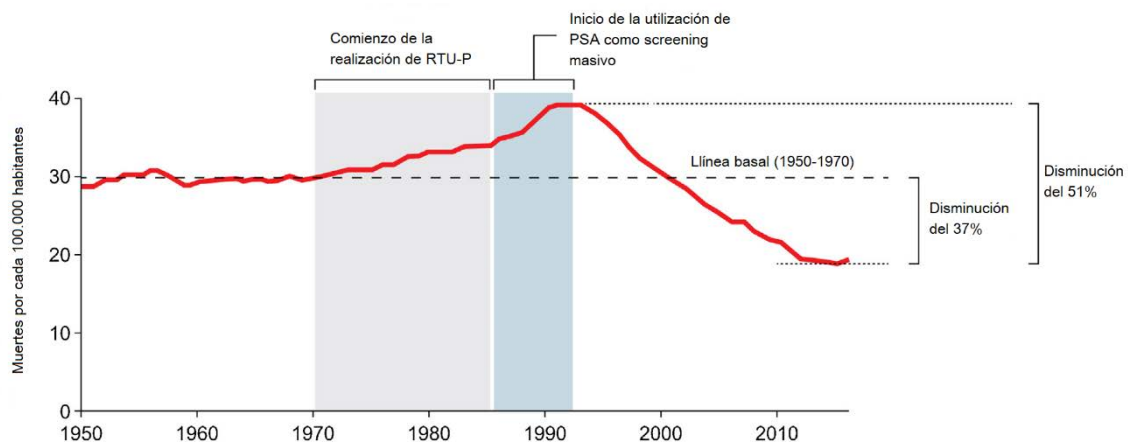
El PSA es una glicoproteína producida por las células epiteliales de la glándula prostática, que, mediante su actividad de proteasa, produce la lisis del coágulo del esperma eyaculado para mejorar la motilidad espermática. Si bien existen muchos métodos de medición comerciales basados en el

uso de anticuerpos dirigidos al PSA, éstos no son directamente comparables o intercambiables, debido a que sus valores están calibrados siguiendo diferentes estándares. Por este motivo se sugiere comparar los resultados, sobre todo en el seguimiento de pacientes con PSA alterado, siempre entre los mismos métodos de medición.

La incidencia de CaP aumenta con la elevación de los niveles de PSA de manera sostenida, de hecho, niveles de PSA > 10 ng/ml, poseen una probabilidad del 67% de poseer un CaP detectable en una biopsia, siendo sólo del 18% cuando el PSA se encuentra en el rango de 4-10 ng/ml .

A mediados de la década de los ´80 en los Estados Unidos de Norteamérica, se comenzó a utilizar el tamizaje de PSA de manera generalizada. Esto llevó a un aumento en el diagnóstico del cáncer de próstata, con la consiguiente disminución de la mortalidad (37% de reducción de la mortalidad cáncer específica, comparada con el histórico, Fig. 1), pero con el correr de los años esta tendencia en la mortalidad comenzó a frenar llegando a un “estancamiento” en la disminución de la mortalidad cáncer-específica.

Fig. 1 - Mortalidad cáncer específica del Cáncer de Próstata en los Estados Unidos de Norteamérica desde 1950 hasta la actualidad<sup>6</sup>.



Es tamizaje llevó al sobrediagnóstico y posterior sobretratamiento de los pacientes con diagnóstico de CaP no clínicamente significativo, lo que llevó a la US Preventive Services Task Force (USPSTF) a desaconsejar el uso del PSA como método de tamizaje masivo en el año 2012 que como resultado llevó a una disminución de la utilización del PSA de manera global.

Esta disminución del tamizaje condujo a un aumento de mayor tasa de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico (se evidenció un aumento de pacientes metastásicos al diagnóstico de hasta un 6%).”

En el año 2018, la USPSTF, publicó una actualización de su enunciado de no tamizar a la población general con manera masiva debido a las repercusiones evidenciadas luego de su declaración cinco años antes. En esta oportunidad, en su declaración se sugiere que hay que realizar un “screening” basado en la medición del PSA en aquellos hombres entre los 55-69 años, optando por una estrategia de diagnóstico temprano en esta población de riesgo.

Una estrategia de diagnóstico temprano adaptado al riesgo del paciente parecería ser la elección óptima al momento. Pero si bien una estrategia adaptada al riesgo personal de cada paciente podría aun conllevar a un riesgo elevado de realizar un sobrediagnóstico, es esencial desvincular el diagnóstico temprano del inmediato tratamiento activo para disminuir el sobretratamiento.

Los pacientes que se encuentran con un riesgo elevado de padecer un CaP a lo largo de su vida son aquellos que cumplen alguno de los siguientes criterios<sup>13</sup>:

- Edad > 50 años.
- Edad > 45 años con historia familiar de CaP (tanto paterno como materno).
- Mutaciones germinales que posean un elevado riesgo de desarrollar tumores agresivos (p. ej. BRCA2).

Podrían quedar fuera del protocolo de detección temprana aquellos hombres que posean un PSA basal < 1 ng/ml a la edad de 40 años o < 2 ng/ml a los 60 años, ya que se ha demostrado que estos pacientes presentan un bajo riesgo de presentar metástasis o muerte asociadas al CaP en el transcurso de sus vidas.”

Existen controversias en la literatura con respecto a los intervalos óptimos de seguimiento. Es por este motivo que las principales guías internacionales sugieren una estrategia adaptada al riesgo, basándose en el PSA inicial. Esta estrategia podría ser realizar el seguimiento en aquellos pacientes que cumplan con los criterios de riesgo aumentado cada 2 años, dejando para los pacientes de bajo riesgo un intervalo de 8-10 años entre controles.

Según la información aportada por los ensayos clínicos realizados en grandes poblaciones (PIVOT trial y ERSPC trial), se debería tomar en cuenta la expectativa de vida de los pacientes para definir en qué momento suspender el seguimiento. Según estos trabajos, aquellos hombres que presenten una expectativa de vida <15 años no se verían beneficiados de continuar con la estrategia de diagnóstico precoz.

### ***3.1.1 Ensayos clínicos basados en el tamizaje con PSA:***

EL PLCO y el ERSPC son ensayos clínicos aleatorizados y controlados más relevantes que se llevaron a cabo en las últimas décadas con el fin de dilucidar la utilización del PSA como método de tamizaje.

#### ***3.1.1.1 PLCO Trial***

Ensayo clínico multicéntrico desarrollado en los EE. UU. se randomizaron 76.685 hombres de 55-74 años, a los cuales se les realizó un tamizaje anual con PSA y EDR (cada 6 y 4 años, respectivamente) vs el standard de cuidado (que podría incluir un PSA de manera aislada). Luego de 13 años de seguimiento, los autores no lograron encontrar una diferencia significativa en la mortalidad enfermedad-específica entre los grupos de screening y control (RR: 1,09, IC 95%: 0,87-1,36)<sup>21</sup>.

Si bien tiene un gran tamaño muestral, presentó gran contaminación durante su desarrollo (40% - 52% en el grupo control realizó un PSA) y que en realidad comparó el tamizaje programado contra el oportunístico, por lo que no logró testear la hipótesis planteada de que el tamizaje con PSA es valioso. Aunque sí logró mostrar que el screening anual podría poseer un valor limitado comparado con testeos menos frecuentes.

#### ***3.1.1.2 ERSPC Trial***

Ensayo clínico randomizado y controlado a gran escala, el cual se desarrolló en siete países europeos incluyendo hombres entre los 50 – 74 años. Logró reclutar para su seguimiento 182.000 participantes, los cuales se asignaron aleatoriamente en dos grupos, uno al cual se le realizaría un screening con PSA cada 4 años y otro, control, al cual no se le ofrecía dicho testeo, examen dígi-



to-rectal (EDR) o cualquier otra prueba realizada en el grupo de screening. El objetivo primario era evaluar la muerte por CaP. Con una mediana de seguimiento de 9 años, se evidencio que la incidencia acumulativa de cáncer de próstata era del 8,2% vs 4,8%, en el grupo de screening y control, respectivamente. Análisis posteriores, estimaron que el numero necesario para testear (NNS) y el número necesario a tratar (NNT) para prevenir una muerte por CaP fueron de 98 y 5, respectivamente.

Luego del análisis realizado por el grupo de Rotterdam, se logró confirmar estas reducciones en el riesgo, donde evidenciaron que la mortalidad cáncer-específica presentó una reducción del 32%.

### 3.1.1.3 Göteborg Trial:

Este ensayo inició de manera independiente y previamente al ERSPC Trial, algunos de sus pacientes participaron en este último, por lo que sus datos serán comentados a continuación.

Enroló 20.000 pacientes masculinos entre 50-64 años, randomizados con testeo con PSA cada 2 años o al grupo control. Durante una mediana de seguimiento de 14 años se evidencio una incidencia acumulativa de CaP del 12,7% en el grupo de screening y del 8,2% en el grupo control (HR: 1,64; IC95%: 1,50-1,80;  $p < 0,0001$ ) (Ver Fig. 2). La tasa de muerte por CaP en el grupo testado de los testeados vs el grupo control fue de 0.44 (IC95%: 0,28-0,68;  $p = 0,0002$ ). Este estudio logró demostrar una reducción en la mortalidad luego de casi 14 años de seguimiento, sin embargo, los autores concluyen que el riesgo de sobrediagnóstico es elevado, como así también el número de pacientes a tratar (NNT: 12), que presenta valores similares al cáncer de mama.

Estos resultados apoyan la idea de realizar un diagnóstico temprano combinado con la selección de pacientes a tratar según su categoría de riesgo, puede disminuir la mortalidad.

Fig. 2 - Incidencia acumulada evidenciada en la rama de Göteborg.28

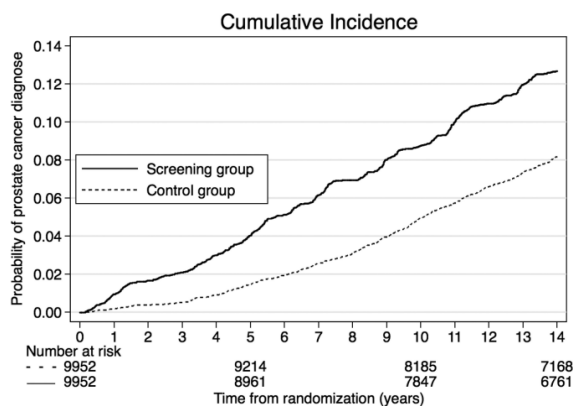
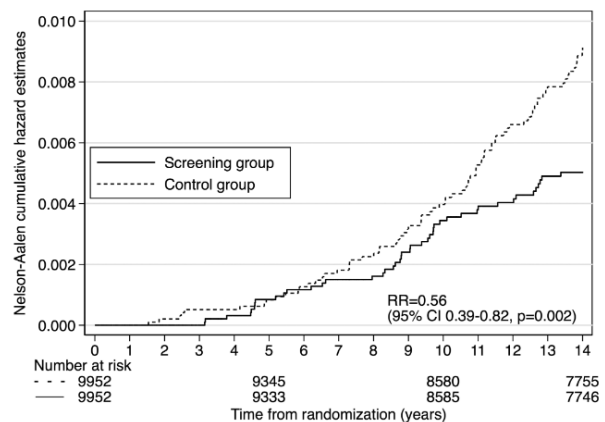


Fig. 3 -Riesgo de muerte acumulada por cáncer de próstata.28



## 4- Diagnóstico clínico:

### 4.1 Examen Dígit Rectal (EDR)

La mayoría de los CaP se originan en la zona periférica, el EDR realizado por un médico entrenado puede detectar tumores de 0,2ml o más de volumen.

Cerca de 18% de los tumores de próstata solo se detectan por EDR independientemente del valor del PSA.

Un EDR realizado por un urólogo entrenado es indicación de biopsia prostática (BxP), el EDR anormal se asocia a mayor grado de ISUP y ya indica como mínimo un T2.

Un EDR no sospechoso no contraindica una BxP solo que en este escenario la indicación de biopsia se determinara por valores de PSA y/o imágenes.

### 4.2 Utilización del PSA

Debido la alta incidencia en Argentina de cáncer de próstata que debuta en forma metastásica, se recomienda la utilización del PSA como tamizaje del CaP.

No se recomienda un valor de corte estándar de PSA para toda la población ya que el valor puede variar según el volumen de hiperplasia, infecciones o prostatitis entre otras causas de elevación del PSA, es por esto que también se recomienda el uso de otras formas de PSA, a mayor valor de PSA mayor probabilidad de CaP.

#### 4.2.1 Relación PSA LIBRE/PSA TOTAL

Solo debe utilizarse en pacientes con valores de PSA entre 4 a 10 ng/ml, no está indicado para el seguimiento de pacientes con CaP ya diagnosticado.

Un valor de PSA libre menor a 10% detecto un 56% de CaP, en cambio un valor superior al 25% solo detecto un 8% de CaP.

La SAU recomienda un valor de corte un índice igual o mayor al 18%, actualmente el PSA LIBRE/TOTAL debe ser considerado junto otros parámetros (PSA Velocity, PSA density y/o Resonancia Multiparamétrica (RMmp)).

Es posible diagnosticar CaP con EDR negativo y valores bajos de PSA (T1c) , es por esto que se deberán utilizar nomogramas para predecir la incidencia de CaP indolente.

#### 4.2.2 Velocidad del PSA (PSAV)

Es la medición del aumento del PSA en función del tiempo.

Las siguientes son las velocidades de PSA fueron sugeridas como sospechosas de CaP:

- Velocidad del PSA de 0.35 ng/mL/año, con un PSA  $\leq$ 2.5 ng/mL
- Velocidad del PSA de 0.75 ng/mL/año con un PSA 4–10 ng/mL

Con respecto al diagnóstico inicial del CaP PSAV elevada no es indicativa de BxP, aunque en conjunto con otros parámetros puede orientar mejor el diagnóstico.

#### 4.2.3 Tiempo de duplicación del PSA

Para calcularlo se deben tomar como mínimos 3 mediciones consecutivas del PSA tomadas en el mismo laboratorio con una diferencia de cuatro semanas entre las muestras. En la página de la Sociedad Argentina de Urología se encuentra una calculadora online del tiempo de duplicación del PSA.

Una tiempo de duplicación del PSA menor a 10 meses es uno de los criterios para definir a los pacientes con CaP resistente a castración (CPRC) no metastásicos que requerirán tratamiento.

#### 4.2.4 Densidad del PSA (PSAD)

Es la relación entre el valor del PSA y el volumen prostático. A mayor PSAD mayor probabilidad de CaP. Esta variable es clínicamente significativa a la hora de decidir biopsias en próstatas voluminosas o en pacientes candidatos a vigilancia activa.

Un valor mayor a 0,15 ng/ml/cc es sospechoso de CaP.

#### 4.2.5 Biomarcadores en sangre

El Prostate Health Index (PHI) test, el 4K score, aun no disponibles en todos los centros de argentina, aumentan la detección de CaP en hombres con PSA entre 2-10 ng/ml.

#### 4.2.6 Biomarcadores urinarios

El PCA3 (prostate cancer gene 3) en un ARN no codificante que se sobreexpresa en pacientes con CaP y es detectable en la orina. La muestra de orina se obtiene luego de un masaje prostático. Tiene una sensibilidad superior a la relación PSA total PSA libre. La principal indicación hoy día es para determinar cuándo realizar una rebiopsia luego de una BxP inicial negativa .

## 5- Diagnóstico por imágenes

El objetivo de las imágenes es detectar y caracterizar la patología prostática de la manera más precisa, con el propósito de seleccionar el tratamiento o conducta apropiados.

Los métodos de imágenes pueden evaluar parámetros anatómicos, como la radiografía o la tomografía; o bien parámetros funcionales como el PET-TC, la RMmp con técnica de difusión o el Centellograma.

### 5.1 Centellograma óseo (CO)

Es una técnica de medicina nuclear que posee una gran sensibilidad pero baja especificidad. Consiste en una evaluación funcional del tejido óseo corporal total, evidenciado por medio de la fijación del radiotrazador utilizado ( $^{99m}\text{Tc}$ ). El mismo, en condiciones de normalidad, tiene lugar en los cristales de hidroxapatita recién formados, representando la presencia de actividad osteoblástica. En resumen, evalúa la presencia de formación ósea activa vinculable con procesos tanto benignos como malignos, en este último caso secundarismos prostáticos.

## 5.2 Tomografía Computada (TC)

Es un estudio radiológico que utiliza un tubo de rayos y, en la actualidad en la vasta mayoría de las instituciones, una fila de múltiples detectores (TC multislice). Permite una detallada evaluación anatómica. No es una herramienta útil para detectar la presencia o extensión de la enfermedad local, pero permite la detección de adenopatías de muy escaso tamaño, siendo un sujeto de debate el punto de corte de tamaño para determinar ganglios de sospecha; y también las lesiones óseas secundarias, en especial las que provocan reacciones esclerosas. Se recomienda la realización de estudio de abdomen y pelvis con administración de contraste endovenoso, sin la necesidad de administración de contraste oral.

## 5.3 Resonancia Magnética

La Resonancia Magnética multiparamétrica de próstata (RMmp), consiste en la exploración de dicha glándula mediante secuencias morfológicas y funcionales. El método se encuentra en desarrollo constante desde la década del 90, pero su uso se ha popularizado y extendido ampliamente a partir de la publicación de la primera guía de Prostate Imaging Reporting a Data System (PI-RADS) por parte de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR) en el año 2012. teniendo su última versión, la 2.1, junto con el colegio americano (ACR).

Se deberán realizar secuencias T2 de alta resolución, en al menos dos planos y secuencias funcionales como la difusión y la perfusión con contraste endovenoso, es indistinta su realización en scanners de tipo 1.5 T o 3.0 T, no requiriendo la utilización de bobina endorrectal ni la realización de espectroscopía.

## 5.4 PET-TC (FDG, Colina y PSMA)

La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) se ha convertido recientemente en una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento del CaP ya que ha logrado alcanzar valores de sensibilidad y especificidad mucho mayores que a la combinación clásica de tomografía y Centellograma óseo.

Dentro del campo del PET-TC para la valoración de esta patología, nos encontramos con múltiples radiofármacos los cuales representan mecanismo biológicos distintos, y han demostrado eficacia variable en los distintos escenarios clínicos. Entre ellos encontramos:

### 5.3.1 PET 18 Flúor-Desoxi-Glucosa (FDG)

Tiene un uso limitado en esta patología, ya que el metabolismo del cáncer de próstata tiene un metabolismo basado predominantemente en ácidos grasos o fructosa. Su sensibilidad es baja tanto para la detección de la lesión primaria es del 33%, y en la recurrencia bioquímica 31%. No obstante, esta se ve aumentada con el grado tumoral y la desdiferenciación.

### 5.3.2 PET 18F- Colina

La colina es un componente de los fosfolípidos que componen la membrana celular. El incremento en su captación representa una mayor activación de la proteína de membrana colina quinasa, dado un mayor requerimiento de dicho sustrato por parte de algunas células tumorales, como las del CaP, las cuales ven acelerada su replicación.

La utilización del isótopo  $^{18}\text{F}$  en vez de  $^{11}\text{C}$ , que se utiliza únicamente en instituciones que tengan ciclotron on-site debido a su breve vida media, tiene la desventaja de una mayor excreción urinaria, la cual puede dificultar la valoración del lecho prostático.

Hoy día queda relegado ante la aparición del PET PSMA, pero en caso de no contar con este se puede utilizar en la estadificación inicial de pacientes de alto riesgo y en la detección del sitio de recurrencia en pacientes con valores de PSA mayores a 1 ng/ml.

### 5.3.3. PET $^{18}\text{F}/^{68}\text{Ga}$ PSMA

El PSMA es una glicoproteína de trans-membrana que se encuentra expresada entre 100 a 1000 veces más en el CaP que en otros tejidos, y esta se ve aumentada con el grado histológico y en pacientes resistentes a la castración.

En el mundo se utilizan múltiples tipos de anticuerpos PSMA marcados tanto con flúor como con galio. Los más utilizados son  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-PSMA,  $^{18}\text{F}$ -DCFBC, y  $^{18}\text{F}$ -DCFPyl. No se han encontrado diferencias sustanciales en biodistribución, sensibilidad y especificidad entre los mismos.

Es creciente la evidencia de la elevada sensibilidad y especificidad del PET-TC con PSMA para la estadificación de pacientes de riesgo intermedio y alto, tanto como su utilización en pacientes con recaída bioquímica en valores bajos de PSA.

Además, tiene un creciente rol en la detección de pacientes adecuados para terapias teragnósticas, con Lu-PSMA, y el monitoreo post-tratamiento.

## 5.4 Indicaciones de imágenes

### 5.4.1 RMmp pre biopsia prostática

La utilización de una RMmp en forma previa a la BxP mejora su sensibilidad como método de diagnóstico.

El concepto de enfermedad clínicamente significativa utilizado por la clasificación de PI-RADS se corresponde con: histología Gleason  $\geq 7$  (incluido 3 + 4), volumen  $> 0,5$  cc, o extensión extra prostática (EEP).

El primer ensayo clínico de relevancia que mostró la utilidad de la RMmp fue el PROMIS, el cual comparó a la RMmp con la Bx-TRUS en pacientes con PSA elevado, identificando una diferencia sustancial de la sensibilidad en favor de la RM, con un valor predictivo negativo muy elevado.

Entre los trabajos más importantes se destacan el MRI first, el 4M, PRECISION que también demostraron ventajas al utilizar la RMmp en forma previa a la BxP.

Es debido a toda esta evidencia que las guías de la Sociedad Europea de Urología (EAU), la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO) y la Asociación Americana de Urología (AUA) recomiendan la realización de la RMmp de próstata previo a la realización de la BxP.

Según la puntuación de PI-RADS y el valor de PSA expresado por la densidad del PSA (volumen / PSA) existen recomendaciones sobre la toma de realizar o no la BxP según la probabilidad de que exista enfermedad clínicamente significativa o un posible falso negativo. Es elocuente sobre el valor de la RMmp en la toma de decisión de realizar una BxP en el siguiente cuadro presente en la guía de la EAU (8).

Detección de CaP clínicamente significativo (ISUP ≥ 2)					
		Grupo de riesgo según densidad de PSA			
PI-RADS	Prevalencia de ISUP ≥ 2	Bajo < 0,10	Intermedio a Bajo 0,10-0,15	Intermedio a alto 0,15-0,20	Alto ≥ 0,20
PI-RADS 1-2	6%	3%	7%	8%	18%
PI-RADS 3	16%	4%	13%	29%	29%
PI-RADS 4-5	62%	31%	54%	69%	77%
TOTAL PI-RADS	35%	11%	28%	47%	66%

Adaptación del riesgo para la decisión de toma de BxP.				
PI-RADS 1-2	No biopsia	No biopsia	No biopsia	No biopsia
PI-RADS 3	No biopsia	Considerar biopsia	Mayor consideración de biopsia	Realizar biopsia
PI-RADS 4-5	Realizar biopsia	Realizar biopsia	Realizar biopsia	Realizar biopsia

Muy bajo	0-5% (ISUP ≥ 2)
Bajo	0-10% (ISUP ≥ 2)
Intermedio-bajo	10-20% (ISUP ≥ 2)
Intermedio-alto	20-30% (ISUP ≥ 2)
Alto	30-40% (ISUP ≥ 2)
Muy alto	> 40% (ISUP ≥ 2)

La RM tiene una utilidad reconocida para la planificación quirúrgica, ya que permite identificar la presencia de extensión extra-prostática y la afectación de vesículas seminales y bandeletas neuro-vasculares.

#### 5.4.2 RMmp en Vigilancia Activa (VA)

En pacientes candidatos para VA que han realizado diagnóstico de cáncer de próstata mediante BxP randomizada sin RMmp previa, resulta mandataria la realización de una RMmp previo a la re-biopsia para evitar posibles errores de muestreo. La presencia de lesión visible por RM es un fuerte predictor de progresión a ISUP > 2 o 3.

Con respecto al seguimiento, no existe aún un consenso claro de cuál debe ser el rol de RMmp.

La RM muestra un alto valor predictivo negativo para descartar la presencia de progresión histológica. Un score de PRECISE < 4 tiene un valor predictivo negativo de 0,96 para descartar la progresión de GG1 a GG3. Además, la RMmp podría resultar costo-efectiva al disminuir la necesidad de re biopsias, como sugiere un estudio publicado por Siddiqui en 2015, quien refiere una tasa de reducción de BxP estimada entre 27-68% en pacientes monitoreados en VA.

Por otra parte, si se toma la decisión de biopsia únicamente ante progresión en RMmp, se evitarían aproximadamente 2/3 del total de biopsias, perdiendo aproximadamente un 40% de pacientes con progresión histológica.

La combinación del resultado de la RM junto con la densidad y cinética del PSA resulta un fuerte predictor de progresión histológica.

En conclusión, la RM debería realizarse previo a la BxP confirmatoria, si es que no se hizo antes de la biopsia inicial, y posteriormente de manera periódica, no hay un consenso de la frecuencia aun. Una progresión radiológica por RMmp puede adelantar o gatillar la biopsia, sobre todo ante valores de PSA (cinética y densidad) coincidentes.

### *5.4.3 Estadificación inicial*

No se recomiendan métodos de imágenes para la estadificación de tumores de muy bajo y bajo riesgo (salvo para pacientes que opten por Vigilancia Activa).

En riesgo intermedio favorable no se recomiendan métodos de imágenes (salvo para pacientes que opten por vigilancia activa).

En riesgo intermedio desfavorable se debe realizar un Centellograma Óseo más un estudio para evaluar partes blandas que puede ser TC de abdomen y pelvis con contraste ev. (puede incluirse TC de Tórax) o RM abdómino-pelviana.

PET-TC colina o PSMA, o RM corporal total puede indicarse para hallazgos equívocos en el Centellograma óseo.

PET-TC PSMA puede reemplazar a los métodos de imágenes convencionales (TC y Centellograma) .

En pacientes de alto y muy alto riesgo Centellograma Óseo más un estudio para evaluar partes blandas que puede ser TC de abdomen y pelvis con contraste ev. (puede incluirse TC de Tórax) o RM abdómino-pelviana.

El PET-TC colina es más sensible y, sobre todo, más específico que los métodos convencionales (TC y Centellograma) para detectar la presencia de compromiso nodal y óseo secundario. Ha demostrado mayor especificidad que el Centellograma óseo con menos hallazgos indeterminados. Además, presenta mayor sensibilidad y especificidad que la tomografía para la estadificación ganglionar (sensibilidad 62% y especificidad 92%).

Se ha demostrado la superioridad del PSMA PET TC respecto a los métodos de imágenes convencionales (tomografía y Centellograma) en la detección de compromiso nodal y óseo en pacientes con CaP de alto riesgo. La sensibilidad del PET CT fue del 85% vs el 38% para la combinación clásica. No obstante, se estima que la sensibilidad respecto al compromiso ganglionar estuvo sobreestimada, ya que en muchos casos no se contó con confirmación histopatológica. En un metaanálisis más reciente, de 18 estudios, la sensibilidad es de aproximadamente el 60% con una especificidad superior al 90%. Para la localización de metástasis óseas, los valores de sensibilidad y especificidad superan el 90% en la mayoría de las muestras realizadas .

### *5.4.4 Imágenes en la recaída bioquímica*

#### *5.4.4.1 Tomografía Computada y Centellograma.*

El rédito diagnóstico es bajo en pacientes asintomáticos. En pacientes con recaída bioquímica luego de prostatectomía radical las chances de hallazgos positivos es del 7% en valores de PSA < 7 ng/ml.

#### 5.4.4.2 PET-TC Colina.

La sensibilidad y especificidad para la localización del sitio de recurrencia es del 89%. La utilidad de este método se ve reflejada en la injerencia en la toma de decisiones. Se ha reportado una modificación en la modalidad o propósito del enfoque terapéutico en aproximadamente el 40% de los casos.

El rédito del PET-TC colina varía en relación al nivel de PSA y su cinética. La sensibilidad pasa del 36% en valores menores a 1 ng/ml de PSA al 73% en valores mayores a 3 ng/ml.

#### 5.4.4.3 PET-TC PSMA

Es la herramienta diagnóstica más precisa para la identificación de los sitios de recurrencia luego de una terapia radical, ante valores bajos o muy bajos de PSMA.

Según un metaanálisis publicado recientemente la sensibilidad asciende del 48% con un PSA de 0,2 ng/ml a 56% para 0,5 ng/ml hasta 70% para valores de 1 ng/ml. En valores superiores a 1 ng/ml la sensibilidad alcanza el 90%. Su performance es ampliamente superior al PET TC con colina. En un estudio comparativo entre ambos métodos, la sensibilidad con valores de PSA de 0,5 a 2,0 ng/ml es de 71% para el PET TC con PSMA vs 35% para colina.

### 5.3.5 Planificación de tratamiento con Lutecio-PSMA

El PSMA PET TC tiene un rol muy prometedor dentro de las terapias teragnósticas en pacientes con enfermedad avanzada, en especial con la utilización de partículas beta (LU-PSMA). Para evaluar la presencia de lesión con expresión del radiofármaco y, como se dijo previamente, para la determinación de la respuesta al tratamiento, su papel es fundamental. La elevada captación de las lesiones en el estudio de PET PSMA es un requisito imprescindible para plantear la aplicación de estas terapéuticas.

## 6- Biopsia de próstata (BxP)

La BxP es el método de elección para diagnosticar cáncer de próstata, aunque también se puede diagnosticar con biopsias de otros sitios o en forma clínica en pacientes con lesiones blásticas óseas y valores de PSA mayores a 100ng/ml.

### 6.1 Biopsia Prostática Transrectal

La BxP transrectal es el método estándar en la detección temprana el CaP. No se recomienda una biopsia a partir de un solo valor elevado de PSA, el mismo debe persistir elevado durante un par de semanas.

No se deben utilizar antibióticos con intención de disminuir el PSA.

Previo a la biopsia se debe realizar profilaxis antibiótica por vía oral o endovenosa, tales como las quinolonas. No se recomienda antibiótico terapia prolongada. La profilaxis antibiótica, habitualmente con quinolonas, es la regla. Sin embargo, el incremento de la resistencia a ésta, sugiere el cambio de la misma (o bien realizar biopsias perineales), dependiendo de cada comunidad. El rango de infecciones es entre 0.1 y 7%, mientras que las sepsis son entre 0,3 y 3,1%. Otras complicaciones de significado clínico son raras.



Aunque resulta una práctica habitual, no se ha demostrado utilidad de la limpieza rectal en la prevención de infecciones post procedimiento si se realiza profilaxis antibiótica previa.

Considerar que el uso de aspirina en bajas dosis no es una contraindicación del procedimiento.

Dicho procedimiento debe contemplar 12 tomas que incluyan biopsias de zonas periféricas laterales y de áreas sospechosas por tacto o imágenes. Las biopsias deben ser rotuladas por separado. Se debe realizar anestesia local previo al procedimiento. Pudiendo ser realizado bajo anestesia local o con sedación.

Las complicaciones de las BxP transrectales rondan entre el 0,1 y el 45%, siendo el sangrado y las infecciones las más comunes. El sangrado es entre 1,3 y 45%, siendo en su gran mayoría de escaso valor clínico. La necesidad de intervención por sangrado rectal es inusual.

Las biopsias por saturación en pacientes sin biopsia previa, no han demostrado un aumento estadísticamente significativo en el índice de detección del cáncer de próstata en comparación con las biopsias de 10 a 12 tomas.

## 6.2. BxP transperineal

A comienzos del siglo XX, los tumores eran clínicamente tan evidentes que solo eran necesarias escasas muestras para llegar al diagnóstico.

La BxP transperineal fue la primera aproximación para obtener histología de la zona que se palpaba como sospechosa en el examen dígito rectal, inicialmente por vía abierta y luego por punción.

No hubo grandes avances tecnológicos hasta la década del '80, con el advenimiento de la ecografía transrectal, que permitió la visualización de la glándula prostática convirtiendo a la BxP transrectal con guía ecográfica en el procedimiento estándar.

Recientemente, los avances de RMmp<sup>58,59,60,61</sup> volvieron a poner a la BxP transperineal en el centro de la escena ya que su uso complementario pudo demostrar mejor sensibilidad que la BxP transrectal standard.

Sin embargo, las sugerencias de las guías clínicas carecen de un alto nivel de recomendación ya que se basan en estudios con criterios no estandarizados, específicamente en relación al lugar y cantidad de toma de muestras.

## 7- Anatomía Patológica

**7.1 La clasificación vigente de los tumores epiteliales de próstata en la actualidad es la que corresponde a la establecida por la OMS / ISUP en 2016.**

### 7.1.1 Neoplasias glandulares

Adenocarcinoma acinar  
 Atrófico  
 Seudohiperplásico  
 Microquístico  
 De células espumosas  
 Mucinoso (coloide)  
 Con células de tipo anillo de sello  
 Células gigantes pleomorfas

Sarcomatoide  
 Neoplasia intraepitelial prostática  
 Alto grado  
 Carcinoma intraductal  
 Adenocarcinoma ductal  
 Cribiforme  
 Papilar  
 Sólido  
 Carcinoma urotelial

### 7.1.2 Neoplasias escamosas

Carcinoma adenoescamoso  
 Carcinoma de células escamosas  
 Carcinoma de células basales

### 7.1.3 Además de los tumores epiteliales, se describen:

Tumores neuroendocrinos  
 Tumores mesenquimáticos  
 Tumores hemolinfoides  
 Misceláneos  
 Metástasis

## 7.2 Adenocarcinoma de Próstata

El diagnóstico del adenocarcinoma acinar de próstata se basa en alteraciones arquitecturales y citológicas.

Las alteraciones arquitecturales fueron descriptas en el sistema de gradación establecido por Gleason en 1966, que ha ido sufriendo modificaciones hasta llegar en la actualidad a los Grupos de Grados. Teniendo en cuenta que los grados 1 y 2 de Gleason fueron eliminados, en la actualidad se utilizan los grados 3, 4 y 5. El score de Gleason o sumatoria, lo realizamos sumando los dos patrones que predominen en la muestra estudiada, colocando en primer lugar el grado más extenso (primario). Si sólo se observa un patrón, éste se suma a sí mismo. Si hubiera tres patrones en una BxP transrectal, se calcula el score colocando en primer lugar el dominante, y en segundo lugar el de mayor grado de los dos restantes. En caso de que se trate de una pieza quirúrgica, el segundo grado será el segundo en extensión y se mencionará en una nota la existencia de un tercer grado más agresivo.

En el 2014, la International Society of Urological Pathology (ISUP) propone una nueva clasificación que es aceptada por la OMS, que combina los grados en 5 Grupos según su pronóstico.

- Grupo 1: scores de Gleason  $\leq 6$
- Grupo 2: score de Gleason  $3 + 4 = 7$

- Grupo 3: score de Gleason  $4 + 3 = 7$
- Grupo 4: score de Gleason 8 ( $4 + 4$ ;  $3 + 5$ ;  $5 + 3$ )
- Grupo 5: score de Gleason 9-10 ( $5 + 4$ ;  $4 + 5$ ;  $5 + 5$ )

Esta gradación se correlaciona muy bien con el índice de recaída bioquímica a 5 años, por lo tanto, tiene una fuerte asociación con el pronóstico del paciente.

En los Grupos de Grado 2 y 3 se recomienda informar el porcentaje de grado 4.

Además, debido al pronóstico adverso que representan los elementos cribiformes, es necesario informar la presencia de los mismos cuando forman parte del grado 4.

### 7.2.2 Biopsias por aguja

A través de los años, el método que ha demostrado tener más eficiencia para la detección de neoplasias clínicamente significativas, utiliza un mínimo de 12 tomas remitidas en frascos separados. Esto permite ubicar la lesión topográficamente dentro de la glándula, lo que resulta beneficioso para planear estrategias terapéuticas tanto quirúrgicas como radiantes. Las biopsias de los diferentes sitios deben procesarse en forma separada.

Antes de procesarlas, se debe consignar el número de cilindros de cada frasco y la longitud de los mismos.

Para poder asegurar una buena inclusión y que los cilindros queden óptimamente alineados para su procesamiento, se recomienda no poner más de 3 cilindros por bloque de parafina. Estas recomendaciones son más importantes para las biopsias dirigidas por mpMRI.

Las biopsias deben ser remitidas con los datos clínicos y antecedentes del paciente: edad, nivel sérico de PSA, características del tacto rectal, antecedentes de tratamiento hormonal o radiante, etc.

#### 7.2.2.1 Microscopía

El diagnóstico de CaP se basa en la histología. Además de los mencionados patrones arquitecturales que definen los grados, existen criterios citológicos tales como la ausencia de células basales y la presencia de nucléolo evidente. En general el diagnóstico se puede hacer con las tinciones de rutina, aunque en casos de lesiones pequeñas puede ser necesario efectuar inmunohistoquímica. Cada biopsia debe ser reportada individualmente, incluyendo su ubicación, el tipo histológico y el Grupo de Grado acorde a la ISUP.

En las biopsias dirigidas por RMmp se informa el Grupo de Grado por cada lesión biopsiada. Si la biopsia dirigida es negativa para neoplasia, es importante especificar qué cambio benigno tiene (inflamación intensa, hiperplasia fibromuscular, inflamación granulomatosa, etc).

En los grupos de Grado 2 y 3, es importante especificar el porcentaje de grado 4 que existe, así como también aclarar si está presente el componente cribiforme.

En caso de que se identifique en las biopsias invasión linfovascular o extensión extraprostática, la misma debe ser reportada.

Siempre se debe cuantificar la cantidad de tumor, lo cual se puede expresar por mm lineales en cada cilindro, o utilizando porcentaje.

Se puede efectuar un grado global de ISUP que involucre todos los cilindros afectados, estimando la extensión y el grado de la lesión en cada cilindro, y trasladándolo a una extensión total.

Por ejemplo, si un paciente tiene en dos cilindros una neoplasia compuesta enteramente por grado 3 (Grupo de Grado 1), y en otro cilindro tiene completamente grado 4 (Grupo de Grado 4), el Grupo de Grado global será 2 o 3 dependiendo de la longitud total que tenga la lesión con Grupo Grado 1 respecto a la longitud que tenga en el único cilindro con Grupo Grado 4.

Todas aquellas biopsias que no tengan elementos glandulares deben ser consideradas inadecuadas para diagnóstico.

#### 7.2.2.2 PROTATECTOMIA RADICAL

La pieza de prostatectomía radical debe ser medida (3 dimensiones en centímetros) y pesada (sin las vesículas seminales). Se recomienda una fijación de 24 hs en formol buffer antes de iniciar los cortes.

Siempre es necesario pintarla con tinta para poder evaluar los márgenes.

La base y el pico se recomiendan ser estudiados por separado, con una resección de los mismo tipo cono y luego cortes (para)sagitales o radiales. También se debe estudiar el sitio de desembocadura de cada una de las vesículas seminales.

Si fuera posible, se recomienda el estudio completo de la glándula, lo cual permite evaluar la multifocalidad y la heterogeneidad tumoral. Sin embargo, por razones de costo, se acepta la inclusión parcial. Cuando se elige esta opción, se recomienda especificar cuál es el método de inclusión parcial que se eligió. Es recomendable estudiar en forma completa la parte posterior.

Luego de haber resecado la base, el pico, y la desembocadura de ambas vesículas seminales, la glándula debe ser cortada en tajadas paralelas cada 3 a 4 mm, en forma perpendicular al eje de la uretra.

Posteriormente, y de acuerdo a las posibilidades del laboratorio, se puede realizar inclusión por cuadrantes o de la tajada completa.

### Microscopía

Para el diagnóstico, se utilizará el método de los Grupos de Grado de ISUP / OMS, a excepción de aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento previo (por ej. radioterapia). En estos casos, no se debe realizar grado ni Score de Gleason ni Grupo de Grado.

Si existiera un tercer patrón grado 5 que representa más del 5% del volumen de la neoplasia, se lo debe incluir en la sumatoria. Si fuera menos del 5%, se agrega como nota para constatar la existencia del mismo.

La extensión extraprostática es la infiltración de la neoplasia en el tejido adiposo o más allá de los límites (bandeletas neurovasculares, próstata anterior). La infiltración del cuello vesical se considera extensión extraprostática. No sucede lo mismo con la infiltración del ápex.

No está claramente definida la diferencia entre extensión “focal” o “extensa” (un campo de gran aumento, escasas glándulas, etc).

En cuanto a los márgenes, es importante tener en cuenta que un margen positivo es un factor de riesgo de recaída bioquímica. Se considera un margen positivo cuando las células neoplásicas están en contacto con la tinta china. Cuando la resección tiene muchas alteraciones artefactuales por método de obtención, a veces no es posible evaluar márgenes.

Se debe informar la topografía del margen comprometido, la extensión en mm (menos de 1 mm es compromiso focal, más de 1 mm es compromiso extenso) y el grado de Gleason que se halla en el sector comprometido. También es importante establecer si es un margen “intraprostático” o “ex-

traprostático”, ya que en la primera situación estaríamos indicando que no ha sido posible evaluar si hay o no extensión extraprostática.

El resto de la glándula debe ser evaluada para valorar la presencia de otras entidades asociadas (carcinoma intraductal, PIN).

Para considerar infiltración de las vesículas seminales debemos constatar la presencia de neoplasia en el sector muscular, no en el tejido conectivo intersticial.

### 7.3 LESIONES SOSPECHOSAS PERO NO DIAGNOSTICAS

En algunas circunstancias los hallazgos microscópicos nos hacen sospechar la existencia de un adenocarcinoma, pero sin embargo faltan signos morfológicos contundentes que permitan diagnosticarlo. Esto sucede hasta en el 5% de las biopsias. En esta situación a veces se puede utilizar el diagnóstico de “Proliferación Microacinar Atípica” (ASAP es la sigla en inglés). Lo más recomendado en estas situaciones es realizar más cortes (desgaste del material), efectuar consulta con otros colegas con experiencia en uropatología, o efectuar inmunohistoquímica para identificar las células basales (citoqueratina de alto peso molecular clon 34βE12 y/o p63). Si la sospecha persiste se recomienda diagnosticar “Lesión sospechosa pero no diagnóstica de adenocarcinoma”, y sugerir la realización de una nueva toma biopsia. Esta debe ir dirigida a la zona sospechosa, pero también debe abarcar zonas adyacentes del mismo lóbulo y del opuesto. Estas nuevas biopsias se aconseja realizarlas entre los 3 y los 6 meses del diagnóstico anterior. La presencia de adenocarcinoma en estudios subsecuentes alcanza hasta el 40% de los pacientes.

Si además estas lesiones “sospechosas pero no diagnósticas” se asocian a PIN de alto grado, el cuadro se denomina Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grado con Glándulas Atípicas Adyacentes (PINATYP), lo que aumenta considerablemente la posibilidad de hallar un adenocarcinoma en biopsias posteriores.

#### Uso de la inmunohistoquímica

La utilización más frecuente de inmunohistoquímica en patología prostática es para detectar células basales cuando se trata de hacer un diagnóstico diferencial entre PINAG y adenocarcinoma infiltrante. En estos casos se suele utilizar citoqueratina 34βE12 y/o p63. Se debe tener en cuenta que la interpretación debe ser cautelosa. La presencia de las células basales descarta la existencia de adenocarcinoma invasor. Sin embargo, la ausencia de las mismas no es condición suficiente para realizar el diagnóstico de adenocarcinoma, ya que en ocasiones puede haber acinos normales en los que no se identifican las células basales.

Un biomarcador de utilidad, presente en las células de adenocarcinoma prostático, es la AMACR, pero también debe ser interpretado con cuidado en el contexto morfológico global.

### 7.4 INFORME ANÁTOMO PATOLÓGICO

El reporte del patólogo debe incluir:

1. Punciones
  - a. Score de Gleason y Grupo de Grado (OMS 2016)

En los grupos 2 y 3, se debe informar porcentaje de grado 4 y constatar la existencia de elementos cribiformes.

- b. Cuantificación y extensión de la neoplasia
  - i. Cantidad de cilindros afectados

- ii. Extensión de la infiltración en cada cilindro (mm lineales o porcentaje)
  - iii. Eventualmente extensión extraprostática o compromiso de vesículas seminales
  - c. Presencia de PINAG acompañante
  - d. Presencia de carcinoma intraductal
  - e. Tipo histológico (si fuera diferente al adenocarcinoma clásico)
2. Prostatectomía radical
- a. Peso y volumen de la pieza
  - b. Score de Gleason y Grupo de Grado (OMS 2016)
  - c. Cuantificación y topografía de la lesión
    - i. Ubicación del proceso
    - ii. Tamaño de la lesión (en cm o en % del volumen total)
    - iii. Si hubiere más de un tumor, cada uno debe tener asignado su score de Gleason y Grupo de Grado
  - d. Compromiso o no de tejidos extraprostáticos (si existe, con topografía y extensión)
  - e. Compromiso o no de base y pico
  - f. Compromiso o no de vesículas seminales
  - g. Márgenes de resección: si estuvieran comprometidos informar topografía, extensión, intra / extraprostático y grado presente en el margen
  - h. Presencia de PINAG
  - i. Presencia de carcinoma intraductal
  - j. Tipo histológico (si fuera diferente al adenocarcinoma clásico)

3. Adenomectomías y resección transuretral

Cuando en este tipo de resecciones se identifica un adenocarcinoma, se debe consignar el Score de Gleason y el Grupo de Grado, además de cuantificar la lesión. En las resecciones transuretrales se expresa en porcentaje de material comprometido. En las adenomectomías puede ser en cm o en porcentaje.

## 8- Estudios Genéticos:

### 8.1 Testeo Germinal (estudio genético del paciente)

Es necesario realizar testeo de la línea germinal en pacientes con:

- Historia familiar positiva:
  - Padre o hermano con diagnóstico de CaP antes de los 60 años; múltiples familiares con CaP o que murieron por cáncer de próstata (Grupos ISUP 2 a 5).
- Más de 3 cánceres del mismo lado familiar diagnosticados en  $\leq 50$  años de edad (Mama, cáncer de Colon, Conductos biliares, Endometrio, Gástrico, Renal, Melanoma, Ovario, Pán-

creas, Próstata (Grupos ISUP 2 a 5), Intestino delgado, Urotelio.

- CaP localizado de Alto Riesgo; Muy Alto Riesgo, Regional y Metastásico de inicio independientemente de la historia familiar.
- Ascendencia Judío Askenazí.

#### Histología Intraductal

Se recomienda Panel de Genes BRCA 1; BRCA2; ATM; PALB2, CHEK2; MLH1; MSH2; MSH6 y consejo genético ante la detección de dichas mutaciones. La detección de mutaciones germinales en pacientes con enfermedad metastásica puede utilizarse para informar sobre futuros tratamientos o determinar elegibilidad para ensayos clínicos

### 8.2 Testeo somático

Es necesario el testeo somático (material obtenido del tumor primario o metastásico) en: Cáncer de próstata Metastásico de inicio, Regional (N1) y CPRCM con Panel que incluya BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, MLH1; MSH2, MSH6 <sup>51</sup>

Testeo Molecular multi-genómico (Prolaris; Decipher, OncotypeDx) en pacientes con cáncer de Próstata de bajo riesgo e Intermedio-favorable (Prolaris; Decipher, OncotypeDx) y en, intermedio-desfavorable y Alto riesgo (Prolaris; Decipher), con expectativa de vida  $\geq 10$  años.

Esta información puede ser usada para consejo genético, utilización de Olaparib en CPRCM y/o elegibilidad para ensayos clínicos con Inhibidores PARP.

Si se detecta mutaciones MLH1; MSH2, MSH6 se debe referir a consejo genético por la posibilidad de Síndrome de Lynch. Dichas mutaciones con inestabilidad de microsátélites (MSI-H) o deficiencia en la reparación del ADN (dMMR) podrían indicar elegibilidad a Pembrolizumab en CPRCM.

Con respecto a los Testeos multi-genómicos proveen información pronóstica y predictiva independiente, más allá de la categorización clínico-patológica de los grupos de riesgo y CAPRA en cáncer de próstata localizado para esquemas de Vigilancia Activa y para necesidad de intensificar tratamiento post prostatectomía radical o radioterapia.

## 9- Estadios y grupos de riesgo del cáncer de próstata:

La estadificación intenta determinar en qué etapa de su historia natural se encuentra el cáncer de próstata cuando es diagnosticado, ya que ello permitirá presentarle al paciente las distintas alternativas terapéuticas de acuerdo a la etapa evolutiva en que se encuentre el tumor.

A tal efecto, se recomienda el uso del sistema de estadificación TNM (8° Edición AJCC/ UICC). Se sugiere la clasificación de grupos de riesgo para establecer el pronóstico y guiar el tratamiento. Al informar el score de Gleason, debe agruparse de acuerdo a los grupos de grado de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP 2014).

## 9.1 Estadificación TNM

### 9.1.1 Estadificación del tumor primario T

Es el que mayores implicancias posee sobre la decisión terapéutica del cáncer de próstata localizado, ya que debe distinguir entre una enfermedad intracapsular (T1-T2) y una extracapsular (T3- T4).

El método más comúnmente empleado y que es adecuado para la mayoría de los casos es el tacto rectal. Sin embargo, tiende a subestimar la extensión tumoral y se correlaciona en menos del 50% de los casos con el estudio anatomopatológico del tumor por lo que algunos pacientes requerirán una estadificación más precisa.

### Clasificación de TNM (8° edición - 2017)

#### Estadificación T Clínica

- TX El tumor primario no puede evaluarse
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- T1 Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o diagnóstico por imágenes
  - T1a Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en  $\leq 5\%$  del total de la muestra resecada
  - T1b Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en  $> 5\%$  del total de la muestra resecada
  - T1c Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja (por ejemplo, debido a un PSA elevado)
- T2 Tumor confinado a la glándula prostática a
  - T2a Tumor confinado a  $\leq 50\%$  de un lóbulo prostático
  - T2b Tumor confinado a  $> 50\%$  de un solo lóbulo prostático
  - T2c Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos
- T3 Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática b (implica extensión extracapsular, no solo contacto capsular)
  - T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral)
  - T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(es)
- T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes: pared pelviana, recto, esfínteres externos, vejiga o músculos elevadores (excepto vesículas seminales)
  - a) 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.
  - b) La invasión hacia el ápice prostático o hacia la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2

#### Estadificación T Anatomopatológica (pT)

#### No hay clasificación anatomopatológica T1

- pT2 Tumor confinado a la glándula prostática
- pT2a Tumor confinado a  $\leq 50\%$  de un lóbulo prostático
- pT2b Tumor confinado a  $> 50\%$  de un solo lóbulo prostático



- pT2c Compromiso de ambos lóbulos prostáticos
- pT3 Tumor con extensión extraprostática
- pT3a Tumor con extensión extraprostática o invasión microscópica del cuello vesical a
- pT3b Tumor con invasión de vesículas seminales
- pT4 Tumor con invasión del recto, músculos elevadores del ano y/o pared pelviana
  - Los márgenes quirúrgicos positivos se deben indicar mediante un descriptor R1 (enfermedad residual microscópica).

### 9.1.2 Estadificación de ganglios linfáticos regionales N

#### Estadificación N Clínica

- NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0 Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos
- N1 Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

#### Estadificación N Anatomopatológica (pN)

- pNX Ganglios linfáticos regionales no incluidos en la muestra
- pN0 Sin ganglios linfáticos regionales positivos
- pN1 Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

### 9.1.3 Metástasis a distancia M .Estadificación M

- M0 Ausencia de metástasis a distancia
- M1 Presencia de metástasis a distancia
  - M1a Presencia de metástasis en ganglio(s) linfático(s) no regionales
  - M1b Presencia de metástasis en tejido óseo
  - M1c Existencia de metástasis a distancia en otro(s) sitio(s) (con o sin compromiso óseo)

<b>CÁNCER DE PRÓSTATA</b>					
<b>GRUPOS DE RIESGO DE D'AMICO</b>			<b>CLASIFICACIÓN ISUP</b>		
<b>RIESGO</b>	<b>TNM</b>	<b>PSA</b>	<b>SCORE DE GLEASON</b>		<b>GRUPO PRONÓSTICO</b>
Bajo	T1a-T2a	<10	6	(3+3)	1
Intermedio	T2b	10-20	7	(3+4)	2
			7	(4+3)	3
Alto	T2c	>20	8	(4+4) (3+5) (5+3)	4
	T3 T4		9-10	(4+5) (5+4) (5+5)	5

## 9.2 Grupos de Riesgo

### 9.2.1 Grupos de riesgo EAU

En la siguiente tabla se detallan los grupos de riesgo para recaída bioquímica en tumores localizados y localmente avanzados

### 9.2.2 Alto riesgo según criterios Stampede

Hay un subgrupo especial de pacientes de alto riesgo según el estudio Stampede<sup>125</sup> que incluye a pacientes con ganglios positivos (N1) o dos de tres de los siguientes: Estadio T3 o T4, PSA mayor o igual a 40ng/ml o Gleason 8/9/10 (ISUP grados 4 o 5). Estos pacientes se benefician intensificando con Abiraterona por dos años al realizar radioterapia prostática.

## 10- Tratamiento del Cap localizado

Ante el diagnóstico de CaP y luego de realizada la estadificación correspondiente para determinar la condición de enfermedad localizada, se deberá discutir con el paciente todas las opciones de tratamiento disponibles de acuerdo al grupo de riesgo al cual pertenezca, detallando los riesgos y beneficios de cada terapia.

No solo se tendrá en cuenta una expectativa de vida mayor a 10 años para definir un tratamiento radical, sino también las comorbilidades, la fragilidad y el status de salud global.

Los nomogramas son un elemento predictivo que utiliza diferentes variables para predecir resultados, sin embargo, ninguno de los existentes tiene una precisión perfecta. Se pueden utilizar para individualizar la toma de decisiones de tratamiento para los hombres que contemplan la vigilancia activa, la prostatectomía radical, la preservación de las bandeletas neurovasculares o la omisión del tratamiento de cadenas ganglionares durante la prostatectomía radical o la radioterapia. A su vez se pueden utilizar para estimar la sobrevida libre de recaída bioquímica postoperatoria o el beneficio potencial de la radioterapia adyuvante o de rescate después de una prostatectomía radical.

Se sugiere utilizar el modelo de riesgo para iniciar la discusión de opciones de tratamiento del CaP localizado y utilizar los nomogramas existentes para aportar información adicional individualizada en cada paciente.

## 10.1 TRATAMIENTOS SEGÚN GRUPO DE RIESGO

### 10.1.1 Riesgo bajo:

En pacientes de riesgo bajo, existe el riesgo de sobretratamiento, por lo que la vigilancia activa (VA) es una opción en pacientes seleccionados.

La VA tiene como objetivo evitar tratamientos innecesarios en pacientes con CaP clínicamente localizado que no requieren un tratamiento inmediato. Por otro lado, con un control adecuado se podría identificar qué pacientes expresan un patrón de mayor agresividad (re-clasificación) para pasar a un tratamiento activo sin resignar chances de curación.

A la hora de indicar VA, es muy importante seleccionar adecuadamente los pacientes, definir el tipo de control y frecuencia y definir qué criterio utilizar para salir de VA a un tratamiento activo.

En los pacientes que apliquen para VA se recomienda una BxP confirmatoria a realizarse durante el primer año. No está definido el tipo de biopsia ni su periodicidad.

Una de las guías que nos permite llevar a cabo un seguimiento adecuado de los pacientes en VA, es el PRIAS (Prostate Cancer Research International Active Surveillance).

Los criterios que toman en cuenta para ingresar en VA son: Gleason + (3+3) / ISUP 1, hasta 2 cores positivos con <50% del core comprometido, PSA <10, tacto rectal T1c/T2a y PSA<sub>dt</sub> <0.2.

En cuanto al seguimiento, se debe hacer un PSA y tacto rectal cada 4 meses por 2 años con una BxP confirmatoria al año de ingresar en VA.

Para aquellos pacientes de bajo riesgo que no sean candidatos a vigilancia activa y que tengan una expectativa de vida mayor a 10 años, sería razonable considerar la prostatectomía radical o radioterapia/braquiterapia como alternativas terapéuticas.

### 10.1.2 Riesgo Intermedio:

En los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, la prostatectomía radical ofrece mayor beneficio en sobrevida global en comparación con la falta de tratamiento inicial y la radioterapia externa con terapia de Deprivación Hormonal (TDA) o sin ella. La falta de tratamiento se relaciona con peor supervivencia, con una mortalidad cáncer específica a 10 y 15 años de 13% y 19.6% respectivamente.

La presencia de cualquier patrón de grado 4 se asocia con un riesgo 3 veces mayor de metástasis en comparación con ISUP de grado.

Dos estudios randomizados compararon la PR vs watchful waiting (SPCG-4 y PIVOT trial). En el estudio SPCG-4, la muerte por cualquier causa (RR: 0,71, IC del 95%: 0,53-0,95), muerte por CaP (RR: 0,38, IC del 95%: 0,23-0,62) y metástasis a distancia (RR: 0,49, 95% % IC: 0,32-0,74) se redujeron significativamente en el CaP de riesgo intermedio a los 18 años. Concluye que los pacientes se benefician de la prostatectomía radical con una media de 2.9 años de vida ganados.

En el ensayo PIVOT en la era PSA temprana, según un análisis de subgrupos planificado previamente entre hombres con tumores de riesgo intermedio, la PR redujo significativamente la mortalidad por todas las causas (HR: 0,69, IC del 95%: 0,49-0,98), pero no la muerte por CaP (0,50, IC del 95%: 0,21-1,21) a los 10 años.

El riesgo de tener ganglios positivos en riesgo intermedio se sitúa entre el 3,7 y el 20,1%, por lo que se recomienda realizar linfadenectomía pélvica ampliada sí el riesgo estimado de pN + supera el 5% según el normograma de Briganti.

Con respecto a la radioterapia externa, los pacientes aptos para recibir TDA, deberían recibir IMRT combinada con TDA a corto plazo (4-6 meses). Para los pacientes que no son aptos para TDA (p. Ej., Debido a comorbilidades) o que no desean aceptar TDA, el tratamiento recomendado es IMRT (7600-7800 cGy).

A modo de resumen, se deberá indicar prostatectomía radical a aquellos pacientes de riesgo intermedio con una expectativa de vida mayor a 10 años y ofrecer preservación de bandeletas neurovasculares a aquellos que presenten bajo riesgo de enfermedad extracapsular. Se deberá realizar linfadenectomía pélvica ampliada a aquellos con un score de Briganti >5%.

Como mencionamos anteriormente, los pacientes que opten por radioterapia externa IMRT/IGRT, se benefician con un ciclo corto de 4-6 meses de TDA.

Se puede ofrecer braquiterapia de baja tasa (I125) a pacientes con ISUP grado 2 con <33% de cores de biopsia comprometido, sin una RTUP reciente y una buena puntuación IPSS.

### **10.1.3 Riesgo Alto:**

El CaP de alto riesgo representa el 15% de todos los diagnosticados. Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de recaída bioquímica, metástasis a distancia y muerte por CaP.

Actualmente no hay un consenso sobre el manejo óptimo de estos casos y este grupo de pacientes requieren en muchas ocasiones un tratamiento multimodal.

Se recomienda realizar prostatectomía radical y linfadenectomía ampliada en pacientes seleccionados de alto riesgo. Muchos de estos pacientes, requerirán radioterapia adyuvante o de salvataje de acuerdo a los hallazgos en la anatomía patológica o al comportamiento del PSA luego de la cirugía.

En un análisis comparativo de pacientes tratados con neoadyuvancia con nuevos agentes hormonales versus Prostatectomía radical, se demostró que los pacientes libres de recaída bioquímica a 3 años fue mayor en los pacientes que recibieron neoadyuvancia con nuevos agentes hormonales (59% vs15%) así como la sobrevida libre de metástasis (96% vs 68%).

Actualmente hay estudios en desarrollo que incorporan la Apalutamida + TDA previa y posterior a la prostatectomía radical en pacientes de alto riesgo teniendo como objetivo principal una mejoría en la respuesta patológica completa y en sobrevida libre de metástasis.

## **11- Radioterapia Prostática**

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con radioterapia guiada por imágenes (IGRT) es actualmente ampliamente reconocida como el mejor enfoque disponible para Radioterapia Externa.

### **11.1 RADIOTERAPIA DE HAZ EXTERNO (RTE)**

La radioterapia de haz externo de intensidad modulada y la radioterapia de haz externo de arco volumétrico (VMAT) emplean colimadores dinámicos multilamina, que se adaptan automática y continuamente a los contornos del volumen objetivo, esto produce una reducción significativa de la toxicidad genitourinaria (GU) aguda y tardía > 2 y la toxicidad GI a favor de la IMRT, mientras que las tasas libres de recurrencia bioquímica no difirieron significativamente al comparar la IMRT con la radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D).

Un metanálisis de 23 estudios con 9.556 pacientes, concluyó que la IMRT disminuye significativamente la aparición de toxicidad GI aguda de grado 2-4, toxicidad GI tardía y sangrado rectal tardío, y logra una mejor supervivencia libre de recaídas del PSA en comparación con RTC-3D.

En conclusión, la IMRT más la IGRT siguen siendo el estándar de atención para el tratamiento.

#### **11.1.1 DOSIS**

El control local es un tema crítico para el resultado de la radioterapia, se ha demostrado que el fracaso local debido a la dosis total insuficiente es pronóstico para la muerte por CaP.

Se ha demostrado que la escalada de dosis (rango 74-80 Gy) tiene un impacto significativo en la recaída bioquímica a 10 años, así como en las metástasis y la mortalidad específica de la enfermedad.

En la práctica diaria, se recomienda una dosis mínima de > 74 Gy para EBRT más bloqueo androgénico, sin recomendaciones diferentes según el grupo de riesgo del paciente. Si se utilizan la IMRT y la IGRT para el aumento de la dosis, las tasas de efectos secundarios tardíos graves (> grado 3) para el recto son del 2-3% y para el tracto GU del 2-5%.

### ***11.1.2 HIPO-FRACIONAMIENTO***

La RTE fraccionada utiliza diferencias en la capacidad de reparación del ADN del tejido normal y tumoral y las células que proliferan lentamente son muy sensibles a un aumento de la dosis por fracción. Un metanálisis de 25 estudios que incluyeron >14,000 pacientes concluyeron que, Dado que CaP. tiene una tasa de proliferación lenta, la RTE hipo-fraccionada (HFX) podría ser más efectiva que las fracciones convencionales de 1.8-2 Gy.

La HFX moderada solo debe ser realizada por equipos experimentados que utilicen RTE de alta calidad utilizando IGRT e IMRT y se deben cumplir los protocolos de fase III publicados-.

Ultra-HFX se ha definido como radioterapia con > 3,4 Gy por fracción. Requiere IGRT y radioterapia corporal estereotáctica (SBRT).

El control bioquímico a corto plazo es comparable al fraccionamiento convencional. Sin embargo, existen preocupaciones sobre la GU de alto grado y la toxicidad rectal y los efectos secundarios a largo plazo aún no se conocen .

### ***11.1.3 DEPRIVACIÓN HORMONAL ASOCIADA A RADIOTERAPIA***

La combinación de RT con TDA ha demostrado definitivamente su superioridad en comparación con RT sola seguida de TDA diferida en la recaída .

La duración del bloqueo hormonal difiere según el riesgo de la enfermedad.

Para la enfermedad de riesgo intermedio una duración corta de alrededor de 4 a 6 meses es óptima . Se recomienda bloqueo hormonal de 6 meses en pacientes con volumen prostático mayor a 50 gr o que presenten obstrucción infra vesical.

Los pacientes de alto riesgo requieren una TDA de mayor duración, entre 24 y 36 meses ya que los bloqueos de corta duración no incrementan sobrevida global en estos pacientes.

Los pacientes de alto riesgo según criterios Stampede deberán realizar TDA intensificada con Abiraterona por dos años ya que se ha demostrado que en estos pacientes es superior a TDA.

## **11.2 BRAQUITERAPIA**

### ***11.2.1 Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR)***

Utiliza semillas radiactivas implantadas permanentemente en la próstata. Se debe indicar en pacientes con: Estadio cT1b-T2a N0, M0; ISUP grado 1 con < 50% de los cilindros de biopsia involucrados con cáncer o ISUP grado 2 con < 33% de los cilindros de biopsia involucrados con cáncer; un nivel inicial de PSA de < 10 ng / mL; una puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS) < 12 y una tasa de flujo máxima >15 ml / min en las pruebas de flujo urinario.

Los pacientes con una Resección Transuretral prostática (RTUp) previa pueden someterse a braquiterapia sin un aumento en el riesgo de toxicidad urinaria, debe haber al menos un intervalo de 3 meses entre la RTU y la braquiterapia .

Se ha demostrado una correlación significativa entre la dosis implantada y el control bioquímico. Una D90 (dosis que cubre el 90% del volumen de la próstata) de > 140 Gy conduce a una tasa de control bioquímico significativamente mayor (PSA < 1.0 ng / ml) después de 4 años (92 vs. 68%).

No hay ningún beneficio en la adición de ADT neoadyuvante o adyuvante a la monoterapia con LDR. La braquiterapia de baja tasa de dosis se puede combinar con RTE en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto.

### *10.1.2 Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR)*

Utiliza una fuente radiactiva introducida temporalmente en la próstata para administrar radiación, se puede administrar en fracciones únicas o múltiples y a menudo se combina con RTE de al menos 45 Gy.

Se ha reportado un único ER de RTE (55 Gy en 20 fracciones) vs. RTE (35,75 Gy en 13 fracciones), seguido de braquiterapia HDR (17 Gy en dos fracciones durante 24 horas)<sup>117</sup>. En 218 pacientes con CaP confinado a órganos, la combinación de RTE y braquiterapia HDR mostró una mejora significativa en la tasa de SLEb (p = 0,04) a los 5 y 10 años (75% y 46% en comparación con 61% y 39%). Sin embargo, se observó una tasa muy alta, poco común, de recurrencias tempranas solo en el brazo de RTE, incluso después de 2 años, posiblemente debido a una dosis inferior al estándar actual utilizado.

## **12- Manejo de la recurrencia post tratamiento local**

### **12.1 Post Prostatectomía Radical**

Luego de una prostatectomía lo ideal es obtener un valor de PSA indetectable. Se define la recaída bioquímica (RB) luego de una prostatectomía radical al valor de PSA detectable o aumento del valor postquirúrgico cuando alcanza o supera 0.2 ng/ml con una segunda confirmación igual o mayor a 0.2 ng/ml. Ante un valor de PSA de 0,2 ng/ml se indica realizar un estudio con PET PSMA.

Hasta el 40% de los pacientes tratados con prostatectomía radical presentaran RB. Menos del 70% de los pacientes con RB son rescatados (última oportunidad de tratamiento con fines curativos).

#### *12.1.1 ROL DE LA RADIOTERAPIA*

Las dosis recomendadas prescriptas para radioterapia de adyuvancia/salvataje post prostatectomía entre 64 a 70 Gy en fraccionamiento estándar. La recurrencia macroscópica probada por BxP puede requerir mayor dosis.

Tratamiento de hipofraccionamiento pueden ser realizados en 25 fracciones de 2.5 Gy día como alternativa al fraccionamiento convencional de 66.6 Gy en 37 fracciones

La IMRT es considerada gold estándar tanto en adyuvancia como rescate por su perfil superior de entrega de dosis ultra conformada y menor posibilidad toxicidad gastro-intestinal como géni-to-urinaria respecto a RT 3D. Los volúmenes target incluyen el lecho prostático y pueden incluir la pelvis entera de acuerdo al criterio médico.

#### 12.1.1.2 Radioterapia Adyuvante

Se debe indicar ante la persistencia de PSA post prostatectomía radical o ante la presencia de factores de mal pronóstico postoperatorios que impactan en recurrencia local y bioquímica (margen positivo, enfermedad extra-prostática, infiltración de vesículas seminales y Gleason score mayor o igual a 8) dentro de 4 a 6 meses de operado el paciente. Se demostró que aquellos pacientes con más de 2 o más factores desfavorables (pT3b/T4, Gleason 8-10, Ganglios positivos, clasificación genómica adversa) elevada se benefician con RT adyuvante.

La radioterapia Adyuvante fue evaluada en estudios randomizados, con diferentes objetivos primarios, mostrando todos ellos mejoría del período libre de recaída bioquímica (PLE) del 75% vs 50% a favor de RT, similar sobrevida global (SG), sobrevida libre de metástasis (MFS) y mortalidad por cáncer prostático (PCSM). El único trabajo con seguimiento a 13 años que mostró mejoría de SG y MFS es trabajo del SWOG<sup>32</sup>.

#### 12.1.1.3 Radioterapia de Salvataje

Indicación de tratar con RT a pacientes con PSA detectable. Se pueden establecer tres escenarios: Salvataje extra temprano (PSA < 0.2 ng/ml), Salvataje temprano (PSA 0.2 – 0.5 ng/ml) y salvataje tardío (PSA > 0.5 ng/ml).

Se considera el mejor escenario para irradiar el salvataje extra temprano dada la evidencia en mejoría de PLE bioquímica y MFS, no obstante, también el salvataje temprano mostró beneficio en mismos objetivos anteriores.

#### 12.1.1.4 Adición de TDA al tratamiento de radiante de rescate

Dos estudios han evaluado el impacto positivo del agregado de TDA en recurrencia.

En el RTOG 9601<sup>42</sup> pacientes pT3 N0, pT2N0 con margen positivo o PSA 0,2 a 4 ng/ml RT en lecho prostático con 2 años de bicalutamida (150mg/día) demostró mejoría en la sobrevida y sobrevida libre de metástasis. Un análisis secundario del RTOG 9601 encontró que los pacientes con PSA ≤0.6ng/ml no tuvieron mejoría en sobrevida global con la adición del antiandrógeno, sino en aquellos con valores de PSA > 1.5 ng/ml. En adición, resultados de un análisis retrospectivo de especímenes de PR de pacientes del 9601 sugieren que aquellos con bajo nivel de PSA y bajo score Decipher derivan en menor beneficio (desarrollo de metástasis a distancia, SG) de bicalutamida respecto a aquellos con alto score Decipher (GC >0,6).

En el estudio GETUG-16<sup>43</sup> sal realizar RT con 6 meses de TDA (agonista LHRH) mejoró la progresión bioquímica a 5 años en ensayo prospectivo versus radioterapia sola en pacientes con elevación de PSA entre niveles de 0,2 ng/ml en pacientes luego de PR, mostrando beneficio tanto en pacientes de alto como bajo riesgo de recaída.

#### *12.1.1.5 RT en lecho prostático +/- Pelvis*

Dada la controversia en impacto de SG con el agregado de RT pelviana, El ensayo en curso SPPORT RTOG 0534 de pacientes con niveles de PSA entre 0,1 y 2 ng/ml al menos 6 semanas luego de PR ha reportado resultados preliminares. El resultado primario de porcentaje de pacientes con SLP a 5 años fue superior en aquellos que recibieron hormonoterapia e irradiación tanto de lecho quirúrgico como pelvis respectivamente. El análisis post hoc del trabajo mostró significancia en SLP cuando el PSA pre-RT es  $> 0,34$  ng/ml

#### **12.1.1.6 Aduvancia vs Salvataje Temprano/Extra-Temprano**

Tres trabajos randomizados: RADICALS, GETUG 17, RAVES no mostraron diferencia en PLE o MFS entre ambos y con mayor toxicidad local en rama adyuvante y un meta-análisis de estos trabajos: ARTISTIC mostró una diferencia potencial de 1% a 5 años a favor de salvataje temprano. Por lo tanto la observación o salvataje temprano debería ser estándar of care en pacientes con PSA  $< 0.1$  ng/ml. Es importante destacar que estos trabajos irradiaron a una población favorable, solo el 15% eran Gleason 8-10 y 19% tenían compromiso de vesículas seminales.

### **12.2 Recaída luego de radioterapia como tratamiento inicial**

Más del 90% de los pacientes irradiados como tratamiento local inicial no son rescatados. Se define con recaída bioquímica post radioterapia a un valor de PSA superior a 2ng/ml del nadir obtenido luego del tratamiento radiante (criterio de Phoenix).

Las opciones terapéuticas en estos pacientes son TDA o procedimientos locales como PR de rescate (PRR), crioterapia, braquiterapia intersticial, HIFU y Radioterapia Estereotáxica Extracranial (SBRT).

#### *12.2.1 Prostatectomía de rescate*

La recurrencia post radioterapia tiene mejor respuesta a los tratamientos de salvataje cuando el nivel de PSA al momento del tratamiento es bajo ( $< 5$ ng/ml). Se debe realizar la biopsia en forma previa a la PRR si la estadificación no revela enfermedad metastásica. En estos casos se sugiere estadificación con PET PSMA (ver diagnóstico por imágenes).

La PRR con linfadenectomía es una cirugía as demandante que la PR y debería realizarse por cirujanos con gran experiencia.

Se debe indicar en pacientes con pocas comorbilidades y una esperanza de vida de por lo menos 10 años, preferentemente con un PSA menor a 10ng/ml, un ISUP grado 2 o 3 en la biopsia inicial, T1 o T2 de inicio y ser N0 y M0.

La prostatectomía de salvataje puede dar un resultado de control de la enfermedad a largo tiempo, pero asociado a menudo a impotencia sexual, incontinencia urinaria, esclerosis del cuello vesical y lesiones rectales debido a mayor fibrosis y alteración en la cicatrización producto de la irradiación previa.

#### *12.2.2 Braquiterapia de rescate por fracaso de la radioterapia*

En pacientes cuidadosamente seleccionados con un buen PS, enfermedad localizada y recidiva local comprobada histológicamente la braquiterapia HDR o LDR sigue siendo eficaz opciones de tratamiento con un perfil de toxicidad aceptable.



El RTOG 0526 <sup>(21)</sup>, trabajo prospectivo fase 2, pacientes con Biopsias +, > 30 meses post RT, PSA < 10 ng/ml, N0M0, IPSS <15, TRUS < 45 cc, utilizó rescate con braquiterapia LDR con I-125 o Pd-103 demostró una SRLB de 68% a 5 años y 54% a 10 años, con recidiva local de 5% a 10 años y toxicidad GU/GI tardía de 14%.

#### *12.2.3 SBRT de rescate luego de fracaso de RT externa*

A partir del meta-análisis MASTER <sup>(22)</sup> se evaluaron múltiples ensayos de la literatura en los cuales SBRT mostró resultados en SLRB equivalente a las otras técnicas aplicadas, con SLRB de 56% a 5 años y toxicidad GU de 5.6% en las series de SBRT.

La dosis utilizada para SBRT es de 30-36Gy en 5-6 fracciones, pudiéndose aplicar focalizado a la enfermedad recidivante, al volumen prostático completo con o sin dosis de refuerzo a la recidiva.

Se debe indicar en pacientes con expectativa de vida > 10 años, sin toxicidad tardía por RT, PSA velocity < 2 ng/ml, N0 M0, PSA DT>6 meses (preferiblemente >12 meses), Gleason score < 7 (aceptable otros si se cumplen el resto de los criterios), PSA al rescate < 10 ng/ml, Intervalo de re-irradiación > 3 años.

#### *12.2.4 high-intensity focused ultrasound (HIFU)*

Una revisión sistemática y meta análisis que incluyo 20 estudios demostró una sobrevida libre de recaída bioquímica 2 años del 54% y a 5 años del 52%<sup>145</sup>.

Los efectos adversos más comunes son incontinencia de orina, retención de orina, fistula recto uretral y disfunción sexual, la incidencia de toxicidad genitourinaria llega al 22%<sup>145</sup>.

Solo se debe realizar en centros con experiencia y pacientes seleccionados, formando parte de un estudio clínico o un estudio de cohorte de pacientes.

#### *12.2.5 Crioablación*

Los niveles de evidencia para la crioablación de salvataje prostática son bajos y bajo conocimiento de resultados oncológicos a largo plazo, es un tratamiento con morbilidad significativa (incontinencia de orina, retención urinaria, fistula recto-uretral y disfunción eréctil).

Solo se debe realizar en centros con experiencia y pacientes seleccionados, formando parte de un estudio clínico o un estudio de cohorte de pacientes.

### **12.3 Terapia de deprivación androgénica (TDA)**

En un grupo no seleccionado de pacientes se observó que el tiempo medio desde el inicio de la recaída bioquímica hasta la aparición de metástasis fue de 8 años y el tiempo medio desde la aparición de metástasis hasta la muerte fue de 5 años.

Con respecto al tratamiento con TDA los estudios muestran resultados conflictivos. En único estudio randomizado se vio mayor sobrevida global en los pacientes tratados con TDA en forma temprana versus los tratados en forma tardía (86% vs 79%).

Los pacientes que se benefician con un inicio temprano de la TDA son los de ISUP 4 o 5 y una PSA-DT menor a 6 meses, especialmente en pacientes con gran expectativa de vida. En los pacientes que no cumplen criterios de alto riesgo se podría optar por los criterios de Stampede en pacientes recurrentes para comenzar la TDA (N1, PSA mayor a 20 ng/ml o una PSA-DT menor a 6 meses con un valor de PSA mayor a 4 ng/ml).

En pacientes mayores o frágiles los efectos adversos de la TDA pueden disminuir su esperanza de vida, en particular los eventos cardiovasculares o deterioro en la salud ósea.

#### **12.4 Pacientes no metastásicos resistentes a castración (CPRCnm)**

Se define como CPRCnm al paciente que, estando castrado quirúrgicamente o con castración química, mantiene valores de testosterona por debajo de 1,7 nmol/L (menor a 50 ng/dl) y con un valor de PSA mayor a 2 ng/ml, sin evidencia de metástasis por métodos convencionales, TC y CO.

El paciente CPRCnm cuyo tiempo de duplicación del PSA sea mayor a 10 meses se denomina CPRCnm de BAJO RIESGO y deberá continuar con su TDA (ver 12.3).

El paciente CPRCnm cuyo tiempo de duplicación del PSA sea menor de 10 meses se denomina CPRCnm de ALTO RIESGO y deberá recibir un tratamiento intensificado (TDA + Apalutamida, Darolutamida o Enzalutamida).

Tres estudios fase 3 han demostrado incremento en sobrevida global en el tratamiento de estos pacientes: PROSPER, SPARTAN y ARAMIS. Los tres estudios tuvieron criterios de inclusión muy similares, al igual que sus resultados, demostrando un retraso a la aparición de metástasis de cerca de 2 años en comparación con el grupo placebo y también beneficio en sobrevida global con reducción en el riesgo de muerte del 27% (PROSPER), 22% (SPARTAN) y 31% (ARAMIS). Cualquiera de estas tres opciones de tratamiento es el tratamiento de elección para los pacientes CPRCnm.

Con respecto al perfil de seguridad de estos tratamientos se debe prestar atención a la incidencia de fracturas osteoporóticas, deterioro cognitivo, trastornos cardiovasculares y rash cutáneo, según la opción elegida.

El rol del PET PSMA en este grupo de pacientes demuestra que el 54,% de los pacientes son metastásicos aunque no hay evidencia que indique si estos pacientes se deben tratar como CPRCm.

## **13- Cáncer de próstata Metastásico**

Se define como cáncer de próstata metastásico M1a los tumores con adenopatías por fuera de la pelvis (Adenopatías no regionales), como M1b a los tumores con lesiones óseas y como M1c a otras ubicaciones (viscerales).

La población de pacientes metastásicos es heterogénea, existiendo diferentes subtipos de CaP, definidos por su biología, sensibilidad a tratamientos y sobrevida.

Los tumores que han recibido tratamiento local (Prostatectomía, radioterapia, o ambos) previo a la aparición de metástasis son denominados recurrentes (metacrónicos) en cambio los tumores que debutan en forma metastásica son denominados de novo (sincrónicos).

Los sensibles a Castración se clasifican como alto y bajo volumen, definiendo a los pacientes de alto riesgo a los pacientes con metástasis viscerales o con más de 4 metástasis óseas (de las cuales al menos una debe estar fuera de la columna) y los bajo volumen a los que no cumplen criterios de alto volumen.

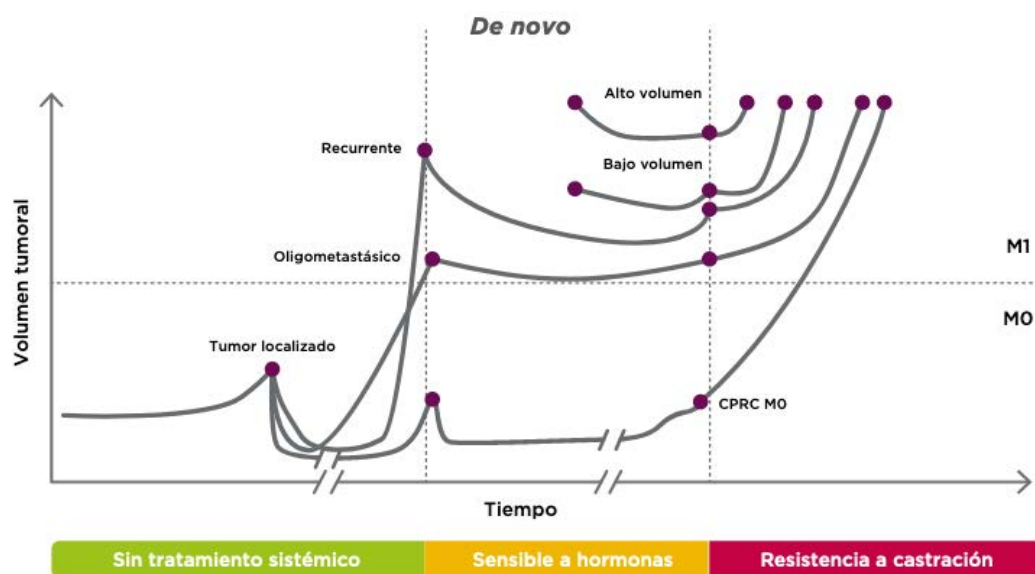
También se puede utilizar la clarificación por riesgo, definiendo al paciente de alto riesgo al que cumple al menos 2 de tres requisitos: Isup 4 o mayor, metástasis viscerales, más de 3 metástasis óseas.

Con respecto a la sensibilidad a los tratamientos se lo clasifica como sensibles o resistentes a la castración.

De esta forma llegamos a los siguientes subgrupos de pacientes con CaP metastásico:

- Recurrente (Metacrónico) Oligometastásico. CPSCm
- Recurrente (metacrónico) de Alto volumen. CPSCm
- De novo (sincrónico) Bajo Volumen. CPSCm
- De novo (sincrónico) Alto Volumen. CPSCm
- Resistente a la castración Metastásico. CPRCm

Gráfico 1. Tipos de cáncer de próstata metastásico y su sensibilidad a castración



Fuente: Adaptado de Scher H. et al. *Urology*. 2000; 55(3)323-27.

### 13.1 Cáncer de próstata metastásico sensible a castración (CPSCm)

La TDA fue el tratamiento de elección para pacientes con cáncer de próstata metastásico desde 1941 hasta 2015. Luego de 74 años, actualmente la TDA ha dejado de ser el gold standard en el tratamiento del CPSCm.

En los pacientes que iniciarán un tratamiento con agonistas LHRH (TDA) puede evitarse el efecto flare que pueden producir estas drogas de forma transitoria con el uso concomitante de antiandrógenos, sobre todo en pacientes sintomáticos o con alta carga de enfermedad, no hay un tiempo definido durante el cual deban utilizarse los antiandrógenos, usualmente se utilizan 7 días antes de la aplicación del agonista y se continúan hasta 10 días después.

En este grupo de pacientes la TDA no debe ser suspendida bajo ningún motivo.

En los pacientes con riesgo inminente de compresión medular por lesiones óseas es necesario alcanzar valores de testosterona de castración en un corto periodo de tiempo por lo que se recomiendan los antagonistas LHRH o la orquiectomía quirúrgica (con la finalidad de evitar el efecto flare de los agonistas LHRH). Un estudio reciente fase II muestra que los pacientes que utilizan

antagonistas LHRH podrían tener menor riesgo de eventos coronarios que aquellos que utilizan antagonistas LHRH, pero la evidencia no es concluyente.

Hoy día se considera como estándar de tratamiento en sensibilidad a la castración, la TDA intensificada con nuevas hormonas como Abiraterona, Apalutamida o Enzalutamida (Dobletes) o con Docetaxel sumado a nuevas hormonas como Abiraterona o Darolutamida (Tripletes).

La secuenciación de hormonas con hormonas no ha demostrado impacto en sobrevida global, por lo que no debe ser utilizada, sólo produce respuestas efímeras del PSA en un grupo reducido de pacientes.

En los pacientes metastásicos siempre se debe optar por opciones de tratamiento que impacten en sobrevida global.

### *13.1.1 CPSCm recurrente (metacrónico)*

La sobrevida a 5 años depende según el lugar de recurrencia. En el caso de recurrencia ganglionar pelviana, esta es del 79% a 5 años; para la ganglionar retroperitoneal, del 76%; para la recurrencia ósea, del 50% y para la visceral, del 35%.

El tumor primario ya ha sido tratado con prostatectomía radical o con tratamiento radiante y con eventual tratamiento de rescate local.

En los estudios por imágenes (COCT, TAC o PET) se evidencian escasas metástasis (este número varía, ya que no hay definición precisa, pero se acepta menos de 4 o 5).

El tratamiento estándar de estos pacientes es el TDA intensificado con Apalutamida o Enzalutamida (ambos con nivel de evidencia 1a).

La Abiraterona no tiene evidencia clara que justifique su indicación en los pacientes recurrentes ya que en el estudio Latitude no se incluyeron pacientes recurrentes. El Docetaxel no ha demostrado incremento en sobrevida en este grupo de pacientes.

Existen estudios fase II en los cuales se realiza tratamiento dirigido a las metástasis con radioterapia (SBRT), logrando un cierto control de la enfermedad metastásica y manteniendo al paciente libre de bloqueo androgénico por un tiempo determinado, aunque con menor nivel de evidencia (estudios Fase 2).

### *13.1.2 CPSCm Recurrente (metacrónico) de alto volumen*

En este grupo de pacientes el tumor primario está tratado y luego de un periodo variable de control de la enfermedad desarrolla metástasis.

El tratamiento estándar de estos pacientes consiste en TDA intensificado con Apalutamida<sup>171</sup>, Enzalutamida<sup>172</sup> o Docetaxel. En pacientes con alto volumen tumoral se podría intensificar a tripletes (TDA + Docetaxel + Abiraterona o Darolutamida).

La Abiraterona no tiene evidencia que justifique su indicación en los pacientes recurrentes ya que en el estudio Latitude no se incluyeron pacientes recurrentes.

### *13.1.3 CPSCm de novo*

Este grupo de pacientes debuta con cáncer de próstata en forma metastásica. Se clasifican en alto y bajo volumen.

### 13.1.3.1 CPSCm de novo bajo volumen

Debutan en forma metastásica y no cumplen con los criterios de alto volumen.

En estos pacientes está indicado el tratamiento con dobles con nuevas hormonas: TDA + Abiraterona o Apalutamida o Enzalutamida. No se ha demostrado beneficio en sobrevida global al utilizar Docetaxel en este grupo de pacientes.

Irradiar el tumor primario produce un aumento en la sobrevida global del 8% a los 3 años, por lo que el tratamiento radiante del tumor primario es un estándar.

### 13.1.3.2 CPSCm de novo alto volumen

Este grupo de pacientes es el que tiene menor expectativa de vida de todo los sensibles castración.

En estos pacientes está indicado el tratamiento con dobles con nuevas hormonas (TDA + Abiraterona o Apalutamida o Enzalutamida) o tripletes (TDA + Docetaxel + Abiraterona o Darolutamida).

En una revisión sistemática publicada recientemente se demostró superioridad de los tripletes con respecto al doblete con TDA+ Docetaxel y también superioridad del triplete con TDA + Docetaxel + Darolutamida versus el Doblete con TDA + Abiraterona.

No está indicada la irradiación del tumor primario en estos pacientes.

## 13.2 CaP resistente a la castración metastásico CPRCm

Es un grupo de pacientes heterogéneo ya que tenemos pacientes CPSCm que progresan a TDA, a dobles con nuevas hormonas, a doblete con Docetaxel, y a tripletes, y por otro lado pacientes CPRCm que progresan a nuevas hormonas, todos transformándose en CPRCm.

### 13.2.1 Criterios para definir CPRCm

Incluye a los pacientes en los que la enfermedad progresa a pesar de estar castrados quirúrgicamente o en forma médica con TDA, los valores séricos de testosterona deben evaluarse y ser menores a 50mg/dl o 0.5ng/ml o 1.7nmol/L.

Una vez que se determinado que el paciente tiene valores de Testosterona de castración, la progresión se demuestra de dos formas:

- Progresión bioquímica: Tres aumentos consecutivos del PSA, con más de una semana de diferencia, con dos incrementos de más del 50% del valor y el valor de PSA deberá ser mayor a 2ng/ml
- Progresión radiológica: Aparición de dos o más lesiones en Centellograma óseo o lesiones en tejidos blandos (utilizando criterios RECIST)

## 13.3 CPRCm :Primera línea de tratamiento

La selección del tratamiento en primera línea dependerá del tratamiento recibido anteriormente, la calidad de respuesta previa, alteraciones en la reparación del ADN, alteraciones genéticas (inestabilidad de microsatélites alta).

Se deberá prestar especial atención en la salud ósea de estos pacientes y se deberá realizar tratamiento para evitar los eventos óseos.

Se debe optar por tratamientos que impacten en sobrevida global dentro de los cuales tenemos (por orden alfabético): Abiraterona, Cabazitaxel, Docetaxel Enzalutamida, Lutecio<sup>177</sup>, Olaparib, Pembrolizumab, Radium<sup>223</sup>.

### ***13.3.1: Pacientes que progresan a TDA***

#### **Abiraterona**

El estudio COU-AA-302 evaluó Abiraterona en pacientes CPRCm asintomáticos o moderadamente sintomáticos (excluyó paciente con metástasis viscerales), demostró un aumento en Sobrevida Global de 4,4 meses.

#### **Enzalutamida**

El estudio PREVAIL evaluó a la Enzalutamida como primera línea en pacientes CPRCm, permitió la inclusión de pacientes con metástasis hepáticas, demostró un beneficio en sobrevida global de 4 meses.

#### **Docetaxel**

El estudio TAX 327 fue el primer estudio que demostró incremento en sobrevida global de 2.4 meses en este grupo de pacientes.

### ***13.3.2: Pacientes que progresan a TDA + Docetaxel:***

#### **Cabazitaxel**

El Cabazitaxel es un taxano que demostró actividad en tumores resistentes al Docetaxel. En el estudio TROPIC demostró un aumento de sobrevida global de 2,4 meses.

#### **Radium<sup>223</sup>**

Esta indicado en pacientes con metástasis óseas, sin metástasis viscerales y adenopatías de hasta 3 cm. En el estudio ALSYMPCA se demostró un incremento en sobrevida global de 3,6 meses.

También son opciones en este tipo de pacientes la Abiraterona y Enzalutamida.

### ***13.3.3: Pacientes que progresan a TDA + Nuevas Hormonas:***

Se debe tener en cuenta que secuenciar hormonas con hormonas no impacta en sobrevida global.

#### **Olaparib**

Demostó su eficacia en el estudio PROFOUND aumentando la sobrevida global de 4,4 meses en pacientes con mutaciones BRCA1, BRCA2 y ATM expuestos a nuevas hormonas (con o sin Docetaxel previo).

Otras opciones son Docetaxel, Radium 223 y Cabazitaxel

### ***13.3.4: Pacientes que progresan a TDA + Docetaxel + Nuevas Hormonas:***

En este grupo de pacientes se deberá considerar una biopsia del tumor para evaluar la posibilidad de un tumor neuroendocrino/pequeñas células.

#### **<sup>177</sup>Lu-PSMA-617**

El estudio VISION evaluó la terapia con el radioligando <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 en pacientes que habían sido tratados con nuevas hormonas y uno o dos taxanos, el <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 fue superior a secuenciar nuevas hormonas y demostró un beneficio en sobrevida global de 4 meses.

### Quimioterapia en base a Platino

Este tratamiento ha demostrado eficacia en pacientes con variantes más agresivas de CaP con mutaciones del TP52, RB1y PTEN

Otros tratamientos posibles son Cabazitaxel, Radium 223, Olaparib.

#### 13.3.5: Cambio de línea de tratamiento

Para cambiar a una segunda línea de tratamiento, se debe tener 2 de 3 tipos posibles de progresión: progresión clínica, PSA o progresión radiológica. No alcanza con un solo tipo de progresión, en ausencia de los otros dos, para cambiar de tratamiento.

### 13.4 Segunda línea de tratamiento y posteriores

En el pasado las líneas de tratamiento para el CPRCm se habían elaborado en base al tratamiento inicial del CPSC en base a TDA, estas líneas de tratamiento y hablar de pre Docetaxel y post Docetaxel en este grupo de pacientes está perdiendo vigencia.

Se debe adaptar la secuenciación según los tratamientos a los que fueron expuestos los pacientes. Se recomienda realizar test genómicos y biopsia de metástasis para obtener mayor información y secuenciar de manera más efectiva.

Los estudios Card y Vision<sup>199</sup> demostraron que secuenciar hormonas (aunque en el medio se interponga un taxano) no incrementa sobrevida global. Las nuevas hormonas quedarían solo para utilizar en los escenarios CPSCm y CPRCm.

### Pembrolizumab

En pacientes con inestabilidad de microsatélites o deficiencia-MMR el Pembrolizumab ha demostrado incremento en sobrevida global, está indicado en forma agnóstica en estos pacientes.

Los siguientes tratamientos están avalados en segunda línea y posteriores.

Abiraterona, Enzalutamida, Docetaxel, Cabazitaxel, quimioterapia en base a platino, Radium 233, Olaparib, <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, Pembrolizumab.

## 14- Salud ósea

Es uno de los puntos principales en el control y tratamiento de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. El hueso es el sitio predilecto del cáncer de próstata para metastatizar, la TDA y la utilización de corticoides junto con la falta de actividad física impacta en la salud ósea de los pacientes.

La salud ósea es abordada en dos escenarios que requerirán de diferentes conductas terapéuticas. El primero de estos escenarios es el de pacientes sensibles a castración que inician la TDA (sean metastásicos o no) con eventual intensificación de la misma, donde la protección ósea estará dirigida a evitar las fracturas osteoporóticas. El segundo escenario es el de resistencia a la castración metastásico donde se deben intensificar los tratamientos para la salud ósea con el objetivo de disminuir o demorar los eventos óseos relacionados.

### **14.1 Salud Ósea y TDA en sensibilidad a la castración**

El tratamiento de deprivación androgénica aumenta el recambio óseo y la disminución de la densidad mineral ósea en niveles superiores a los de las mujeres menopaúsicas e inclusive superiores a los de pacientes trasplantados medulares. La disminución de la densidad ósea está en relación con el aumento de las fracturas y, a su vez, el aumento de las mismas se encuentra asociado con aumento de la mortalidad. La TDA se asocia en forma indirecta a la obesidad y sarcopenia, las que aumentan el número de fracturas.

Al inicio de la TDA se debe contar con una densitometría ósea para evaluar el estado basal del paciente. Un valor de densitometría ósea bajo (T score < -2.5 o < -1 sumado a algún factor de riesgo) indica un riesgo aumentado de fracturas no metastásicas. Los factores de riesgo para realizar una densitometría son: pacientes con algún tipo de parálisis, diabetes, tabaquismo, ingesta de alcohol mayor a 3 vasos día, mayores de 80 años, enfermedad reumática, hepatopatía moderada a severa o tratamiento con corticoides. Una opción útil para evaluar el riesgo de fracturas de los pacientes es la herramienta WHO FRAX.

Las indicaciones generales para disminuir el deterioro de la densidad ósea en estos pacientes son: Vitamina D entre 800 y 2000 UI/día, Calcio mayor a 1200 mg/día, Ejercicio físico (Aeróbico y Anaeróbico), suspender Tabaquismo, limitar Alcohol (menor 2 vasos por día).

En el caso de constatarse una alteración en la densitometría, o un WHO FRAX con riesgo aumentado de fracturas se deberán sumar agentes de protección ósea como bifosfonatos (Ácido Zoledrónico) o Inhibidores RANK (Denosumab). Los bifosfonatos actúan alterando el reclutamiento, adhesión, apoptosis y actividad de los osteoblastos mientras que los inhibidores RANK son anticuerpos monoclonales contra el receptor activador del factor nuclear kB ligando.

El Ac. Zoledrónico se debe administrar en una dosis iv lenta de 5mg en forma anual y el Denosumab 60 mg (subcutáneo) cada 6 meses para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis. Ambos demostraron un aumento en la densitometría ósea superior al 5% entre el primer y segundo 2 año .

Estas recomendaciones aplican para los pacientes no metastásicos resistentes a la castración.

### **14.2 Salud Ósea en Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico**

En este estadio el objetivo de los agentes de protección ósea es reducir o demorar los eventos óseo relacionados, relacionados a complicaciones de las metástasis óseas. Se conocen como eventos óseos relacionados a las fracturas patológicas, la compresión medular o la radioterapia/cirugía ósea.

Se deben continuar las indicaciones generales para disminuir el deterioro de la densidad ósea y sumar Ac Zoledrónico o Denosumab en dosis mayores que aquellas indicadas para el tratamiento de la osteoporosis.

En un estudio con 643 pacientes, el Ácido Zoledrónico demostró a los 15 y 24 meses una disminución de los eventos óseos relacionados comparada contra placebo en un 44% vs. 33% (p=0.021) respectivamente y una demora en la aparición del primer evento óseo. La dosis de Ácido Zoledrónico es de 4 mg mensualmente endovenoso lento. En el estudio no se demostró mejora en la sobrevida global.

Con respecto al Denosumab, fue comparado al Acido Zoledrónico en un estudio fase 3 demostrando ser superior en prevenir y retrasar el primer evento óseo relacionado en 20,7 vs. 17,1 meses respectivamente. En el CPRCnm el Denosumab demostró disminuir la sobrevida libre de metástasis, pero al no demostrar mejora en la sobrevida global no fue aprobada por las entidades regulatorias en este escenario. La dosis de Denosumab es de 120 mg mensuales subcutáneos.



Más allá de las ventajas en la mejora de la densidad ósea y la demora y reducción de la aparición de eventos óseos se deben tener presente y conocer los eventos adversos de estas drogas (10). Dentro de los eventos adversos la necrosis mandibular es el motivo por el que hay que realizar un control odontológico para evaluar la salud bucal e inclusive posponer el inicio del tratamiento de los agentes de protección ósea en el caso de haber tenido que realizarse algún procedimiento odontológico.

Se deberá prevenir e identificar la aparición de eventual hipocalcemia (riesgo de hipocalcemia severa del 8% con Denosumab y 5% con Ac Zoledrónico).

## 15- Prevención de afecciones cardiovasculares en pacientes con TDA

El CaP es una enfermedad que se presenta a una edad promedio de 67 años en su mayor porcentaje como enfermedad localizada coincidiendo con el grupo etario de prevención cardiovascular (CV).

La detección y corrección de los Factores de riesgo coronarios (FRC) no sólo introduce un nuevo concepto médico integral al especialista tratante, el cual puede ser la única opción de contacto de salud del paciente en riesgo potencial CV con los objetivos principales de:

- 1- Corrección de FRC
- 2- Control de FRC y para reducir eventos futuros ante el potencial requerimiento de ADT.

Factores de riesgo a identificar modificables: Objetivos de identificación y tratamiento:

Variable	Valor normal	Tratamiento sugerido
HTA	<140/90 mmHg	IECA
HTA en DBT	<130/80	Por especialista
Colesterol LDL	<75 mg/dl	Estatinas
DBT HbA1c	<7%	Por especialista
Obesidad	<25 BMI	Especialista en nutrición
Tabaquismo	-----	Cesación tabáquica
Sedentarismo		Promover la actividad
HTA: hipertensión arterial; mmHG: milímetros de mercurio; DBT: diabetes ; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; LDL: lipoprotein de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glicosilada; BMI: índice de masa corporal.		

La ADT es la base del tratamiento de este grupo de pacientes; siendo la muerte por causa cardiovascular, la primera o segunda causa en este grupo de paciente dependiendo la coexistencia de enfermedad aterosclerótica preexistente .

Se han desarrollado estudios que avalan una menor tasa de eventos en ADT antagonistas GnRH vs agonistas GnRH en pacientes con preexistencia de enfermedad cardiovascular previo al comienzo del tratamiento con ADT: 6,5% vs. 14,7%, y una separación significativa de las curvas de eventos cardiovasculares (ECV) a los 6 meses sobre los 12 meses de seguimiento (10). Los riesgos CV adjudicados en estudios de metaanálisis en tratamiento con ADT agonistas GnRH reportó un

incremento a dos años de diabetes en el 44% , infarto de Miocardio (IAM) 11% y muerte súbita en 16% sobre 70.000 hombres de los cuales un tercio recibió agonistas GnRH<sup>140</sup>.

EL tratamiento con agonistas GnRH se ha asociado con trastornos metabólicos y la alteración de la composición corporal que repercute en los FRC desarrollándolos o empeorando los existentes<sup>138</sup>, a saber:

- Aumento del peso
- Aumento de masa magra
- Disminución de la masa muscular
- Aumento de la resistencia a la insulina
- Cambios del perfil lipídico
- Es necesario informar a los pacientes sobre el potencial desarrollo de trastornos metabólicos vinculados a ADT y controlar sus valores de laboratorios y clínicos como mínimo a los 6 y 12 meses de tratamiento (T)<sup>138</sup>.
- Los cambios vinculados al potencial desarrollo de resistencia a la insulina y o Diabetes Mellitus (DBT2) deberán ser reconocidos precozmente y atendidos por un grupo médico multidisciplinario (GMMP).
- El desarrollo de posible “Síndrome metabólico” (SM) o sumatoria de descompensación en los FRC deberá ser reconocido por el paciente/médico tratante y atendido por GMMP.

En el transcurso del T con ADT el paciente que desarrolle trastornos metabólicos tiene mayor probabilidad de presentar ECV. Se ha reportado que el SM se presenta en el 51-55% de los pacientes con ADT .

### 15.1 Asociación ADT - Síndrome Metabólico o descompensación de FRC y ECV

Más del 50% de los pacientes desarrollarán SM y el 36 % diabetes mellitus tipo 2 . El Síndrome Metabólico fue definido por la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 1998 como resultado de múltiples interacciones metabólicas, bioquímicas y clínicas demuestra que su aparición en pacientes con T con ADT es una forma tardía de reconocimiento de la descompensación metabólica progresiva.

El desarrollo de DBT2, Aumento de peso, baja adherencia a los programas de actividad física son la principal causa de nexa a la enfermedad CV.

Definición de síndrome metabólico Y criterios según la Organización Mundial de la Salud (WHO)	
Obesidad /distribución de grasa corporal	Relación cintura/cadera >0.9 en hombres
	Relación cintura/cadera >0.85 en mujeres.
	BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>
Resistencia a la insulina/hiperglucemia	Glucemia en Ayunas : >110 mg/dl
Trigliceridemia	>150 mg/dl
Colesterol total	HDL <35 mg/dl en hombres
	HDL <39 mg/dl en mujeres
Presión Arterial	≥ 130/85 mmHg
OtrosMicroalbuminuria en orina ≥ 70 µg/min	

Recomendaciones:

- Interrogatorio y examen clínico exhaustivo sobre FRC y estado de actividad física pre tratamiento con ADT.
- Dar información detallada al paciente sobre los posibles efectos adversos del tratamiento con ADT.
- Monitoreo pre-tratamiento, y a los 6 y 12 meses como mínimo en análisis bioquímico para detección de alteraciones en los parámetros pre-tratamiento.
- Tratamiento precoz de las alteraciones metabólicas y físicas.
- Reconocimiento de la DBT2 y alteraciones del colesterol, como principales marcadores pronósticos de ECV.
- Reconocimiento de “síndrome Metabólico” como la etapa final del desajuste metabólico, bioquímico y físico de la falta de alertas sobre la existencia de estos efectos secundarios al médico tratante.
- Reconocer que el tratamiento con ADT produce ECV mayores y su cuidado y prevención requiere de un GMMD.

## 15.2 Desarrollo de eventos cardiovasculares mayores durante el tratamiento con ADT (MACE).

Se define como MACE:

- 1-Muerte cardiovascular
- 2-Infarto de miocardio no mortal
- 3-Ictus neurológico no mortal

Ante el desarrollo de MACE se recomienda suspensión de ADT y consulta con especialistas respectivos.

El 25% - 30% de los pacientes referidos a tratamiento ADT tienen enfermedad cardíaca pre-existente, 50% riesgo CV elevado por score de riesgo de Framingham y sólo un tercio fueron evaluados cardiológicamente siguiendo las recomendaciones de expertos dejando sin los cuidados respectivos y expuestos a alto riesgo de ECV a dos tercios de la población.

Mientras se esperan los resultados de estudios prospectivos con puntos finales rigurosos sobre eventos cardíacos, como el estudio PRONOUNCE<sup>141</sup>, la Sociedad Americana de Cardiología, Sociedad Americana de Oncología y la Sociedad Americana de Urología mantienen las alertas respectivas sobre el riesgo potencial CV de tratamiento con ADT en esta población.

Se define población con evento cardiovascular previo, a la existencia de:

- Infarto de Miocardio.
- Accidente cerebro vascular.
- Internación por insuficiencia cardíaca.
- Obstrucción arterial periférica o carotídea mayor al 50% diagnosticada por ultrasonido o angiografía.
- Enfermedad vascular periférica diagnosticada por reducción del índice de presión brazo/tobillo.
- Revascularización coronaria, carotídea, femoral o aortica por cirugía o angioplastia o stent.

Es requisito en la población con ECV previo conocer el tiempo de evolución del mismo, con evaluación del especialista respectivo (neurólogo /cardiólogo) debiendo aguardar el comienzo de la indicación de ADT definiendo si es agudo, sub agudo o crónico siguiendo las pautas del especialista referido.

El efecto de ECV en la población cardiológicamente enferma y bajo tratamiento con ADT se produce en forma temprana, atribuible a la inestabilidad de los ateromas dentro de los 6 meses de tratamiento; y alejada por progresión de la enfermedad atribuible a descompensación de los FRC no controlados .

### **16.3 Consideraciones en Pacientes con ECV, FRC e indicación de ADT:**

- Interrogatorio y examen clínico exhaustivo sobre FRC y su medicación respectiva.
- Referencia de profesionales que intervienen en las distintas comorbilidades del paciente (ej: DBT, Colesterol, etc).
- Antecedentes del ECV previo, determinar su antigüedad y tiempo al comienzo de ADT con coordinación de especialistas tratantes en caso de ser patologías de menos de 6 meses de evolución.
- Dar información detallada al paciente sobre los posibles efectos adversos del tratamiento con ADT.
- Monitoreo pre-tratamiento a los 6 y 12 meses como mínimo en análisis bioquímico para detección de alteraciones en los parámetros pre tratamiento.
- Tratamiento precoz de las alteraciones metabólicas y físicas.
- Reconocimiento de la DBT2 y alteraciones del colesterol, como principales marcadores pronósticos de EC.
- Asegurar la existencia de situación médica controlada en relación a colesterol , glucemia, presión arterial, peso, actividad física, tabaquismo, requerimientos de antiagregación o anticoagulación, ya sea por cuenta del médico tratante o del especialista del grupo multidisciplinario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer: <http://www.msal.gov.ar/inc/>
2. RITA - Publicaciones para equipos de salud | [Argentina.gob.ar](http://Argentina.gob.ar)
3. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 656.
4. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*. 2015 Mar 1;75(4):390-8. doi: 10.1002/pros.22925. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25408531; PMCID: PMC4293302
5. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116601>
6. Stewart, R.W., et al. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol*, 2017. 44: 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395763>
7. Beebe-Dimmer JL, Kapron AL, Fraser AM, Smith KR, et al. Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 1;38(16):1807-1813. doi: 10.1200/JCO.19.02808. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32208047; PMCID: PMC7255976.
8. Nicolosi, P., et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 523. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730552>
9. Giri, V.N., et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*, 2019. 79: 333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450585>
10. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997 May 15;336(20):1401-8. doi: 10.1056/NEJM199705153362001. PMID: 9145676.
11. Pritchard, C.C., et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375: 443. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27433846>
12. Elena Castro, Chee Goh, David Olmos et Al. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:14, 1748-1757
13. Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291478>
14. Kramer, B.S., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19252137>
15. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20357281>
16. Lavallée L, Binette A, Witiuk K, et al. Reducing the Harm of Prostate Cancer Screening: Repeated Prostate-Specific Antigen Testing. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(1):17-22. doi:10.1016/J.MAYOCP.2015.07.030
17. Catalona W, Partin A, Slawin K, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998;279(19):1542-1547. doi:10.1001/JAMA.279.19.1542
18. Catalona W, Smith D, Ratliff T, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1991;324(17):1156-1161. doi:10.1056/NEJM199104253241702
19. Malina D, Gilbert Welch H, Albertsen PC. Reconsidering Prostate Cancer Mortality-The Future of PSA Screening.; 2020.
20. Drazer M, Huo D, Eggen S. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(22):2416-2423. doi:10.1200/JCO.2015.61.6532
21. Gaylis F, Choi J, Hamilton Z, et al. Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. *Urologic Oncology*. 2017;35(11):663.e1-663.e7.

- doi:10.1016/J.UROLONC.2017.06.059
22. Gejerman G, Ciccone P, Goldstein M, et al. Us preventive servicestaskforceprostate-specificantigen screening guidelinesresult in higher Gleason score diagnoses. *Investigative and ClinicalUrology*. 2017;58(6):423-428. doi:10.4111/ICU.2017.58.6.423
  23. Stone L. Prostatecancer: More metastases-incidenceincreased in the USA. *NatureReviewsUrology*. 2017;14(4):198. doi:10.1038/NRUROL.2017.5
  24. Hu J, Nguyen P, Mao J, et al. Increase in ProstateCancerDistantMetastases at Diagnosis in theUnitedStates. *JAMA oncology*. 2017;3(5):705-707. doi:10.1001/JAMAONCOL.2016.5465
  25. Bibbins-Domingo K, Grossman D, Curry S. The US Preventive ServicesTaskForce 2017 Draft RecommendationStatementon Screening forProstateCancer: AnInvitationtoReview and Comment. *JAMA*. 2017;317(19):1949-1950. doi:10.1001/JAMA.2017.4413
  26. Brandt A, Bermejo J, Sundquist J, Hemminki K. Age-specificriskofincidentprostatecancer and riskofdeath-fromprostatecancerdefinedbythenumberofaffectedfamilymembers. *Europeanurology*. 2010;58(2):275-280. doi:10.1016/J.EURURO.2010.02.002
  27. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, et al. Screening forProstateCancerStarting at Age 50-54 Years. A Population-basedCohortStudy. *Europeanurology*. 2017;71(1):46-52. doi:10.1016/J.EURURO.2016.03.026
  28. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T, et al. Prostatespecificantigenconcentration at age 60 and deathormetastasis-fromprostatecancer: Case-control study. *BMJ (Online)*. 2010;341(7773):594. doi:10.1136/BMJ.C4521
  29. Vickers A, Ulmert U, Sjöberg D, et al. Strategyfordetectionofprostatecancerbasedonrelationbetweenprostatespecificantigen at age 40-55 and longtermriskofmetastasis: case-control study. *BMJ (Clinicalresearched)*. 2013;346(7907). doi:10.1136/BMJ.F2023
  30. Reinhardt D, Catalona WJ. Prostatecancer: Thegrowingevidencesupportingmid-life PSA testing. *NatureReviewsUrology*. 2013;10(8):436-438. doi:10.1038/NRUROL.2013.144
  31. EAU Guidelines: ProstateCancer | Uroweb. Accessed August 19, 2021. [https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note\\_128](https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_128)
  32. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, Cooperberg MR, Taylor BC, Brawer MK. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*. 2020 Jun;77(6):713-724. doi: 10.1016/j.eururo.2020.02.009. Epub 2020 Feb 21. Erratum in: *Eur Urol*. 2022 Feb;81(2):e52. PMID: 32089359.
  33. Format: Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management ofProstateCancer in ElderlyPatients: Recommendationsof a TaskForceofthe International SocietyofGeriatricOncology. *EuropeanUrology*. 2017;72(4):521-531. doi:10.1016/J.EURURO.2016.12.025
  34. Boyle H, Alibhai S, Decoster L, et al. Updatedrecommendationsofthe International SocietyofGeriatricOncologyonprostatecancermanagement in olderpatients. *Europeanjournalofcancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;116:116-136. doi:10.1016/J.EJCA.2019.04.031
  35. Pinsky P, Prorok P, Yu K, et al. Extended mortalityresultsforprostatecancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*. 2017;123(4):592-599. doi:10.1002/CNCR.30474
  36. Pinsky P, Blacka A, Kramer B, Miller A, Prorok P, Berg C. Assessingcontamination and compliance in theprostatecomponentoftheProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Clinical trials (London, England)*. 2010;7(4):303-311. doi:10.1177/1740774510374091
  37. Shoag J, Mittal S, Hu J. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *The New Englandjournalof medicine*. 2016;374(18):1795-1796. doi:10.1056/NEJMC1515131
  38. Andriole G. UpdateoftheProstate, Lung, Colorectal, and OvarianCancer Screening Trial. Recentresults in cancerresearchFortschrittederKrebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2014;202:53-57. doi:10.1007/978-3-642-45195-9\_6
  39. Schröder F, Hugosson J, Roobol M, et al. Screening and prostate-cancermortality in a randomizedEuropeansudy. *The New Englandjournalof medicine*. 2009;360(13):1320-1328. doi:10.1056/NEJMOA0810084
  40. Heijnsdijk E, Wever E, Auvinen A, et al. Quality-of-lifeeffectsofprostate-specificantigen screening. *The New Englandjournalof medicine*. 2012;367(7):595-605. doi:10.1056/NEJMOA1201637
  41. Roobol MJ, Ries K, Bangma CH, et al. Screening forprostatecancer: resultsofthe Rotterdam sectionoftheEuropeanrandomizedstudyof screening forprostatecancer. *European urology*. 2013;64(4):530-539. doi:10.1016/J.EURURO.2013.05.030
  42. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortalityresultsfromthe Göteborg randomisedpopulation-basedprostate-cancer screening trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):725-732. doi:10.1016/S1470-2045(10)70146-7

43. Box G, Carlsson S, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2021 Prostate Cancer Early Detection.; 2021
44. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993. 42: 365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7692657>
45. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158030>
46. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatespecific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358>
47. Catalona, W.J., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*, 1998. 279: 1542. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>
48. Dong, F., et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*, 2008. 180: 150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485398>
49. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 1;98(21):1521-7. doi: 10.1093/jnci/djj410. PMID: 17077354; PMCID: PMC2645644.
50. Arlen, P.M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*, 2008. 179: 2181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423743>
51. <https://psadt.sau-net.org/>
52. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol*, 2014. 109: 830. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610744>
53. Deras, I.L., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*, 2008. 179: 1587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295257/>
54. Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015. 19: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507078/>
55. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012 Apr;22(4):746-57. doi: 10.1007/s00330-011-2377-y. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22322308; PMCID: PMC3297750.
56. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, Tempany CM, Choyke PL, Cornud F, Margolis DJ, Thoeny HC, Verma S, Barentsz J, Weinreb JC. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340-351. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30898406.
57. Jadvar H. Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer? *Semin Nucl Med*. 2016 Nov;46(6):502-506. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004. Epub 2016 Sep 3. PMID: 27825430; PMCID: PMC5119923.
58. Schöder H, Herrmann K, Gönen M, Hricak H, Eberhard S, Scardino P, Scher HI, Larson SM. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 1;11(13):4761-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0249. PMID: 16000572.
59. Osman MM, Irvani A, Hofman MS, Hicks RJ. Intra-patient comparison of physiologic 68Ga-PSMA-11 and 18F-DCFPyL PET/CT uptake in ganglia in prostate cancer patients: a pictorial essay. *Cancer Imaging*. 2021 Apr 16;21(1):35. doi: 10.1186/s40644-021-00404-8. PMID: 33863390; PMCID: PMC8052677.
60. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Richarz R, Neubauer S, Drzezga A, Neumaier B. Comparison of [(18F)DCFPyL and [(68)Ga] Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2015 Aug;17(4):575-84. doi: 10.1007/s11307-015-0866-0. PMID: 26013479; PMCID: PMC4493776.
61. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815-822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28110982.
62. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, Decaussin-Petrucci M, Dubreuil-Chambardel M, Magaud L, Remontet L, Ruffion A, Colombel M, Crouzet S, Schott AM, Lemaître L, Rabilloud M, Grenier N; MRI-FIRST Investigators. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diag-

- nostic study. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):100-109. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30569-2. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30470502.
63. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, Zamecnik P, Bakker D, Setiasti AY, Veltman J, van den Hout H, van der Lelij H, van Oort I, Klaver S, Debruyne F, Sedelaar M, Hannink G, Rovers M, Hulsbergen-van de Kaa C, Barentsz JO. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):570-578. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30477981.
  64. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1767-1777. doi: 10.1056/NEJMoa1801993. Epub 2018 Mar 18. PMID: 29552975; PMCID: PMC9084630.
  65. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP\_SIOG Guidelines on Prostate-Cancer (Versión 2022).
  66. McEvoy SH, Raeside MC, Chaim J, Ehdaie B, Akin O. Preoperative Prostate MRI: A Road Map for Surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Aug;211(2):383-391. doi: 10.2214/AJR.17.18757. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29894214.
  67. Osses DF, Drost FH, Verbeek JFM, Luiting HB, van Leenders GJLH, Bangma CH, Krestin GP, Roobol MJ, Schoots IG. Prostate cancer upgrading with serial prostate magnetic resonance imaging and repeat biopsy in men on active surveillance: are confirmatory biopsies still necessary? *BJU Int.* 2020 Jul;126(1):124-132. doi: 10.1111/bju.15065. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32232921; PMCID: PMC7383866.
  68. Wang AZ, O'Conno LP, Yerram NK, Long L, Zeng J, Mehralivand S, Harmon SA, Lebastchi AH, Ahdoot M, Gomella PT, Gurram S, Choyke PL, Merino MJ, Shih JH, Wood BJ, Turkbey B, Pinto PA. PI-RADS® Category as a Predictor of Progression to Unfavorable Risk Prostate Cancer in Men on Active Surveillance. *J Urol.* 2020 Dec;204(6):1229-1235. doi: 10.1097/JU.0000000000001307. Epub 2020 Jul 27. Erratum in: *J Urol.* 2021 Feb;205(2):638. PMID: 32716685; PMCID: PMC8919058.
  69. Caglic I, Sushentsev N, Gnanapragasam VJ, Sala E, Shaida N, Koo BC, Kozlov V, Warren AY, Kastner C, Barrett T. MRI-derived PRECISE scores for predicting pathologically-confirmed radiological progression in prostate cancer patients on active surveillance. *Eur Radiol.* 2021 May;31(5):2696-2705. doi: 10.1007/s00330-020-07336-0. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33196886; PMCID: PMC8043947.
  70. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; 313: 390
  71. Caglic I, Sushentsev N, Gnanapragasam VJ, Sala E, Shaida N, Koo BC, Kozlov V, Warren AY, Kastner C, Barrett T. MRI-derived PRECISE scores for predicting pathologically-confirmed radiological progression in prostate cancer patients on active surveillance. *Eur Radiol.* 2021 May;31(5):2696-2705. doi: 10.1007/s00330-020-07336-0. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33196886; PMCID: PMC8043947
  72. Schoots IG, Moore CM, Rouvière O. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? *Curr Opin Urol.* 2017 May;27(3):238-245. doi: 10.1097/MOU.0000000000000397. PMID: 28306604.
  73. Vargas HA. Molecular Imaging of Prostate Cancer. *Radiographics.* 2016 Jan-Feb;36(1):142-59. doi: 10.1148/rg.2016150059. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26587888; PMCID: PMC5410962.
  74. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong LM, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32209449.
  75. Petersen LJ, Zacho HD. PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging.* 2020 Jan 23;20(1):10. doi: 10.1186/s40644-020-0290-9. PMID: 31973751; PMCID: PMC6979382.
  76. Esen T, Kılıç M, Seymen H, Acar Ö, Demirkol MO. Can Ga-68 PSMA PET/CT replace conventional imaging modalities for primary lymph node and bone staging of prostate cancer? *Eur Urol Focus.* 2020 Mar 15;6(2):218-220. doi: 10.1016/j.euf.2019.05.005. Epub 2019 May 18. PMID: 31113757



77. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*. 2010 May;20(5):1254-66. doi: 10.1007/s00330-009-1647-4. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19921202.
78. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Feb;22(1):46-55. doi: 10.1016/j.clon.2009.10.015. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19948393.
79. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, Oyen W, Chiti A. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):55-69. doi: 10.1007/s00259-015-3202-7. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26450693.
80. Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, Graziani T, Bluemel C, Schiavina R, Vollmer C, Droll S, Brunocilla E, Mazzarotto R, Buck AK, Fanti S. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Dec;41(12):2222-31. doi: 10.1007/s00259-014-2872-x. Epub 2014 Aug 15. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Dec;41(12):2359. PMID: 25182750.
81. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, Marzola MC, Fanti S. Is there a role for <sup>11</sup>C-choline PET/CT in the early detection of metastatic prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):55-63. doi: 10.1007/s00259-010-1604-0. Epub 2010 Sep 17. PMID: 20848281.
82. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):926-937. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27363387.
83. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruba G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015 Aug;56(8):1185-90. doi: 10.2967/jnumed.115.160382. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26112024.
84. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub ahead of print. PMID: 34161051.
85. Stephan, C., et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*, 2006. 52: 59
86. Eggener, S.E., et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*, 2013. 112: 925
87. Aron, M., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*, 2000. 85: 682.
88. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol Vol*. 198, 329-334, August 2017
89. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. 70: 501.
90. Eichler, K., et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175: 1605
91. von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*, 2002. 41: 508.
92. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *EUROPEAN UROLOGICAL JOURNAL* 64 (2013) 876–892
93. Walz, J., et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. 50: 498.
94. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl ComprCancNetw*. 2021 Feb 2;19(2):134-143. doi: 10.6004/jncn.2021.0008. PMID: 33545689
95. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *J Natl ComprCancNetw*. 2021 Feb 2;19(2):134-143. doi: 10.6004/jncn.2021.0008. PMID: 33545689.

96. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):245-55. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70295-3. PMID: 21310658; PMCID: PMC3091030.
97. Hansen AR, Massard C, Ott PA, Haas NB, et al. Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1807-1813. doi: 10.1093/annonc/mdy232. PMID: 29992241
98. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
99. da Silva V, Cagiannos I, Lavallée LT, Mallick R, Witiuk K, Cnossen S, Eastham JA, Fergusson DA, Morash C, Breau RH. An assessment of Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) criteria for active surveillance of clinically low-risk prostate cancer patients. *Can Urol Assoc J*. 2017 Aug;11(8):238-243. doi: 10.5489/cuaj.4093. PMID: 28798822; PMCID: PMC5542829.
100. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*, 2012. 61: 480. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/>
101. Ravi P, Kwak L, Xie W, Kelleher K, Acosta AM, McKay RR, Kibel AS, Taplin ME. Neoadjuvant Novel Hormonal Therapy Followed by Prostatectomy versus Up-Front Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Comparative Analysis. *J Urol*. 2022 Oct;208(4):838-845.
102. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.TPS5100](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS5100)
103. Viani, G.A., et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*, 2016. 122: 2004
104. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, Hao M, Ye L, Wu X, Yang C. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*. 2016 May 12;11(5):e0154499. doi: 10.1371/journal.pone.0154499. PMID: 27171271; PMCID: PMC4865138.
105. Kishan, A.U., et al. Local Failure and Survival After Definitive Radiotherapy for Aggressive Prostate Cancer: An Individual Patient-level Meta-analysis of Six Randomized Trials. *Eur Urol*, 2020. 77: 201
106. Michalski, J.M., et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RT0G 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2018. 4: e180039.
107. Zietman, A.L., et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 1106.
108. Viani, G.A., et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74: 1405
109. Zietman, A.L., et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005. 294: 1233
110. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol*, 2005. 44: 265.
111. Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*, 2012. 51: 963.
112. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13: 43.
113. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer : 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17 : 1047.
114. Hocht, S., et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol*, 2017. 193: 1.
115. Koontz, B.F., et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 683.
116. Katz, A., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer : Disease Control and Quality of Life at 6 Years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: S24
117. Bolla, M., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with

- high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 2010. 11: 1066
118. Pilepich, M.V., et al. 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. 61: 1285
  119. Roach, M., 3rd, 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. 26: 585
  120. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 387: 1163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>
  121. Krauss, D., et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80: 1064.
  122. [https://www.sau-net.org/app?r=%2Fpublicaciones%2Flineamientos-diagnostico-tratamiento%2Flineamientos-tumores%2Fconsenso\\_ca\\_prostata\\_2016.pdf](https://www.sau-net.org/app?r=%2Fpublicaciones%2Flineamientos-diagnostico-tratamiento%2Flineamientos-tumores%2Fconsenso_ca_prostata_2016.pdf)
  123. Roach, M., 3rd, 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. 26: 585.
  124. Lawton, C.A., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 69: 646.
  125. Attard G, Murphy L, et al. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022 Jan 29;399(10323):447-460.
  126. Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2000. 57: 315
  127. Martens, C., et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2006. 5: 9.
  128. Le, H., et al. The influence of prostate volume on outcome after high-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 87: 270.
  129. Salembier, C., et al. A history of transurethral resection of the prostate should not be a contra-indication for low-dose-rate (125I) prostate brachytherapy: results of a prospective Uro-GEC phase-II trial. *J Contemp Brachytherapy*, 2020. 12: 1.
  130. Stone, N.N., et al. Prostate brachytherapy in men with gland volume of 100cc or greater: Technique, cancer control, and morbidity. *Brachytherapy*, 2013. 12: 217
  131. Stock, R.G., et al. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol*, 2002. 41: 434.
  132. Machtens, S., et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*, 2006. 24: 289
  133. Galalae, R.M., et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52: 81.
  134. Hoskin, P.J., et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*, 2012. 103: 217.
  135. Pisansky et al, Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: ASTRO/AUA guidelines. *Practical Radiation Oncology* 2019
  136. Khan MA, Han M, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology*. 2003;62:86-91
  137. Hawken SR, Spratt DE, Qi J, et al. Utilization of salvage radiation therapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2019;104:1030-1034
  138. Buyyounouski et al, Primary Endpoint Analysis of a Randomized Phase III Trial of Hypofractionated vs. Conventional Post-Prostatectomy Radiotherapy: NRG Oncology GU003, *Int. Journal Radiation Oncology, Biol, Physics* volume 111, issue 3, supplement , s2-s3, november 01, 2021
  139. Mullins et al, The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary, *Journal Urol* 2012 Dec;188(6):2219-24
  140. Dalela et al, Genomic Classifier Augments the Role of Pathological Features in Identifying Optimal Candidates

- for Adjuvant Radiation Therapy in Patients With Prostate Cancer: Development and Internal Validation of a Multivariable Prognostic Model. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:18, 1982-1990
141. Hwang et al, Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features, *JAMA Oncology*, 2018 May 10;4(5):e175230.
  142. Thompson 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;181:956-62.
  143. Wiegel et al, Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66:243-50
  144. Hackman et al, Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. *Eur Urol* 2019 Nov;76(5):586-595.
  145. Tendulkar et al, Journal Clinical Oncology 2016 Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:30, 3648-3654
  146. Stish et al, Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer, *Journal clinical Oncology* 2016 34:32, 3864-3871
  147. Shipley et al, Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:417-28
  148. Spratt et al, two years anti-androgen treatment increases other cause mortality in men receiving early salvage radiotherapy: A secondary analysis of the NRG Oncology/RTOG 9601 randomizes Phase III trial, *ASTRO 2019*
  149. Pollack et al, Short-term androgen deprivation therapy without or with pelvic lymph node treatment added to prostate bed only salvage radiotherapy: the NRG oncology/RTOG 0534 SPPORT trial (abstract LBA5). In: 2018 *ASTRO annual meeting*. San Antonio; 2018.
  150. Parker et al, Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial, *Lancet* 2020 Oct 31;396(10260):1413-1421.
  151. Sargos et al, Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial
  152. Kneebone et al, Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial, *lancet Oncology* 2020 Oct;21(10):1331-1340.
  153. Vale et al, Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data, *Lancet* 2020 Oct 31;396(10260):1422-1431.
  154. J. Stephen Jones. Radiorecurrent Prostate Cancer: An Emerging and Largely Mismatched Epidemic. *Eur Urol* VOL 60, ISSUE 3, P411-412
  155. M.C. Abramowitz, T. Li, M.K. Buyyounouski, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer *Cancer*, 112 (1) (2008), pp. 55-60
  156. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*, 2010. 20: 1254.
  157. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol*, 2012. 81: e893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22621862/>
  158. Gontero, P., et al. Salvage Radical Prostatectomy for Recurrent Prostate Cancer: Morbidity and Functional Outcomes from a Large Multicenter Series of Open versus Robotic Approaches. *J Urol*, 2019. 202: 725
  159. Crook et al, A Prospective Phase 2 Trial of Transperineal Ultrasound-Guided Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiation Therapy (NRG Oncology/RTOG-0526), *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019 Feb 1; 103(2):335-343
  160. Valle et al, A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER), *Eur Urol* 2021 Sep;80(3):280-292
  161. Valle, L.F., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol*, 2021. 80: 280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309278/>

162. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281: 1591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/>
163. Duchesne, G.M., et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 727.
164. Boorjian, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, 2011. 59: 893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388736/>
165. Levine, G.N., et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation*, 2010. 121: 833.
166. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124128/>
167. Hussain, M. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018 378, 2465-74
168. Smith, M. R. et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018 378, 1408-18.
169. Fizazi, K. et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019 380, 1235-46
170. Fendler, W., Weber, M. y Iravani, A., et al. PSMA-PET localizes M1 Disease in more than half of “non-metastatic” Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*. May 1, 2019 vol. 60 no. supplement 1, 591.
171. Sweeney, C. J., Chen, Y. H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., Wong, Y. N., Hahn, N., Kohli, M., Cooney, M. M., Dreicer, R., Vogelzang, N. J., Picus, J., Shevrin, D., Hussain, M., Garcia, J. A., DiPaola, R. S. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20; 373(8): 737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5
172. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30987939.
173. Huggins, C. yHodges, C. V. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Res*. April 1 1941 (1) (4) 293-97.
174. Morris, M., Heller, G. et al. Alliance A031201: A phase III trial of enzalutamide (ENZ) versus enzalutamide, abiraterone, and prednisone (ENZ/AAP) for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 37 15\_suppl (May 20, 2019) 5008.
175. Attard, G., Borre, M. et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1; 36(25): 2639-46.
176. Nini, A., Gandaglia, G., Fossati, N., Suardi, N., Cucchiara, V., Dell'Oglio, P., Cazzaniga, W., Luzzago, S., Montorsi, F., Briganti, A. Patterns of Clinical Recurrence of Node-positive Prostate Cancer and Impact on Long-term Survival. *Eur Urol*. 2015 Nov; 68(5): 777-84. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.035. Epub 2015 May 8.
177. Chi, K. N., Agarwal, N., Bjartell, A., Chung, B. H., Pereira de Santana Gomes, A. J., Given, R., Juárez Soto, Á., Merseburger, A. S., Özgüroğlu, M., Uemura, H., Ye, D., Deprince, K., Naini, V., Li, J., Cheng, S., Yu, M. K., Zhang, K., Larsen, J. S., McCarthy, S., Chowdhury, S.; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4; 381(1): 13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31
178. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N., Chowdhury, S., Coskina, s X., Frydenberg, M., Hague, W. E., Horvath, L. G., Joshua, A. M., Lawrence, N. J., Marx, G., McCaffrey, J., McDermott, R., McJanett, M., North, S. A., Parnis, F., Parulekar, W. et al.; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11; 381(2): 121-31. doi: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2
179. Decaestecker, K., De Meerleer, G., Ameye, F., Fonteyne, V., Lambert, B., Joniau, S., Delrue, L., Billiet, I., Duthoy, W., Junius, S., Huyse, W., Lumen, N., Ost, P. Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer*. 2014

- Sep 15; 14:671. doi: 10.1186/1471-2407-14-671
180. Phillips, R., Shi, W. Y., Deek, M., Radwan, N., Lim, S. J., Antonarakis, E. S., Rowe, S. P., Ross, A. E., Gorin, M. A., Deville, C., Greco, S. C., Wang, H., Denmeade, S. R., Paller, C. J., Dipasquale, S., DeWeese, T. L., Song, D. Y., Wang, H., Carducci, M. A. et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Mar 26. doi: 10.1001.
  181. Siva, S., Bressel, M., Murphy, D. G. et al. Stereotactic abative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol.* 2018;74: 455-62.
  182. Sweeney, C. J., Chen, Y. H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., Wong, Y. N., Hahn, N., Kohli, M., Cooney, M. M., Dreicer, R., Vogelzang, N. J., Picus, J., Shevrin, D., Hussain, M., Garcia, J. A., DiPaola, R. S. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20; 373(8): 737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5
  183. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, Tombal B, Supiot S, Berthold D, Ronchin P, Kacso G, Gravis G, Calabro F, Berdah JF, Hasbini A, Silva M, Thiery-Vuillemin A, Latorzeff I, Mourey L, Laguerre B, Abadie-Lacourtoisie S, Martin E, El Kouri C, Escande A, Rosello A, Magne N, Schlurmann F, Priou F, Chand-Fouche ME, Freixa SV, Jamaluddin M, Rieger I, Bossi A; PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 2022 Apr 30;399(10336):1695-1707. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35405085.
  184. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, Utriainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B; ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35179323.
  185. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30987939.
  186. Boeve, L. M. S., Hulshof, M., Vis, A. N., Zwinderman, A. H., Twisk, J. W. R., Witjes, W. P. J., Delaere, K.P. J., Moorselaar, R., Verhagen, P., van Andel, G. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019, 75, 410-18.
  187. Parker, C. C., James, N. D., Brawley, C. D., Clarke, N. W., Hoyle, A. P., Ali, A., Ritchie, A. W. S., Attard, G., Chowdhury, S., Cross, W. et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the Primary Tumor for Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer (STAMPEDE): A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet.* 2018; 392, 2353-66.
  188. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K, Kawada T, Fukuokaya W, Shim SR, Mostafaei H, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2022 Dec;82(6):584-598. doi: 10.1016/j.eururo.2022.08.002. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35995644.
  189. Eisenhauer, E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009. 45: 228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
  190. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013. 368: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23228172/>
  191. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015. 16: 152.
  192. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014. 371: 424.
  193. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017. 71: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/>
  194. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N*

- Engl J Med, 2004. 351: 1502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15470213/>
195. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 2010. 376: 1147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/>
  196. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369: 213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/>
  197. de Bono, J., et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382: 2091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343890/>
  198. Hussain, M., et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 383: 2345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>
  199. Sartor, O., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2021. 385: 1091. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/>
  200. Aparicio, A.M., et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2013. 19: 3621 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649003/>
  201. de Wit, R., et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381: 2506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/>
  202. European Medicines Agency. Pembrolizumab (KEYTRUDA). 2016. [Access date March 2022]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
  203. Maillefert JF y cols *J Urol*. 1999. PMID: 10081873 Clinical Trial.
  204. Yu-Hsuan Shao y cols, *BJU Int*. 2013 May;111(5):745-52. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11758.x. Epub 2013 Jan 17.
  205. Saylor, P.J. y cols. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2009. 181: 1998.
  206. Papaioannou, A y cols. *CMAJ*. 2010 Nov 23;182(17):1864-73. doi: 10.1503/cmaj.100771. Epub 2010 Oct 12.
  207. (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>).
  208. Michaelson MD y cols, *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1038-42. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3361
  209. Smith MR y cols, *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1038-42. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3361.
  210. Saad F y cols, *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458-68. doi: 10.1093/jnci/94.19.1458.
  211. Smith MR y cols, *J Natl Cancer Inst*. 2002 Oct 2;94(19):1458-68. doi:10.1093/jnci/94.19.1458
  212. Dy SM y cols, *J Clin Oncol*. 2008 Aug 10;26(23):3879-85. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9517.
  213. Aapro M y cols, *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(3):420-32. doi: 10.1093/annonc/mdm442. Epub 2007 Sep 28
  214. Stopeck, A.T., et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*, 2016. 24: 447
  215. NCI: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
  216. Kenk M, Gregorie JC, Coté MA et al. Optimizing screening and management of cardiovascular health in prostate cancer: A review. *Can Urol Assoc J*. 2020. 14 (9): E458-64.
  217. Doval H, Tajer C. Evidencias en cardiología. Edición 2019. Capítulo 4 (57-105).
  218. Kokorovic A, So A, Serag H et al. Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies. *Can Urol Assoc J*. 2021
  219. Chowdhury S, Robinson D, Cahill D et al. Causes of death in men with prostate cancer: an analysis of 50000 men from the Thames Cancer Registry. *BJU Int* 2013; 112 (2): 182-189.
  220. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24; 4448-56.
  221. Melloni, C., Slovin, S. F., Blemings, A et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide for Advanced Prostate Cancer. (2020). *JACC: CardioOncology*, 2(1), 70–81.
  222. GnRH Agonists: Heart-related risk in men treated for prostate cancer. Online 2011. <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13541a-eng.php>
  223. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation Part 1. Geneva 1999
  224. Holmes, J. A., Anderson, R. F., Hoffman, L. G. et al. Cardiovascular Preventive Care and Coordination Of Care In Prostate Cancer Survivors: A Multi-Institutional Prospective Study. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2018. pp. 1-4

## GLOSARIO

- **BxP:** Biopsia prostática
- **CaP:** Cáncer de Próstata
- **EDR:** Examen Dígito Rectal
- **PSA:** antígeno prostático específico
- **RMmp:** Resonancia Nuclear Magnética Multiparamétrica
- **TDA:** terapia de privación androgénica