Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y **su vigencia no ha sido revisada.**

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud

i+cs
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Edición: septiembre 2008
© Ministerio de Sanidad y Consumo
© Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS)
Edita: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS)
NIPO: 477-08-024-9
ISBN: 978-84-612-5322-3
Depósito legal: Z-3931-08
Imprime: Arpirelieve

Esta GPC ha sido financiada mediante el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud – I+CS, en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta guía debe citarse:
Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2008. Guías de Practica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/02.

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
i+cs Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Índice

Presentación 7

Autoría y colaboraciones 9

Preguntas para responder 13

Resumen de las recomendaciones 15

1. **Introducción** 23

2. **Alcance y objetivos** 25

3. **Metodología** 27

4. **Clasificación del cáncer de próstata** 29
   - 4.1. Clasificación TNM 29
   - 4.2. Grado histopatológico 30
   - 4.3. Clasificación según el estadio clínico o patológico 30
   - 4.4. Clasificación según el riesgo 31

5. **Cáncer de próstata localizado** 33
   - 5.1. Factores pronósticos 33
   - 5.2. Elección del tratamiento inicial 38
   - 5.3. Cirugía 48
   - 5.4. Radioterapia 55
   - 5.5. Hormonoterapia 63
   - 5.6. Seguimiento 66

6. **Cáncer de próstata localmente avanzado** 71
   - 6.1. Elección del tratamiento inicial 71
   - 6.2. Radioterapia adyuvante 79
   - 6.3. Linfadenectomía 81
   - 6.4. Hormonoterapia adyuvante/neoadyuvante 83

7. **Cáncer de próstata en progresión bioquímica** 85
   - 7.1. Definición de progresión bioquímica 85
   - 7.2. Tratamiento de rescate tras cirugía 87
   - 7.3. Tratamiento de rescate tras radioterapia 89

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7.4. Momento de inicio de la hormonoterapia 92
7.5. Hormonoterapia intermitente *vs.* continua 94

8. **Cáncer de próstata diseminado** 97
8.1. Hormonoterapia 97
8.2. Quimioterapia 107
8.3. Bifosfonatos y radiofármacos 115

9. **Difusión e Implementación** 123

10. **Recomendaciones de investigación futura** 125

Anexos

A1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN 129
A2. Información para pacientes 130
A3. Abreviaturas 142
A4. Glosario 144
A5. Declaración de interés 147

Bibliografía 149

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Presentación

La práctica asistencial se hace cada vez más compleja por múltiples factores, entre los que el incremento exponencial de información científica es uno de los más relevantes.

Para que las decisiones clínicas sean adecuadas, eficientes y seguras, los profesionales necesitan actualizar permanentemente sus conocimientos, objetivo al que dedican importantes esfuerzos.

En el año 2003, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) creó el Proyecto GuíaSalud con objeto de la mejora en la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica, a través de actividades de formación y de la configuración de un registro de guías de práctica clínica (GPC). Desde entonces, el Proyecto GuíaSalud, financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, ha evaluado decenas de GPC, de acuerdo con criterios explícitos generados por su comité científico, las ha registrado y las ha difundido a través de Internet.

A principios del año 2006 la Dirección General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud elaboró el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud que se despliega en 12 estrategias.

El propósito de este plan es incrementar la cohesión del SNS y ayudar a garantizar la máxima calidad de la atención sanitaria a todos los ciudadanos con independencia de su lugar de residencia.

En dicho plan, se encargó la elaboración de ocho GPC a diferentes agencias y grupos expertos en patologías prevalentes relacionadas con las estrategias de salud. La presente guía sobre tratamiento del cáncer de próstata es fruto de este encargo.

Además, se encargó la definición de una metodología común de elaboración de guías para el SNS, que se ha elaborado como un esfuerzo colectivo de consenso y coordinación entre los grupos expertos en GPC en nuestro país. Esta metodología ha servido de base para la elaboración de esta guía de tratamiento del cáncer de próstata.

En 2007, el proyecto profundizó en la elaboración de GPC e incluyó otros servicios y productos de Medicina Basada en la Evidencia. Asimismo, pretende favorecer la implementación y la evaluación del uso de GPC en el Sistema Nacional de Salud.

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud de la población masculina, debido a su alta prevalencia, a que es una de las principales causas de muerte en varones españoles y a que afecta a la calidad de vida de los pacientes.

La elección de la opción terapéutica más adecuada en los hombres con cáncer de próstata es compleja debido a diferentes factores. Se debe considerar la situación clínica del paciente, pero también es muy relevante considerar el perfil de efectos adversos de las distintas alternativas terapéuticas, que en ocasiones suponen un gran impacto en la calidad de vida del afectado.

Si a lo anterior le añadimos la variabilidad existente en el tratamiento del cáncer de próstata, se hace imprescindible contar con la "Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata" cuyo objetivo es proporcionar a los profesionales recomendaciones basadas en la evidencia científica para abordar el manejo de este proceso, ofreciendo las alternativas terapéuticas idóneas para cada situación clínica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta guía es el resultado del trabajo de un grupo de profesionales vinculados a distintos ámbitos y disciplinas de la atención sanitaria y que representan el continuo asistencial, con todas sus variantes, a los varones con adenocarcinoma de próstata. La guía ha contado con la colaboración de las sociedades científicas implicadas directamente en este problema de salud.

En esta guía se encontrarán respuestas a muchas de las preguntas que plantea la asistencia del paciente con cáncer de próstata, las cuales vienen dadas en forma de recomendaciones elaboradas de forma sistemática y con la mejor evidencia científica disponible. Esperamos que todo ello redunde en una atención sanitaria más homogénea y de mayor calidad a estos pacientes y a sus familias.

PABLO RIVERO CORTE
D. G. de la Agencia de Calidad del SNS

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata

Antonio Antón Torres. Médico Especialista en Oncología Médica. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Ángel Borque Fernando. Médico Especialista en Urología. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Verónica Calderero Aragón. Médico Especialista en Oncología Médica. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Ricardo Escó Barón. Médico Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Elvira Elena García Álvarez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Mª Jesús Gil Sanz. Médico Especialista en Urología. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Mercedes Martín Valenciano. Enfermera. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Agustina Méndez Villamón. Médico Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Luis Plaza Mas. Médico Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Luis Ángel Rioja Sanz. Médico Especialista en Urología. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Alberto Sáenz Cusí. Médico Especialista en Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Martín Tejedor Gutiérrez. Médico Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Carmen Velilla Millán. Médico Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.

Coordinación

Área clínica

Luis Ángel Rioja Sanz. Médico Especialista en Urología. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Área metodológica

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

José Mª Mengual Gil. Médico Especialista en Pediatría. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Colaboradores

Documentalista

Montserrat Salas Valero. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Otras colaboraciones

Silvia Castán Ruiz. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Raquel Espílez Ortiz. Médico Especialista en Urología. Hospital "San Jorge". Huesca.

Alberto Fantova Alonso. Médico Interno Residente de Urología. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Ana Marco Valdenebro. Médico Especialista en Urología. Hospital Universitario "Miguel Servet". Zaragoza.

Mª Pilar Medrano Llorente. Médico Interno Residente de Urología. Hospital "Royo Villanova". Zaragoza.

Colaboración experta

Joaquín Carballido. Médico Especialista en Urología. Hospital Universitario "Puerta de Hierro". Madrid

Antoni Gelabert Mas. Médico Especialista en Urología. Hospital del Mar. Barcelona.

Pedro José Prada Gómez. Médico Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Isabel Rodríguez Rodríguez. Médico Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital Universitario "La Paz". Madrid.

Carlos Tello Royloa. Médico Especialista en Urología. Hospital "Vega Baja". Orihuela (Alicante).

Revisión externa

Joaquim Bellmunt Molins. Médico Especialista en Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona.

Francisco Gómez Veiga. Médico Especialista en Urología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.

José López Torrecilla. Médico Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.

Juan Morote Robles. Médico Especialista en Urología. Hospital "Vall d'Hebron". Barcelona.

Alfredo Rodríguez Antolín. Médico Especialista en Urología. Hospital Universitario "12 de octubre". Madrid.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vencimiento no ha sido revisada.

Milagros Sagüillo Antolín. Enfermera. Hospital de Móstoles (Madrid).
Anna Quintanilla Sanz. Enfermera. Clínica de Ponent. Lleida.

Sociedades colaboradoras

Asociación Española de Urología
Sociedad Española de Oncología Radioterápica
Sociedad Española de Oncología Médica
Asociación Española de Enfermería en Urología

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría, colaboración experta y revisión externa de la GPC.

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés, que se presenta en el Anexo 5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Preguntas para responder

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

1. ¿Cuáles son los factores pronósticos en el cáncer de próstata localizado?
2. En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado, ¿cuál es la eficacia y seguridad de las distintas opciones de tratamiento?
3. En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado en el que está indicada la cirugía, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los distintos tipos de cirugía radical laparoscópica (transperitoneal o extraperitoneal, con asistencia robótica o sin ella) en comparación con la prostatectomía radical abierta?
4. En un paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado al que indicamos una cirugía radical con intención curativa, ¿la linfadenectomía aumenta las tasas de curación de la enfermedad? En caso de realizarla, ¿qué es mejor, linfadenectomía extendida o limitada?
5. En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado al que se le indica una prostatectomía radical, ¿qué porcentajes de márgenes quirúrgicos positivos se obtienen cuando se decide conservar o no conservar los haces neurovasculares (uni o bilateralmente)? ¿Y qué resultados obtendremos respecto a la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil?
6. En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado o localmente avanzado en el que está indicada la radioterapia (externa y/o braquiterapia), ¿qué volumen, dosis y fraccionamiento tienen una mejor eficacia y seguridad según el riesgo?
7. En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado sometido a tratamiento con intención curativa, ¿mejora las tasas de curación de la enfermedad la implementación de un tratamiento hormonal neoadyuvante o adyuvante?
8. ¿Cuándo puede finalizarse el seguimiento de un paciente con cáncer de próstata localizado tras tratamiento con intención curativa (prostatectomía radical y radioterapia radical)? ¿Con qué pruebas y con qué frecuencia debe realizarse?

CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

9. ¿Cuál es la opción más eficaz y segura de tratamiento para un paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado?
10. En el paciente sometido a prostatectomía radical en el que se demuestra cáncer de próstata localmente avanzado y/o márgenes quirúrgicos microscópicos positivos, ¿instaurar un tratamiento adyuvante (radioterapia) es más eficaz y seguro que no instaurarlo?
11. En el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado en el que está indicada la cirugía, ¿la realización de linfadenectomía aumenta las tasas de curación de la enfermedad? En caso de realizarse, ¿qué es mejor, linfadenectomía extendida o linfadenectomía limitada?
12. En el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado sometido a tratamiento local (como radioterapia o cirugía), asociado a hormonoterapia, ¿qué forma de tratamiento hormonal es más eficaz y segura, monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo?

CÁNCER DE PRÓSTATA EN PROGRESIÓN BIOQUÍMICA

13. En pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía o radioterapia con intención curativa, ¿cuál sería el mejor criterio analítico para el diagnóstico de progresión bioquímica?
14. En el paciente con progresión bioquímica tras prostatectomía radical, ¿qué tipo de intervención de rescate es más eficaz y segura?
15. En el paciente con progresión bioquímica tras radioterapia o braquiterapia con intención curativa, ¿qué tipo de intervención de rescate es más eficaz y segura?
16. En aquellos pacientes sometidos a tratamiento curativo que se encuentran en progresión bioquímica y en los que esté indicado el tratamiento hormonal (tratamiento activo), ¿cuándo debe iniciarse éste?
17. En aquellos pacientes sometidos a tratamiento curativo que se encuentran en progresión bioquímica y en los que esté indicado el tratamiento hormonal, ¿qué es más eficaz y seguro, aplicarlo de forma continua o aplicarlo de forma intermitente?

CÁNCER DE PRÓSTATA DISEMINADO

18. En pacientes con cáncer de próstata diseminado, ¿qué es más es eficaz y seguro, el tratamiento mediante bloqueo androgénico completo o la castración (quirúrgica o química)?
19. En pacientes con cáncer de próstata diseminado (afectación ganglionar y/o metastásica), ¿qué es más eficaz y seguro, el tratamiento hormonal inmediato o el tratamiento hormonal diferido?
20. En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿qué tratamiento hormonal es más eficaz y seguro, el continuo o el intermitente? ¿Con qué pautas de tratamiento?
21. En el paciente con cáncer de próstata diseminado en el que tras fallar la primera línea de tratamiento hormonal (supresión androgénica, bloqueo androgénico completo) comienza a aumentar el PSA, ¿qué es más eficaz y seguro, continuar con las siguientes líneas de tratamiento hormonal o iniciar quimioterapia?
22. En el paciente con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente, ¿qué es más eficaz y seguro para la mejora de la supervivencia global, la respuesta clínica o bioquímica, la supervivencia libre de progresión y la reducción de efectos adversos: estramustina, mitoxantrone, docetaxel, docetaxel-estramustina, vinorelbina o etopósido?
23. En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente a los que se les va a dar quimioterapia, ¿es más eficaz y segura iniciarla en el momento de la progresión bioquímica o esperar a la progresión clínica?
24. En el paciente con cáncer de próstata diseminado en progresión tras tratamiento hormonal al que se le va a dar quimioterapia, ¿se modifican la eficacia y la seguridad si se suprimen los agonistas LH-RH?
25. En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿la intervención con bifosfonatos (ácido zoledrónico) frente a no hacer nada, mejora la supervivencia libre de eventos óseos, el dolor óseo y la calidad de vida, y permite una disminución de las dosis de analgésicos?
26. En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿permite la administración de radiofármacos un mejor control y/o una reducción del dolor óseo metastásico?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de las recomendaciones

5. CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO	
5.2. Elección del tratamiento inicial	
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida superior a 10 años se recomienda prostatectomía radical o radioterapia externa.
A	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con radioterapia externa, ésta debe ser conformada tridimensional, puesto que permite la administración de mayor dosis de radiación con mayor seguridad.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado en los que se utilice radioterapia externa, puede asociarse a braquiterapia para conseguir escalada de dosis.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml), la braquiterapia de baja o alta tasa de dosis como monoterapia es una alternativa de tratamiento con intención curativa para volúmenes de próstata inferiores a 50 cc.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida inferior a 10 años esperar y ver puede ser una alternativa.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, Gleason <3 + 3, <50% cilindros afectados en la biopsia y densidad del PSA <15 ng/ml se puede ofrecer vigilancia activa como alternativa al tratamiento radical inmediato.
√	El seguimiento de los pacientes con vigilancia activa se hará de la siguiente manera: - Determinaciones de PSA y tacto rectal cada tres meses durante los 2 primeros años; después, semestralmente. - Biopsia prostática al año, a los 4 años y a los 7 años (debe haber al menos 10 cilindros por biopsia).
√	En pacientes con vigilancia activa se considerará tratamiento radical cuando aparezca cualquiera de los siguientes datos: velocidad del PSA >1 ng/ml/año, mayor grado o mayor extensión del tumor en biopsias repetidas, o evidencia de enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal.
A	La crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.
A	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.
5.3. Cirugía	
B	En el cáncer de próstata clínicamente localizado con indicación de prostatectomía radical puede utilizarse tanto la cirugía laparoscópica como la abierta.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

C	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml), no es necesario realizar linfadenectomía en el momento de la prostatectomía radical
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio o alto tratados mediante prostatectomía radical debe realizarse linfadenectomía.
D	En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado a los que se indica prostatectomía radical, se recomienda conservar los haces neurovasculares cuando los hallazgos intraoperatorios lo permitan.
	5.4. Radioterapia
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml), la dosis de radioterapia externa debe ser 72–74 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)], la dosis de radioterapia externa debe ser 76–78 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo (cT2c o PSA >20 ng/ml ó Gleason >7) o con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado (cT3), la dosis de radioterapia externa debe ser al menos de 78 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo no se recomienda irradiación de pelvis.
C	En pacientes con cáncer de próstata y riesgo de invasión ganglionar ≥15% se recomienda irradiación de próstata y vesículas seminales.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados para valorar la utilidad de los fraccionamientos alterados (hipofraccionamiento, etc) de la radioterapia en el cáncer de próstata.
	5.5. Hormonoterapia
A	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml) ó intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)] la hormonoterapia neoadyuvante a la prostatectomía radical debería evitarse.
B	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o intermedio, la hormonoterapia adyuvante a la prostatectomía radical debería evitarse.
A	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la hormonoterapia neoadyuvante a la radioterapia debería evitarse.
B	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la hormonoterapia adyuvante a la radioterapia debería evitarse.
√	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio, se recomienda utilizar hormonoterapia neoadyuvante y concomitante a la radioterapia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo (cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7) se seguirán los criterios utilizados en el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado para la utilización de hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia.
5.6. Seguimiento	
D	En el caso singular en el que se informe de un grado sumatorio de Gleason 2–4 en la pieza de prostatectomía, este dato debe considerarse con cautela hasta que sea revisado por otro experto.
D	Los pacientes con un grado sumatorio de Gleason 2–4 confirmado en la pieza de prostatectomía no requieren seguimiento oncológico.
D	Los pacientes con cáncer de próstata en estadios clínicos T1a sometidos a prostatectomía radical no requieren seguimiento oncológico.
D	Los pacientes con cáncer de próstata en estadios clínicos T1b–T1c sometidos a prostatectomía radical requieren seguimiento durante 10 años.
D	Para el resto de pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (T2), tras tratamiento con prostatectomía radical, el período de seguimiento debería ser 15 años.
D	El periodo mínimo de seguimiento para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tras radioterapia con intención curativa debería ser 8 años.
D	En el seguimiento del paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado tratado con prostatectomía radical o radioterapia se requieren únicamente controles con PSA mientras no se detecte progresión bioquímica.
D	La periodicidad recomendada en el seguimiento con PSA para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado es la siguiente: a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con intención curativa; a partir del año cada 6 meses, y después del tercer año anualmente.
6. CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO	
6.1. Elección del tratamiento inicial	
√	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado y con expectativa de vida superior a 10 años, se recomienda el tratamiento con radioterapia externa conformada tridimensional o radioterapia externa conformada + braquiterapia.
D	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado que requieran tratamiento radioterápico, la radioterapia conformada tridimensional es una alternativa en los centros en los que la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) no esté disponible.
√	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida superior a 10 años y bajo riesgo de afectación ganglionar (cT3a + Gleason <8 + PSA <20 ng/ml) podría considerarse el tratamiento con prostatectomía radical.
√	En pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida inferior a 10 años, esperar y ver u hormonoterapia pueden ser alternativas terapéuticas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A	Debe administrarse neoadyuvancia hormonal a aquellos pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado a los que se les indique tratamiento radioterápico.
C	La duración habitual del tratamiento hormonal neoadyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado será de 3 meses.
A	Se recomienda la adyuvancia hormonal a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
D	La duración habitual de la adyuvancia hormonal tras radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado es de 2–3 años
B	No se recomienda la neoadyuvancia hormonal en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado a los que se va a someter a prostatectomía radical.
B	No se recomienda el tratamiento hormonal adyuvante a la prostatectomía en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado excepto si se demuestra diseminación ganglionar.
A	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, la crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales.
A	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que valoren la utilidad del docetaxel administrado de forma concomitante o adyuvante a la radioterapia tras tratamiento local.
	6.2. Radioterapia adyuvante[a]
√	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y/o con márgenes quirúrgicos microscópicos positivos tras prostatectomía radical, no se recomienda la radioterapia adyuvante de manera sistemática.
	6.3. Linfadenectomía
A	La linfadenectomía estaría indicada en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado y sometidos a prostatectomía radical, como estadificación y posterior valoración de tratamiento adyuvante.
√	En el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado al que se indique cirugía radical, la realización de linfadenectomía extendida podría tener interés terapéutico.

[a] En el apartado 5.4 se contesta a una pregunta sobre el volumen, dosis y fraccionamiento de radioterapia a utilizar en el paciente con cáncer de próstata localizado o *localmente avanzado.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.4. Hormonoterapia neo o adyuvante	
A	Para los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado a los que se plantea añadir hormonoterapia a la cirugía o a la radioterapia, no se puede determinar el tratamiento hormonal idóneo (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo).
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Sería necesario poner en marcha ensayos randomizados que permitan determinar el tratamiento hormonal idóneo (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
7. CÁNCER DE PRÓSTATA EN PROGRESIÓN BIOQUÍMICA	
7.1. Definición de progresión bioquímica	
D	En pacientes prostatectomizados, se considerará recurrencia bioquímica de la enfermedad cuando los niveles séricos de PSA superen los 0,4 ng/ml
D	En aquellos pacientes cuya intervención con intención curativa ha sido la radioterapia o braquiterapia, se considerará recurrencia bioquímica de la enfermedad cuando los niveles séricos de PSA se incrementen en 2 ng/ml sobre el PSA nadir.
7.2. Tratamiento de rescate tras cirugía	
D	A los pacientes con recurrencia bioquímica de la enfermedad tras prostatectomía radical, sin metástasis a distancia ni otros factores de riesgo, se les debe ofrecer radioterapia de rescate temprana, antes de que el PSA supere 2,5 ng/ml.
D	La terapia hormonal de rescate puede indicarse a aquellos varones con recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical y que además presenten progresión local sintomática o existencia de metástasis a distancia o duplicación de los niveles de PSA en menos de 10 meses.
7.3. Tratamiento de rescate tras radioterapia	
D	Se puede ofrecer prostatectomía radical de rescate tras tratamiento radioterápico a aquellos pacientes con recurrencia local que presenten pocas comorbilidades asociadas, una esperanza de vida de al menos 10 años, con cT1–T2, Gleason <7 y un PSA pre-quirúrgico <10 ng/ml.
D	La terapia hormonal debe considerarse una opción terapéutica de rescate en aquellos pacientes tratados mediante radioterapia y con recurrencia local de la enfermedad a quienes no se les puede ofrecer prostatectomía radical de rescate.
D	La adopción de otras alternativas terapéuticas de rescate (crioterapia o ultrasonidos focalizados de alta intensidad) debe considerarse dentro del campo de la experimentación.
D	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos clínicos que evalúen las terapias de rescate locales en cuanto a supervivencia y calidad de vida, en varones con recaída bioquímica tras radioterapia o braquiterapia.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7.4. Momento de inicio de la hormonoterapia	
D	En pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía radical en los que se decide tratamiento hormonal, si tienen Gleason >7, PSA ≤5 ng/ml y un tiempo de duplicación del PSA inferior a 1 año, se recomienda que el tratamiento hormonal se aplique de forma temprana
√	En los pacientes con progresión bioquímica tras radioterapia o braquiterapia radical en los que se indique tratamiento hormonal, la decisión sobre el momento de aplicarlo debe ser individualizada.
7.5. Hormonoterapia intermitente *vs.* continua	
A	En los pacientes en progresión bioquímica tras tratamiento radical en los que se decide hormonoterapia no se puede determinar si es mejor aplicarla de forma continua o intermitente.
8. CÁNCER DE PRÓSTATA DISEMINADO	
8.1. Hormonoterapia	
A	En pacientes con cáncer de próstata diseminado en los que se indica hormonoterapia, se recomienda utilizar castración (quirúrgica o química) como tratamiento de primera línea.
D	En pacientes con cáncer de próstata diseminado sintomático, se recomienda tratamiento hormonal.
B	En pacientes con cáncer de próstata diseminado asintomático, la hormonoterapia puede ofrecerse de forma inmediata o diferida (a la aparición de síntomas).
√	En pacientes con cáncer de próstata diseminado y carga tumoral baja se puede valorar la supresión androgénica intermitente como una alternativa a supresión androgénica continua si hay buena respuesta al tratamiento hormonal inicial.
√	Para poder indicar hormonoterapia intermitente, el paciente debe haber recibido deprivación androgénica durante al menos 7 meses y haber alcanzado un PSA <4 ng/ml (estable o en descenso durante los meses sexto y séptimo) o una reducción del 90% de los niveles previos al tratamiento. El seguimiento se hará cada 6 meses. Los pacientes que interrumpan la deprivación androgénica volverán a recibir otro ciclo de supresión androgénica cuando lo soliciten, cuando el PSA se incremente o cuando aparezcan síntomas clínicos de enfermedad en progresión. Si tras el nuevo ciclo de deprivación androgénica se normaliza el PSA, puede volver a interrumpirse la hormonoterapia.
√	En pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente (en los que han fallado la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo) se puede ofrecer la aplicación de hormonoterapia de segunda línea antes de iniciar un tratamiento con quimioterapia.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente (con fallo de la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo), se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de la hormonoterapia de segunda línea, comparándola con la quimioterapia que haya demostrado eficacia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.2. Quimioterapia	
B	En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) y metastásico, cuando se plantea utilizar tratamiento quimioterápico se recomienda utilizar docetaxel (dosis 75 mg/m^2 cada 3 semanas) con corticoide.
√	En pacientes con CPAI y metastásico, no se recomienda la asociación de docetaxel-estramustina de forma sistemática.
√	A los pacientes con recaída bioquímica, andrógeno-independencia, asintomáticos y sin enfermedad metastásica documentada se les puede ofertar un inicio precoz de quimioterapia, especialmente en el marco de ensayos clínicos aleatorizados.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: A los pacientes con recaída bioquímica, andrógeno-independencia, asintomáticos y sin enfermedad metastásica documentada se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen el inicio precoz de quimioterapia, frente al inicio diferido.
√	En los pacientes con andrógeno-independencia en los que se decida utilizar quimioterapia, los agonistas LHRH pueden seguir aplicándose.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente a quienes se decida tratar con quimioterapia, se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de la quimioterapia de forma exclusiva comparada con quimioterapia asociada a agonistas de LHRH.
8.3. Bifosfonatos y radiofármacos	
B	No se recomienda el uso sistemático de bifosfonatos (ácido zoledrónico) como tratamiento preventivo de complicaciones óseas. Puede ofrecerse ácido zoledrónico (4 mg cada 3 semanas) en pacientes seleccionados, hormono-independientes y con metástasis demostradas.
A	En hombres con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), puede proponerse tratamiento con Sr-89 o con Sm-153 cuando exista un dolor óseo que requiera analgésicos de tercer escalón sin que se consiga un control adecuado del mismo. Para administrarlos es necesario que exista una fórmula hematológica correcta (>3.500 leucocitos y >150.000 plaquetas) y una gammagrafía ósea que demuestre metástasis óseas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Introducción

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud de la población masculina. Su frecuencia aumenta con la edad: un 90% de casos se diagnostican en mayores de 65 años. La etiología no está demasiado clara, aunque se sabe que tiene relación con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos[1,2].

Se estima que en el año 2000 había en el mundo 1.555.000 casos de hombres con cáncer de próstata[3]. Es la tercera neoplasia más frecuente en varones en el mundo y en nuestro país[1,3], y constituye aproximadamente el 11% de las neoplasias en hombres europeos[4].

La prevalencia estimada en España en el año 2001 fue de 157,9 casos/100.000 habitantes. De ellos, un 21% habían sido diagnosticados en el año previo; un 46%, en los 4 años anteriores; 23%, entre 5 y 10 años antes, y un 10% llevaban enfermos más de 10 años[5].

La prevalencia del cáncer de próstata está aumentando, y es previsible que esta tendencia continúe debido a varios factores, como la detección de un mayor número de casos en fases más precoces de la enfermedad, el aumento de la supervivencia gracias a mejoras diagnósticas y terapéuticas, y la mayor esperanza de vida de la población[1]. También se sabe que muchos tumores de próstata permanecen latentes, pues sólo un tercio de los que se descubren en autopsias se han manifestado clínicamente[2].

Es difícil estudiar la incidencia del cáncer de próstata, dado el escaso número de registros poblacionales de cáncer[1]. A partir de los datos disponibles, se estima que en el año 2000 aparecieron en el mundo 543.000 casos nuevos de cáncer de próstata[3]. La incidencia en España en el año 1998 fue de 10.659 casos nuevos, con una tasa[b] de 45,33/100.000 habitantes, una de las más bajas de la Unión Europea, que ese mismo año tuvo una tasa de 68/100.000 habitantes[1,2]. Durante el periodo 1997–2000, la incidencia en nuestro país fue de 13.212 casos nuevos al año, con una tasa anual de 56,29/100.000 habitantes-año[1].

La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado en todos los registros españoles (1983–97), lo que puede explicarse parcialmente por una información de mejor calidad, pero sobre todo por tres factores: el aumento de la esperanza de vida (lo que incrementa la edad poblacional); la utilización del antígeno específico prostático (PSA) desde finales de los años ochenta, que permite la detección de la enfermedad en fases más precoces; y la existencia de más y mejores métodos diagnósticos de imagen[1].

Se estima que en el año 2000 hubo en el mundo 204.000 muertes por cáncer de próstata[3]. En varones de la Unión Europea, el cáncer de próstata representa el 3% de todos los fallecimientos y el 9–10% de las muertes por neoplasia[1,4]. Es la tercera causa de muerte por cáncer en nuestro país y en Europa[1,2,4,6]. La tasa de mortalidad en España se incrementó de forma progresiva hasta el año 1998, en el que se alcanzó una tasa[c] de 24 muertes por cada 100.000 habitantes, correspondiente a 5.728 fallecimientos[1,2,7]. Posteriormente, esta tasa empezó a disminuir, probablemente gracias a mejoras en el diagnóstico y la certificación de la causa de muerte[2], alcanzándose en el año 2005 una tasa de 18,22/100.000 habitantes, con aproximadamente 5.500 defunciones[7].

[b] Las tasas de incidencia están ajustadas a la población europea.
[c] Tasa ajustada a la población europea.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La supervivencia alcanzada en España en el año 2003 fue de aproximadamente un 86% al año del diagnóstico y de un 65,5% a los 5 años, cifras comparables a las de otros países de nuestro entorno[1,2].

En cuanto a la toma de decisiones sobre el manejo clínico del cáncer de próstata, se sabe que existe variabilidad, por ejemplo en la elección de tratamiento radical o expectante en el momento del diagnóstico inicial, el volumen a aplicar con la radioterapia, el manejo clínico tras el tratamiento con intención curativa o las tasas de prostatectomía[8-13].

Dentro de España, las diferencias geográficas en el riesgo de muerte por cáncer de próstata no son muy pronunciadas, y no se aprecia un patrón geográfico claro[1,2,7].

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de "recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica"[14].

El Ministerio de Sanidad y Consumo de España ha favorecido desde el año 2006 el desarrollo de un Programa de elaboración de guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS). En el marco de este Programa se estableció un convenio de colaboración entre el Ministerio, a través de la Agencia de Calidad del SNS y el Instituto de Salud Carlos III, con diferentes agencias y unidades de evaluación de tecnologías sanitarias. En este convenio se ha definido una metodología común para la elaboración de GPC, plasmada en un manual metodológico[14], y también se ha impulsado la elaboración de varias guías basadas en la evidencia

Existen varias GPC internacionales sobre el cáncer de próstata, como la de la Asociación Europea de Urología (*European Association of Urology)*[4], la del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos[15] o la del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido[16,17]. Por el contrario, apenas hay guías de práctica clínica sobre cáncer de próstata en nuestro medio. La Oncoguía de Próstata de la *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*[18], del año 2004, está basada en la revisión y compilación de otras guías de práctica clínica sobre el mismo tema.

En este contexto, teniendo en cuenta la alta prevalencia de esta neoplasia y la variabilidad existente en su manejo clínico, y en el marco del convenio de colaboración con las agencias y unidades de evaluación de tecnologías sanitarias, el Ministerio encomendó al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS la elaboración de la presente guía basada en la evidencia sobre tratamiento de cáncer de próstata, con el objetivo de impulsar la estrategia de salud en cáncer aprobada por el Consejo Interterritorial[19].

El presente documento es la versión completa de la *Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata* (http://www.guiasalud.es).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Alcance y Objetivos

El *objetivo* de esta GPC es servir como instrumento para mejorar el manejo clínico de los hombres con cáncer de próstata, que en nuestro país habitualmente se decide en atención especializada, además de facilitar información relevante sobre esta materia para otros profesionales sanitarios que atienden personas con esta enfermedad, los pacientes y sus familiares.

La guía resume la evidencia disponible para las cuestiones clave del manejo clínico del cáncer de próstata y pretende facilitar a los profesionales sanitarios y los pacientes la toma de decisiones compartidas. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

La *población diana* de la guía son los varones adultos con comprobación histológica o con diagnóstico clínico acordado de adenocarcinoma primario de próstata. Es decir, no se refiere a hombres asintomáticos con niveles elevados de antígeno específico prostático (PSA) sin diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata, ni a pacientes con metástasis en la próstata de otros tumores, ni a niños y adultos con otros tumores malignos de la próstata, epiteliales y no epiteliales, como el carcinoma de células pequeñas y el rabdomiosarcoma.

El *ámbito sanitario* de actuación es la atención especializada.

Las recomendaciones se presentan en función de su *situación clínica*:

- Cáncer de próstata localizado: definición, factores de riesgo, manejo clínico y seguimiento tras el tratamiento con intención curativa.
- Cáncer de próstata localmente avanzado: definición y manejo clínico.
- Cáncer de próstata en progresión bioquímica tras tratamiento con intención curativa: definición y manejo clínico.
- Cáncer de próstata diseminado: definición y manejo clínico.

La guía pretende aconsejar sobre las diferentes *alternativas de manejo clínico*, como cirugía (prostatectomía abierta o laparoscópica); radioterapia externa (incluyendo 3D-CRT, IMRT) y/o braquiterapia; actitud expectante (esperar y ver o vigilancia activa); manipulación hormonal, que incluye abiación androgénica (orquiectomía, estrógenos, agonistas LHRH), antiandrógenos (esteroideos y no esteroideos) y terapias hormonales combinadas; y otros tratamientos, como quimioterapia (agentes citotóxicos), bifosfonatos, radiofármacos, crioterapia y ultrasonidos de alta intensidad (HIFU).

No se ofrece información sobre cómo hacer detección precoz (screening), diagnóstico o estadificación de estos pacientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3. Metodología

La metodología empleada se recoge en el siguiente documento: "Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico", del Ministerio de Sanidad y Consumo y del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud[14].

Los pasos que se han seguido son:

- Constitución del *grupo elaborador de la guía*, integrado por especialistas en urología, radioterapia, oncología médica y anatomía patológica, enfermería en urología y metodólogos.
- Formulación de preguntas clínicas siguiendo el formato: Paciente/Intervención/Comparación/*Outcome* o resultado.
- Búsqueda bibliográfica en: Cochrane Library, DARE, Medline, Pubmed, Embase, Trip Database, IME y búsqueda manual. Idiomas de los estudios seleccionados: inglés, francés, italiano, portugués y español. En una primera fase se realizó una búsqueda preliminar de GPC y de revisiones sistemáticas. Se identificaron dos GPC sobre cáncer de próstata que fueron valoradas con el instrumento AGREE[20], decidiéndose entonces utilizar una de ellas[16,17] como fuente secundaria de evidencia que ayudara a responder a algunos apartados concretos de la guía, de acuerdo a la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma del País Vasco[21]. En una segunda fase, se realizó una búsqueda ampliada de estudios originales (ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios observacionales, de pronóstico y series de casos).
- Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia para cada pregunta, siguiendo las recomendaciones de SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)[22].
- Formulación de recomendaciones basada en la "*evaluación formal*" o "*juicio razonado*" de SIGN. La clasificación de la evidencia y la graduación de las recomendaciones se ha realizado con el sistema de SIGN (ver anexo 1)[22]. Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso en varias reuniones del grupo elaborador.
- Los colaboradores expertos han participado en la revisión y redacción de las recomendaciones y los revisores externos han contribuido a la revisión del borrador de la guía con notables aportaciones.
- Se ha contado con la colaboración de las Sociedades Científicas siguientes: Asociación Española de Urología (AEU), Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Asociación Española de Enfermería en Urología (AEEU), que se han visto representadas a través de los miembros del grupo elaborador, de los colaboradores expertos y de los revisores externos.
- En http://www.guiasalud.es está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC.

Está prevista una actualización de la guía cada tres años, o en un plazo de tiempo inferior si aparece nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones ofrecidas en esta guía. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: http://www.guiasalud.es.

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Clasificación del cáncer de próstata

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), su estadio clínico o histopatológico, o su riesgo.

4.1. Clasificación TNM[4]

T: Tumor primario[d]

- Tx No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
  - T1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.
  - T1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.
  - T1c Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).
- T2 Tumor confinado en la próstata.
  - T2a El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
  - T2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos.
  - T2c El tumor abarca ambos lóbulos.
- T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.
  - T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
  - T3b Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.
- T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

N: Ganglios linfáticos regionales[e]

- Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M: Metástasis a distancia

- Mx No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
- M1a Ganglio/s linfático/s no regionales.
- M1b Hueso/s.
- M1c Otra/s localización/es.

[d] Adenocarcinoma de próstata.

[e] Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis menor (fundamentalmente, ganglios iliopélvicos localizados por debajo de la bifurcación de las arterias iliacas primitivas)[4].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.2. Grado histopatológico

El sistema de gradación propuesto por Gleason *et al.*[23] está reconocido internacionalmente; se basa en la realización de un examen, por parte de un anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10[17]. La clasificación según Gleason es la siguiente[4]:

GX	No se puede evaluar el grado de diferenciación.
G1	Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2–4.
G2	Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5–6.
G3–4	Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7–10.

En el año 2005, la *International Society of Urological Pathology* (ISUP)[24] estableció un consenso internacional acerca del diagnóstico de un Gleason 2–4, estableciendo que tal puntuación debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional), por lo que habría que contrastarla siempre con otro experto.

4.3. Clasificación según el estadio clínico o patológico

En el cáncer de próstata, la fase en la que se encuentra el paciente se define de forma *clínica* (estadio que se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica y analítica de la que se dispone en ese momento, que puede ser inexacta o incompleta: cT1 a cT4) o *patológica* (estadio que se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica extraída con la prostatectomía radical: pT1 a pT4). Existen diferentes definiciones de estas fases[4,15,17,18]. Por ejemplo, muchos estudios hablan de cáncer de próstata *avanzado*[25-30] para referirse de manera global a los que tienen afectación localmente avanzada o diseminada. En esta guía se utilizan las siguientes definiciones:

Cáncer de próstata localizado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata localizado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata *clínicamente* localizado se corresponde con un estadio cT1–cT2, N0–Nx, M0–Mx.

Cáncer de próstata localmente avanzado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata *en estadio clínico* localmente avanzado se corresponde con un estadio cT3, N0–Nx, M0–Mx.

Cáncer de próstata en progresión bioquímica

El paciente con cáncer de próstata en progresión bioquímica es aquel que, tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene un aumento del PSA (antígeno específico de la próstata) definido como "recidiva bioquímica" (apartado 7.1 de esta guía).

Cáncer de próstata diseminado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata diseminado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1) y/o un tumor primario fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (pT4).

El paciente con cáncer de próstata *clínicamente* diseminado se corresponde con un estadio N1 o M1 o cT4.

4.4. Clasificación según el riesgo

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en estadios clínicos localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason.

En esta guía se utiliza la clasificación de D'Amico[31,32]:

- Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml.
- Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml).
- Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. Cáncer de próstata localizado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata localizado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1–pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata *clínicamente* localizado se corresponde con un estadio cT1–cT2, N0–Nx, M0–Mx.

5.1. Factores pronósticos

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles son los factores pronósticos en el cáncer de próstata localizado?

La mayoría de los cánceres de próstata nunca progresan a enfermedad clínicamente significativa. Una minoría de los casos con relevancia clínica permanecen confinados en la próstata durante muchos años; otros se transforman rápidamente en una enfermedad que amenaza la vida[33].

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado, puesto que no refleja la situación pronóstica de forma completa. Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata clínicamente localizado deberían ser encuadrados en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason.

Existen diversos factores pronósticos que se utilizan en la práctica clínica habitual, ya que existe evidencia derivada de estudios observacionales de que son factores de riesgo independientes de mortalidad en pacientes con cáncer de próstata localizado. Los más utilizados son el grado Gleason y el PSA pretratamiento; pero también se han propuesto otros cuya importancia está más discutida, como la extensión del tumor más allá de la cápsula prostática, la invasión de vesículas seminales, el volumen tumoral, etc[33].

5.1.1. Grado Gleason

Los análisis univariantes y multivariantes de factores pronósticos en el cáncer de próstata identifican el índice de Gleason como uno de los marcadores pronósticos más significativos, con peores resultados de supervivencia, extensión tumoral y periodo libre de enfermedad cuanto más indiferenciado esté el tumor[34-47]. La utilización de índices Gleason combinados (proporción relativa de muestras con cáncer de alto grado) nos proporciona una información pronóstica más precisa[48].

Si valoramos el índice Gleason junto con el estadio clínico haremos estimaciones pronósticas aún más acertadas[38]. Sin embargo, se ha encontrado que cuando el tumor es de alto grado, el pronóstico será desfavorable incluso cuando exista órgano-confinación[39].

El índice Gleason más preciso se obtiene con la pieza de prostatectomía radical. Cuando se intenta estimarlo a partir de la muestra obtenida con biopsia por punción se comete un

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

alto porcentaje de errores, superior incluso al 50%[49,50]. Algunos estudios sugieren que el error más frecuente ocurre cuando la biopsia por punción sugiere un Gleason <7, en los que en muchos casos, tras analizar la pieza quirúrgica se clasificará como Gleason ≥7[51,52].

5.1.2. Antígeno específico prostático (PSA)

El cáncer de próstata produce la liberación de una serie de sustancias en la sangre, entre ellas, el antígeno específico prostático (PSA). Existen tres formas de PSA circulante: PSA libre, PSA unido covalentemente a la alfa-1 antiquimotripsina (PSA-ACT) y PSA combinado con la alfa-2 macroglobulina (PSA-MG). El PSA total es la suma de estos tres valores[33].

Los análisis de sangre habituales miden el PSA total. Un valor elevado en el momento del diagnóstico supone, con independencia de otros factores, peores resultados de supervivencia, más probabilidad de fallo bioquímico y mayor riesgo de muerte[41,42,45,53-55]. Se asocia con otras circunstancias desfavorables, como la extensión extracapsular, la invasión de vesículas seminales, el volumen tumoral o los márgenes quirúrgicos positivos.

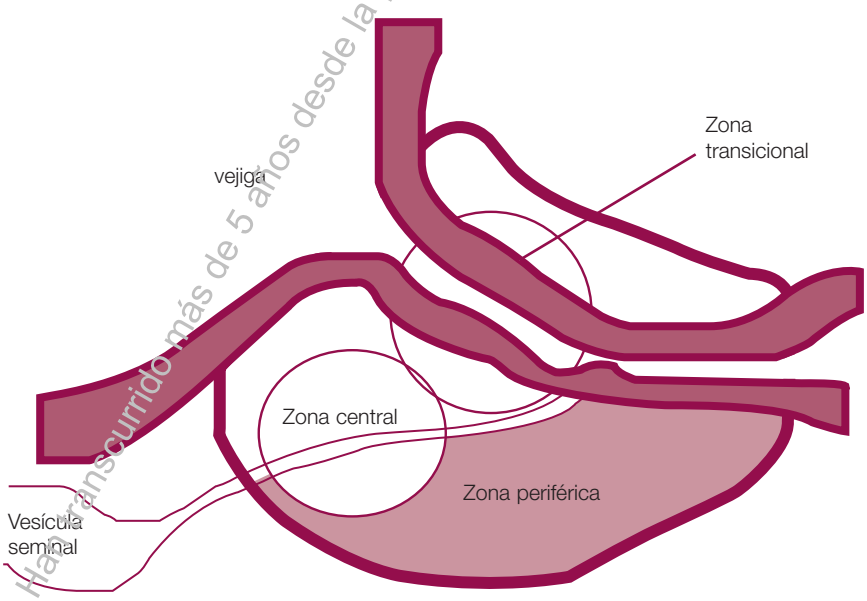
El aumento postratamiento también indica un empeoramiento en los resultados de supervivencia[54] y precede siempre a la recurrencia clínica del cáncer[44], por lo que el PSA total se ha convertido en la información más relevante para el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata.

Los valores de PSA libre y PSA-ACT son también factores pronósticos independientes de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata[41].

5.1.3. Foco de origen

La próstata está dividida en tres partes: zona periférica, zona transicional y zona central[33] (ver figura 1). Diversos estudios han encontrado que los tumores de la zona transicional tienen datos de mejor pronóstico (malignidad, extensión del tumor, supervivencia libre de recidiva bioquímica) que los de la zona periférica[34,56-59].

Figura 1. Partes de la próstata



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

5.1.4. Multifocalidad

Un alto porcentaje (67%) de cánceres prostáticos tienen varios focos de origen, que pueden tener distintos grados histológicos (heterogeneidad)[37,60].

La multifocalidad se asocia con mayores tasas de recurrencia, y con un grado y un estadio más avanzados[60].

5.1.5. Extensión extracapsular

La extensión extracapsular es un indicador de mal pronóstico, con mayores tasas de fallo bioquímico y progresión de la enfermedad[35,61,62]. Esta relación desfavorable aumenta cuando existe un mayor nivel de invasión y penetración de la cápsula por parte del tumor[61,63].

Algunos autores creen que la importancia pronóstica de la extensión extracapsular se debe a su asociación con otras variables, como el volumen tumoral o la infiltración de vesículas seminales[34,35,64,65], pero otros encuentran peores resultados en los pacientes con penetración capsular, independientemente de las posibles variables loco-regionales asociadas[61,62].

5.1.6. Invasión de vesículas seminales

La invasión de vesículas seminales es un factor de mal pronóstico, asociado a mayores tasas de progresión de la enfermedad y de fallo bioquímico[40,62,64].

Diversos autores sostienen que este mayor riesgo de resultados desfavorables se debe su asociación con otros marcadores de mal pronóstico, como el índice Gleason, extensión extracapsular, el volumen tumoral, márgenes quirúrgicos positivos o PSA preoperatorio[53,62,64].

Además, Debras *et al.* creen que el significado pronóstico de la invasión de vesículas seminales no es constante, y que depende de la zona de las vesículas que se ve afectada: si la invasión es en la porción distal el pronóstico es peor que cuando ocurre en la zona proximal[66].

5.1.7. Márgenes quirúrgicos positivos

Algunos estudios han encontrado que los márgenes quirúrgicos positivos son un factor predictor de mayor riesgo de progresión de la enfermedad o fallo bioquímico[36,40,43,62].

Aunque para algunos autores este efecto de los márgenes quirúrgicos positivos se debe a su asociación con otras variables que empeoran el pronóstico, como invasión de vesículas seminales, extensión extracapsular, PSA preoperatorio, grado Gleason o volumen tumoral[36,62], otros han encontrado significación pronóstica de forma independiente[40,43,62].

5.1.8. Volumen tumoral

Un mayor volumen tumoral en la pieza de prostatectomía se asocia a mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de fallo bioquímico[35,36,62]. Sin embargo, diversos estudios han encontrado que este efecto desfavorable se debe a su asociación con varios factores

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

pronósticos[35,36,40,67], como la existencia de penetración capsular, márgenes quirúrgicos positivos, invasión de vesículas seminales o un grado Gleason avanzado[34-36,62,67].

5.1.9. Edad

Diferentes publicaciones han concluido que una menor edad es un factor pronóstico favorable. En un estudio[68] se encontró que, en hombres tratados con radioterapia radical, la tasa de metástasis a distancia a 5 años era significativamente superior en los mayores de 65 años. En otra publicación[69], el tiempo de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical era significativamente mayor en los menores de 70 años. Y en un tercer estudio[70], la tasa de recidiva bioquímica tras prostatectomía radical fue significativamente superior en los mayores de 70 años, comparada con las tasas encontradas tanto en los menores de 51 años como en el grupo de 51–70 años.

Sin embargo, no todos los autores llegan a esa conclusión sobre la influencia de la edad. En un estudio no se encontraron diferencias entre distintos grupos de edad en una cohorte de 6890 pacientes[71]. Además, Austin *et al.* han descrito que la raza es un factor modificador del efecto de la edad en cuanto a su significado pronóstico. En su estudio, con hombres de raza negra, los pacientes más jóvenes tuvieron tumores más avanzados en el momento del diagnóstico y peores resultados de supervivencia, mientras que el estudio mostraba lo contrario en hombres de raza blanca[72].

5.1.10. Densidad microvascular

El crecimiento de un tumor de cierto tamaño requiere angiogénesis, y cuando empiezan a formarse nuevos vasos también suele aumentar el riesgo de metástasis[33]. Algunos autores mantienen que el aumento de la densidad microvascular es un factor de mal pronóstico en el cáncer de próstata clínicamente localizado, con mayor riesgo de progresión de la enfermedad o recidiva bioquímica[62,73-75].

Otros autores no han encontrado asociación entre la densidad microvascular del tumor y el pronóstico del paciente con cáncer de próstata[76].

5.1.11. Hallazgos morfométricos

Diversos estudios histológicos han utilizado la morfometría nuclear (análisis de la forma y el tamaño del núcleo celular) para hacer predicciones pronósticas en el cáncer de próstata[33]. Algunos autores[77,78] han descrito que el índice de la forma elíptica de los núcleos es un factor pronóstico muy importante. Otros han analizado el tamaño del núcleo[79-84] y otros factores morfométricos[79-81] para hacer predicciones pronósticas sobre el cáncer de próstata localizado.

5.1.12. E-caderina

La E-caderina es una molécula importante para mantener la adherencia tisular[33]. La baja expresión inmunohistoquímica de la E-caderina en los pacientes con cáncer de próstata

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

supone un factor de mal pronóstico, suponiendo menor supervivencia, enfermedad de grado más avanzado o mayor riesgo de recurrencia[85-89].

5.1.13. Factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF)

Existen dos formas de IGF (factores de crecimiento semejantes a la insulina, antiguamente llamados somatomedinas): IGF-I e IGF-II. Para ejercer su función se unen a dos receptores específicos, IGFR-I e IGFR-II. Cuando circulan en el plasma viajan unidos a proteínas específicas, IGFBP (IGFBP 1 a 6)[33].

El desequilibrio en la producción de IGF o de sus proteínas fijadoras se asocia a distintas condiciones patológicas. El aumento de IGF-II o del IGFBP 5 se asocia con el estadio patológico, la aparición de metástasis ganglionares, malignidad tisular y los niveles de PSA, al contrario que el aumento de IGF-I e IGFBP 3. Existen dudas sobre la importancia pronóstica de los niveles séricos de IGFBP 2[90-92].

5.1.14. p53

La mutación del gen supresor p53 puede provocar un crecimiento celular desmesurado y se ha asociado a muchos tumores malignos[33]. La aparición de mutaciones en el p53 es un factor de mal pronóstico, asociado a menor supervivencia libre de progresión bioquímica, mayor riesgo de progresión clínica o de aparición de metástasis, resistencia a la radioterapia o menor supervivencia global[93-101].

5.1.15. p27

La proteína p27 puede inhibir el ciclo celular y es posible que tenga cierto efecto de supresión tumoral. Niveles bajos de expresión de p27 se han asociado con peor pronóstico en diversos tumores[33].

Yang *et al.* encontraron que niveles bajos o indetectables de expresión de p27 son un factor pronóstico adverso en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con prostatectomía, especialmente con estadios patológicos pT2–pT3b[102].

5.1.16. p21

La proteína p21/WAF1 es capaz de interrumpir el ciclo celular en la fase G1 inhibiendo la replicación del ADN[33]. Su sobreexpresión en pacientes con cáncer de próstata, paradójicamente, indica un mayor riesgo de peores resultados clínicos[103]. La mayor expresión de otro tipo de p21 (ras p21), se relaciona con menor supervivencia a 5 años[104].

5.1.17. ADN diploide

Diversos autores han encontrado que pacientes con cáncer de próstata con ADN diploide tienen mejores resultados pronósticos (periodos de supervivencia y libre de enfermedad más largos, estadio Gleason menos avanzado, menor riesgo de metástasis, mejor respuesta

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

al tratamiento) que aquellos con tumores no diploides. Los pacientes con tumores aneuploides son los que obtienen peores resultados[43,50,105-112].

5.1.18. Ki-67

La Ki-67 es una proteína reguladora del ciclo celular[33]. El aumento del índice Ki-67 (fracción de núcleos positivos a la Ki-67 en inmunohistoquímica) se asocia con progresión más precoz y mayor riesgo de recurrencia del cáncer de próstata[113-115].

5.1.19. Porcentaje de células en fase S

El aumento de la proporción de células en la fase S del ciclo celular se asocia con periodos de supervivencia más cortos y menor tiempo libre de enfermedad en el cáncer de próstata clínicamente localizado[116,117].

5.1.20. Perfiles de expresión genética

Algunos perfiles de expresión genética se asocian a peores resultados de supervivencia o de respuesta al tratamiento en el cáncer de mama[118,119], y se está estudiando si ocurre lo mismo en el cáncer de próstata[33].

5.1.21. Receptores androgénicos

Los receptores androgénicos se encuentran en el núcleo. Su función es mediar los efectos biológicos de las hormonas sexuales masculinas en las células diana, activando la transcripción de genes andrógeno-dependientes. El gen de estos receptores se encuentra en el cromosoma X y contiene una serie de tripletes de nucleótidos CAG repetidos. La longitud de estas repeticiones varía entre individuos y está relacionada con la actividad transcripcional de los receptores androgénicos[33].

Se ha propuesto que la existencia de alteraciones en la expresión de los receptores androgénicos es un factor de riesgo de menor supervivencia libre de progresión bioquímica y global en pacientes con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada)[25-30].

5.2. Elección del tratamiento inicial

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado, ¿cuál es la eficacia y seguridad de las distintas opciones de tratamiento?

Las opciones de tratamiento que se consideran habitualmente en los pacientes con cáncer de próstata localizado son:

- Tratamiento con intención curativa[4,17]: puede hacerse con prostatectomía radical o radioterapia. Se aplica con el objetivo de eliminar completamente el tumor.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Observación del paciente o tratamiento expectante[4,120]:
  - Este término se refiere normalmente a "esperar y ver" (*watchful waiting, WW*), una opción de manejo del paciente que consiste en no hacer nada hasta que aparezca progresión de la enfermedad o aparición de síntomas, momento en el que puede plantearse la aplicación de un tratamiento paliativo.
  - Existe otra opción de manejo expectante que no es un estándar de actuación, la "vigilancia activa" (*active surveillance/monitoring*), en el que se opta por no hacer nada hasta que aumente la agresividad del tumor, momento en el que se inicia un tratamiento con intención curativa.
- Otros tratamientos, normalmente considerados experimentales[4,17]: crioterapia o HIFU (ultrasonidos focalizados de alta intensidad). Tratan el tumor de forma local.

5.2.1. Prostatectomía radical *vs.* otros tratamientos

Prostatectomía radical *vs.* esperar y ver

La actitud de esperar y ver *(watchful waiting)* es la decisión consciente de evitar aplicar ningún tipo de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de síntomas. En esta última situación podría valorarse el inicio de un tratamiento hormonal o paliativo, pero excluyendo cualquier opción de tratamiento radical. Esta actitud suele proponerse en hombres muy ancianos o con comorbilidades relevantes, con baja probabilidad de que el cáncer progrese de forma significativa durante su expectativa de vida[17].

En el ensayo clínico aleatorizado de Bill-Axelson *et al.*[121], se compara la eficacia de prostatectomía radical *vs.* esperar y ver *(watchful waiting)* en pacientes con cáncer de próstata localizado. El estudio muestra los resultados con un análisis por intención de tratar. Los resultados (incidencia acumulada a los 10 años) para ambos grupos (prostatectomía radical *vs.* esperar y ver) son del 19,2% [IC 95% = 15,0–24,6] *vs*. 44,3% [IC 95%: 38,8–50,5] para la progresión local (RR = 0,33; [IC 95%: 0,25–0,44]), del 15,2% [IC 95%: 11,4–20,3] *vs.* 25,4% [IC 95%: 20,4–31,5] para las metástasis a distancia (RR = 0,60; [IC 95%: 0,42–0,86]), del 9,6% [IC 95%: 6,5–14,2] *vs.* 14,9% [IC 95%: 11,2–19,8] para la mortalidad cáncer-específica (RR = 0,55; [IC 95%: 0,36–0,88]) y del 27% [IC 95%: 21,9–33,1] *vs.* 32% [IC 95%: 26,9–38,2] para la mortalidad global (RR = 0,74; [IC 95%: 0,56–0,99]). Es decir, la cirugía es más eficaz que esperar y ver de forma estadísticamente significativa. ECA (1+)

En el ensayo clínico de Steineck *et al.*[122], se compara la calidad de vida de prostatectomía radical *vs.* esperar y ver *(watchful waiting)* en pacientes con cáncer de próstata localizado. Los resultados para ambos grupos (prostatectomía radical *vs*. esperar y ver) son del 80% *vs.* 45% para la disfunción eréctil (RR = 1,78 [IC 95%: 1,49–2,12]; número necesario a tratar, NNT = 3 para esperar y ver), del 29,1% *vs.* 39,6% para las dificultades de vaciado urinario (RR = 0,74 [IC 95%: 0,55–0,98]; NNT = 10 para cirugía), del 15,9% *vs.* 1,6% para las pérdidas de orina (RR = 9,89 [IC 95%: 3,07–31,86]; NNT = 7 para esperar y ver), del 23,3% *vs.* 15% para el dolor urinario moderado o grande (RR = 1,55 ECA (1+)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

[IC 95%: 1,01–2,39]; NNT = 12 para esperar y ver), y del 33,9% *vs.* 36,4% para la calidad de vida percibida (RR = 0,93 [IC 95%: 0,71–1,23]). Se considera que las únicas diferencias clínicamente significativas con respecto a la calidad de vida entre ambos tratamientos son las relativas a la esfera sexual, en la que existen mejores resultados para esperar y ver.

Prostatectomía radical *vs.* vigilancia activa

El objetivo de la vigilancia activa (*active surveillance*) es evitar tratamientos innecesarios a pacientes con tumores de progresión muy lenta (con baja probabilidad de tener progresión clínica durante su vida), tratando solamente aquellos cánceres que muestren signos precoces de progresión, en los que un tratamiento con intención curativa podría proporcionarle beneficios al paciente. En esta opción de manejo, los pacientes son monitorizados para ofrecerles un tratamiento radical cuando aparezca progresión de la enfermedad[17,120].

Klotz *et al.*[120] evaluaron una serie de 299 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado a los que se propuso una actitud de vigilancia activa cuando cumplían los siguientes criterios:

Serie de casos (3)

- Edad <70 años: Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml (definición semejante al bajo riesgo).
- Edad >70 años: Gleason ≤7 (3+4) y PSA <15 ng/ml.

Estos pacientes recibían tratamiento con intención curativa cuando el tiempo de duplicación del PSA era inferior a 2–3 años, cuando aparecía un Gleason ≥7 en alguna biopsia prostática, o cuando el paciente lo solicitaba.

Con un seguimiento medio de 5,3 años, el 15% de los pacientes experimentó progresión bioquímica precoz; el 3%, progresión clínica; el 4%, progresión histológica, y el 12% solicitó tratamiento radical. A los 8 años, la supervivencia global fue del 85% y la supervivencia cáncer-específica del 99,2% (100% de las muertes por cáncer de próstata tuvieron un tiempo de duplicación del PSA <2 años).

La revisión sistemática de Martin *et al.*[123] comparaba protocolos de vigilancia activa en pacientes con cáncer de próstata localizado, incluyendo 5 series de casos. Sólo coincidían en utilizar la determinación del PSA y el tacto rectal en la vigilancia activa, valorándolos inicialmente cada trimestre y, posteriormente, cada 6 meses.

Revisión de series de casos (3)

La guía de práctica clínica sobre cáncer de próstata del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido[16,17] recomienda la vigilancia activa de manera especial en pacientes con estadio clínico cT1, Gleason 3 + 3, PSA <0,15 ng/ml y menos del 50% de cilindros afectados en la biopsia. También propone ofrecer la vigilancia activa a otros pacientes de bajo riesgo y discutirla como alternativa para pacientes de riesgo intermedio.

Opinión de expertos (4)

En el borrador inicial de dicha guía se recomendaba el seguimiento de los pacientes que optaran por la vigilancia activa con las siguientes medidas[124,125]:

Opinión de expertos (4)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Biopsias repetidas al año, a los 4 años y a los 7 años, con al menos 10 cilindros en cada biopsia.
- Determinaciones de PSA cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses a partir de ese momento.
- Estimación de la velocidad del PSA con regresión lineal, utilizando al menos 5 determinaciones de PSA que se extiendan durante al menos un año.

También se aconsejaba tratamiento radical en los pacientes con alguno de los datos siguientes: velocidad del PSA >1 ng/ml/año, mayor grado o mayor extensión del tumor en biopsias repetidas, o evidencia de enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal[124,125].

Prostatectomía radical *vs.* radioterapia

Los estudios que se han realizado hasta la actualidad analizando la radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata tienen un periodo de seguimiento menor que las series de cirugía.

Eficacia

En la revisión sistemática de Nilsson *et al.*[126] sobre los efectos de la radioterapia para el cáncer de próstata se incluyen estudios en los que se comparan los efectos de la radioterapia sola *vs.* radioterapia con una intervención asociada. Concluye que, hay grandes series de pacientes que indican que los resultados de eficacia de la radioterapia externa (RTE) y la braquiterapia (BQ) son similares a los de la prostatectomía radical (PR) para pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml).

RS distintos tipos de estudio (3)

En la revisión sistemática del *Medical Services Advisory Commitee* (MSAC) del Ministerio de Sanidad de Australia[127], que incluye revisiones sistemáticas, estudios de cohortes retrospectivos y una serie de casos, se evalúa la braquiterapia con implantes permanentes de I-125 en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. La revisión concluye que la evidencia disponible no demuestra que existan diferencias en la supervivencia o la progresión de la enfermedad en estos pacientes al comparar RTE *vs.* PR *vs.* BQ.

RS distintos tipos de estudio (2-)

En otra revisión sistemática del Centro de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Noruega (SINTEF)[128] que analiza la braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado, se analizó una serie de casos de hombres con riesgo bajo o intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)] tratados con BQ o con PR, en la que no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a 5 años, aunque los grupos no eran totalmente comparables en cuanto a la edad y el estadio clínico. También analizaron otros 3 estudios (un estudio de cohortes de 2.222 pacientes, un estudio de casos y controles y una serie de casos) que comparaban BQ *vs.* RTE, y en los

Serie de casos (3)

Han trascurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

que no se encontraron diferencias en la SLPB a 5 y 7 años, aunque los grupos no eran totalmente comparables en el estudio de casos y controles, y el tiempo de seguimiento era muy corto para la serie de casos. Al comparar BQ + RTE *vs.* RTE, un estudio de casos y controles encontró una mayor SLPB a 5 años para el tratamiento combinado (67% *vs.* 44%), aunque en este estudio el seguimiento fue incompleto y la media de edad del grupo control era 5 años mayor. Los autores concluyeron que la BQ comparada con RTE o con PR parece obtener resultados comparables, aunque la evidencia es escasa.

RS distintos tipos de estudio (3)

En la revisión sistemática de Nilsson *et al.*[126] también se analiza la utilización de braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR, *high dose rate brachytherapy*) en pacientes con cáncer de próstata, que consiste en la aplicación de braquiterapia de alta tasa de dosis con Ir-192 de forma combinada con RTE para conseguir una sobreimpresión (*boost*) en la próstata. Debe hacerse mediante punción transperineal guiada por ultrasonidos (TRUS). La revisión concluye que la dosis mínima total que se obtiene con esta técnica es muy superior a las que se alcanzan con 3D-CRT, con una toxicidad aceptable, y que en la mayoría de los pacientes se induce curación local, incluso en los de alto riesgo.

Seguridad

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión sistemática del MSAC[127] también compara la toxicidad de la braquiterapia *vs.* radioterapia externa *vs.* prostatectomía radical, encontrando que, a corto plazo, la braquiterapia tiene igual o menor toxicidad que RTE y PR en el ámbito de la función sexual (p = 0,015); que para la incontinencia urinaria la BQ tiene mejores resultados que la PR (p <0,0001); que para la obstrucción uretral, la BQ tiene peores resultados que RTE (p <0,0001) y que para la toxicidad rectal, BQ y RTE tienen resultados similares y peores que PR (p = 0,03). Es decir, los perfiles de toxicidad para PR, RTE y BQ son diferentes**.** Los autores de esta revisión concluyeron que, aunque se necesita más evidencia sobre la seguridad y eficacia de la BQ para el tratamiento del cáncer de próstata, puede recomendarse su utilización para pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, volumen glandular menor a 40 cc y disponibilidad del tratamiento (no existe la posibilidad de aplicarlo en todos los centros públicos españoles).

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Potosky *et al.*[129] es un estudio de cohortes retrospectivo que compara los efectos adversos de PR *vs.* RTE, con 5 años de seguimiento. A los 2 años el porcentaje (ajustado) de pacientes con impotencia es significativamente mayor en los pacientes sometidos a PR (82,1%) que en los tratados con RTE (50,3%). Entre los 2 y los 5 años, la función sexual en los pacientes sometidos a RTE empeora, aunque a los 5 años se siguen encontrando diferencias significativas entre ambos tratamientos (disfunción eréctil 79,3% para PR *vs.* 63,5% para RTE; odds ratio, OR = 2,5 [IC 95%: 1,6–3,8]). Hay diferencias significativas en la continencia

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

urinaria (incontinencia 14–16% para PR *vs.* 4% para RTE; OR = 4,4 [IC 95%: 2,2–8,6]), el tenesmo rectal (35% para RTE *vs.* 20% para PR; OR = 0,56 [IC 95%: 0,36–0,87]) y las hemorroides dolorosas (16% para RTE *vs.* 11% para PR; OR = 0,43 [IC 95%: 0,25–0,74]).

En la revisión sistemática del SINTEF[128] que analiza la braquiterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado, se analizó un estudio de casos y controles que comparaba BQ *vs.* RTE, en el que se encontraron tasas mayores de obstrucción urinaria en pacientes tratados con BQ, pero no se hallaron diferencias con respecto a la función sexual o la proctitis. También analizó una serie de casos que comparaba BQ *vs.* BQ + RTE, en la que encontraron más pacientes con complicaciones rectales en los pacientes tratados con BQ de forma exclusiva (grado 1: 10,5% *vs.* 8,9%; grado 2: 7,1% *vs.* 6,5%; grado 3: 0,7% *vs.* 0,4%).

Estudio de casos y controles (2+)

Serie de casos (3)

El estudio de Robinson *et al.*[130] es una revisión sistemática que compara los porcentajes de disfunción eréctil tras PR con conservación de haces neurovasculares (CHN) *vs.* otros tratamientos. Los resultados se desprenden de estudios no randomizados con bajo tamaño muestral y pueden estar sesgados porque se permite neoadyuvancia hormonal (que puede bloquear la testosterona hasta un año después de cesar el tratamiento). Se encuentra que la probabilidad de mantener la función eréctil un año después del tratamiento, ajustando por edad, es la siguiente: para BQ, 0,80 [IC 95%: 0,64–0,96]; para BQ + RTE, 0,69 [IC 95%: 0,51–0,86]; para RTE, 0,68 [IC 95%: 0,41–0,95]; para PR + CHN es 0,22 [IC 95%: 0–0,53]; y para PR sin CHN, 0,16 [IC 95%: 0,0–0,37].

RS distintos tipos de estudio (2-)

5.2.2. Distintas técnicas radioterápicas

Radioterapia conformada *vs.* radioterapia convencional

Eficacia

En la revisión sistemática de Morris *et al.*[131], que incluye ensayos aleatorizados y no aleatorizados, se compara la radioterapia conformada con la convencional para tratamiento del cáncer de próstata localizado. En cuanto a la eficacia, se concluye que, a dosis similares, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para el control local de la enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia libre de progresión bioquímica o la supervivencia global. Estos resultados se mantienen incluso con tratamiento hormonal añadido en ambos grupos.

RS distintos tipos de estudio (1+)

Seguridad

En la revisión de Morris[131] también se revisa la toxicidad aguda inducida por dosis similares de radiación aplicadas mediante radioterapia convencional y conformada, identificando tres estudios aleatorizados con información relevante:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ECA (1+)

En el estudio de Dearnaley *et al.* del año 1999[132], se encuentran diferencias estadísticamente significativas (p = 0,01) en la incidencia de toxicidad gastrointestinal aguda grado ≥2 (proctitis con sangrado), encontrando una frecuencia del 5% para la radioterapia conformada y del 15% para la convencional, cuando se aplican dosis de 64 Gy. No se encontraron diferencias significativas en la función vesical.

ECA (1+)

En el ensayo de Koper *et al.*[133], en el que se aplica en ambos grupos una dosis de 66 Gy, se observa una toxicidad gastrointestinal grado 2 del 32% para la radioterapia convencional y del 19% para la radioterapia conformada, caracterizada por toxicidad anal y proctitis (p = 0,02).

ECA (1+)

El estudio aleatorizado de Storey *et al.*[134], que compara la radioterapia convencional con la radioterapia conformada con escalada de dosis, no identifica diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad aguda rectal o de vejiga (p = 0,6).

RS distintos tipos de estudio (2-)

Además, en la revisión de Morris también se identificaron 15 artículos no aleatorizados en los que, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la toxicidad al comparar la aplicación de radioterapia conformada *vs.* radioterapia convencional, administrando dosis de radiación equivalentes. Seguimiento de tiempo mínimo de 2 años.

ECA (1-)

En otro ensayo clínico, de Dearnaley *et al.* del año 2007[135], se obtuvieron mejores resultados en la toxicidad intestinal (frecuencia de efectos adversos de 8% y 5%, pero sin diferencias estadísticamente significativas) para el grupo de radioterapia conformada con escalada de dosis.

IMRT *vs.* RT conformada tridimensional

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión sistemática de la *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia*, avalia-t[136], pretende analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que es una variante técnica (más avanzada) de la radioterapia conformada tridimensional, en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (T1–T3). Encuentra tres estudios retrospectivos y de baja calidad sobre cáncer de próstata localizado que comparan IMRT y 3D-CRT. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a la eficacia. En cuanto a la seguridad, se encuentran mejores resultados (de forma estadísticamente significativa) para la IMRT en la calidad de vida relacionada con la esfera sexual (p = 0,003). Los pacientes tratados con IMRT también obtienen resultados más favorables (de forma estadísticamente significativa) en relación con la toxicidad rectal tardía grado 2–3 (p <0,001).

La IMRT está disponible en pocos centros españoles. Su utilización puede ser beneficiosa para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o intermedio. Dar una dosis >78 Gy supone problemas de toxicidad rectal con la 3D-CRT[137,138], como se expone

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

de forma más amplia en el apartado 5.4 de esta guía. Además, la IMRT permite conseguir escalada de dosis. Para pacientes de bajo riesgo, la IMRT enlentece el proceso sin añadir beneficios a la radioterapia conformada tridimensional.

5.2.3. Tratamiento hormonal adyuvante/neoadyuvante

La evidencia científica que analiza la eficacia y seguridad del tratamiento hormonal neoadyuvante/adyuvante en el cáncer de próstata localizado se examina de forma detallada en el apartado 5.5 de esta guía.

5.2.4. Tratamientos experimentales

La revisión sistemática de Hummel *et al.*[139] intenta evaluar la efectividad clínica de las tecnologías nuevas y emergentes para el cáncer de próstata localizado. Con respecto a la crioterapia (crioablación de la próstata) e HIFU (ultrasonidos focalizados de alta intensidad), analizando estudios no comparativos**,** concluye que no existe evidencia que las apoye como una primera línea de tratamiento.

RS distintos tipos de estudio (3)

Otra revisión sistemática del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido[140] evalúa la eficacia y seguridad de los HIFU para el tratamiento del cáncer de próstata. Los estudios sobre cáncer de próstata localizado son series de casos con seguimiento corto (siempre inferior a 2 años). También concluye que es un procedimiento experimental, no un tratamiento de primera elección.

RS distintos tipos de estudio (3)

La revisión sistemática de Shelley *et al.*[141] compara la eficacia y los efectos adversos de la crioterapia con los de otros tratamientos primarios (prostatectomía radical, radioterapia y observación) para el manejo de pacientes con cáncer de próstata T1–T3. Sólo encuentra un estudio comparativo. No se dan los resultados de forma separada para el cáncer de próstata localizado. Considera que la crioterapia es un procedimiento experimental, y por lo tanto, no es de primera elección.

RS distintos tipos de estudio (2-)

Es decir, diferentes revisiones sistemáticas bien realizadas[139-141] no han conseguido identificar literatura científica de buena calidad que permita apoyar los HIFU o la crioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localizado, lo que nos lleva a la conclusión de que no existe suficiente evidencia al respecto.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de evidencia

1+	Para el manejo del paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado, la prostatectomía radical (PR) es más eficaz que esperar y ver[121].
1+	Para el manejo del paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado, esperar y ver no mejora la calidad de vida de forma clínicamente significativa con respecto a la PR, salvo en la esfera sexual[122].
3	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que recibieron vigilancia activa, con un seguimiento medio de 5,3 años, el 15% de los pacientes experimentó progresión bioquímica precoz, el 3% progresión clínica, el 4% progresión histológica y el 12% solicitó tratamiento radical. A los 8 años, la supervivencia global fue del 85% y la supervivencia cáncer específica del 99,2% (100% de las muertes por cáncer de próstata tuvieron un tiempo de duplicación del PSA <2 años)[120].
3/2-/2+ [f]	No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar la eficacia de la radioterapia externa (RTE), la PR y la braquiterapia (BQ) para el cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o intermedio[126-128].
2+	La asociación de BQ con RTE puede tener mejores resultados de supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 5 años que la administración de RTE de forma exclusiva en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado[128].
3	La dosis mínima total que se obtiene con la BQ de alta tasa de dosis (HDR) es muy superior a las que se alcanzan con 3D-CRT, con una toxicidad aceptable, induciendo curación local en la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, incluso en los de alto riesgo[126].
2-/2+ /2+	En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, los pacientes tratados con BQ tienen mayor riesgo de obstrucción uretral, mientras que los tratados con PR tienen más probabilidad de incontinencia urinaria. Los tratados con RTE tienen un riesgo intermedio de ambos efectos adversos[127-129].
2-/3 /2+	Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, tratados con BQ ó RTE tienen una toxicidad rectal similar y mayor que los pacientes sometidos a PR. La RTE tiene más riesgo de tenesmo rectal y de hemorroides dolorosas que la PR. La combinación de BQ+RTE puede disminuir la tasa de complicaciones rectales con respecto al tratamiento con BQ[127-129].
2-/2+	En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, la BQ puede tener igual o mejor perfil de toxicidad en el ámbito de la función sexual que la PR y la RTE[127,128].
2+/2-	En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, la probabilidad de mantener la función eréctil al año del tratamiento, es máxima para la BQ (0,80), seguida de BQ+RTE (0,69), RTE (0,68), PR con conservación de haces neurovasculares (0,22) y PR sin conservación de haces (0,16). A los 5 años la probabilidad sigue siendo menor para PR que para RTE[129,130].

[f] Cuando la evidencia presentada corresponda a varias referencia bibliográfica con distintos niveles de evidencia, se presentará el de cada una de ellas en el mismo orden en que se citan.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1+	No se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar la eficacia de la radioterapia conformada y la convencional para dosis similares en el cáncer de próstata clínicamente localizado[131].
1+/ 1+/1+ 1-	En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, la toxicidad rectal con radioterapia (RT) conformada es igual o menor que con la RT convencional[132-135].
2-	Para el manejo del paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado, no existen diferencias en la eficacia de la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) y la RT conformada tridimensional. La IMRT proporciona mejores resultados en la esfera sexual (p = 0,003), y permite dar dosis más altas con menor toxicidad rectal[136].
1+	No existe evidencia que permitan apoyar los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) o la crioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado[139-141].

Recomendaciones

B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida superior a 10 años se recomienda prostatectomía radical o radioterapia externa.
A	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con radioterapia externa, ésta debe ser conformada tridimensional, puesto que permite la administración de mayor dosis de radiación con mayor seguridad.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado en los que se utilice radioterapia externa, puede asociarse a braquiterapia para conseguir escalada de dosis
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml) la braquiterapia de baja o alta tasa de dosis como monoterapia es una alternativa de tratamiento con intención curativa para volúmenes de próstata inferiores a 50 cc.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con expectativa de vida inferior a 10 años esperar y ver puede ser una alternativa.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, Gleason <3 + 3, <50% cilindros afectados en la biopsia y PSA <15 ng/ml se puede ofrecer vigilancia activa como alternativa al tratamiento radical inmediato.
√	El seguimiento de los pacientes con vigilancia activa se hará de la siguiente manera: – Determinaciones de PSA y tacto rectal cada tres meses durante los 2 primeros años; después, semestralmente. – Biopsia prostática al año, a los 4 años y a los 7 años (debe haber al menos 10 cilindros por biopsia).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	En pacientes con vigilancia activa se considerará tratamiento radical cuando aparezca cualquiera de los siguientes datos: velocidad del PSA >1 ng/ml/año, mayor grado o mayor extensión del tumor en biopsias repetidas, o evidencia de enfermedad localmente avanzada en el tacto rectal.
A	La crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínicamente localizado.
A	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.

5.3. Cirugía

Preguntas para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado en el que está indicada la cirugía, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los distintos tipos de cirugía radical laparoscópica (transperitoneal o extraperitoneal, con asistencia robótica o sin ella) en comparación con la prostatectomía radical abierta?
- En un paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado al que indicamos una cirugía radical con intención curativa, ¿la linfadenectomía aumenta las tasas de curación de la enfermedad? En caso de realizarla, ¿qué es mejor, linfadenectomía extendida o limitada?
- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado al que se le indica una prostatectomía radical, ¿qué porcentajes de márgenes quirúrgicos positivos se obtienen cuando se decide conservar o no conservar los haces neurovasculares (uni o bilateralmente)? ¿Y qué resultados obtendremos respecto a la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil?

5.3.1. Prostatectomía radical laparoscópica

La prostatectomía radical se puede realizar con una incisión retropúbica o perineal, utilizando una técnica laparoscópica o no. La realización de prostatectomía radical con un laparoscopio elimina la necesidad de hacer incisiones extensas en el cuerpo. Permite realizar linfadenectomía y conservación de haces neurovasculares, además de la utilización de brazos robóticos que faciliten la operación. Se puede hacer por vía transperitoneal o extraperitoneal[142-146].

Para la incorporación de un método mínimamente invasivo es necesario que los resultados oncológicos y funcionales obtenidos con la nueva técnica sean al menos equivalentes a los de la prueba de referencia[142].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La evaluación de la tasa de márgenes quirúrgicos positivos es fundamental para valorar adecuadamente distintos procedimientos quirúrgicos desde el punto de vista oncológico[147]. El hallazgo de márgenes quirúrgicos positivos en pacientes prostatectomizados se asocia con tasas más altas de progresión bioquímica, local y sistémica[148].

El estudio de Guazzoni *et al.*[147] es un ensayo clínico aleatorizado que analiza 120 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical abierta (PRA) o laparoscópica[g] (PRL) realizadas por un mismo cirujano, con mucha experiencia en ambas técnicas. No se encuentran diferencias en las tasas de márgenes quirúrgicos positivos al comparar ambos grupos (PRA *vs.* PRL), pero hay mejores resultados con la laparoscópica para la pérdida sanguínea (media ± desviación estándar: 853,3 cc ± 485 *vs.* 257,3 cc ± 177; p <0,001); porcentaje de retirada del catéter antes de 5 días (33,4% *vs.* 13,4%); duración de la intervención (media ± desviación estándar: 170 min ± 34,2 *vs.* 235 min ± 49,9; p <0,001), y dolor postoperatorio en el primer día (p = 0,250). No se aportan datos en términos de eficacia y seguridad a largo plazo.

ECA (1+)

Una revisión sistemática del *National Institute for Health and Clinical Excellence* del Reino Unido[143] evalúa la eficacia y seguridad de la PRL, en comparación con la PRA, para el cáncer de próstata localizado. Incluye estudios no randomizados y series de casos. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni para la supervivencia libre de recurrencia bioquímica ni para la continencia urinaria entre PRL (transperitoneal: PLTP, extraperitoneal: PLEP o asistida robóticamente: PLAR) y PRA con un seguimiento inferior a 3 años. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la continencia urinaria. Con respecto a la impotencia sexual, aunque no se encuentran diferencias significativas (tamaño muestral bajo), existe una tendencia a obtener mejores resultados para la PRL en diferentes estudios.

RS distintos tipos de estudio (2-)

Una revisión sistemática de Tooher *et al.*[149] compara PRL (transperitoneal, extraperitoneal o asistida robóticamente) y PRA. Incluye estudios comparativos no aleatorizados. La seguridad y los efectos adversos, incluida continencia urinaria, son muy parecidos entre los distintos tipos de PRL y la PRA: PLTP *vs.* PRA, similar (mediana de complicaciones 2% *vs.* 0%); PLEP *vs.* PRA, similar; PLAR *vs.* PRA, mayor tasa de complicaciones para la PRA.

RS distintos tipos de estudio (2-)

Además de depender de criterios clínicos, la aplicación o no de PRL depende de los medios disponibles en el centro hospitalario. Por ejemplo, la PRL robótica existe en muy pocos centros públicos españoles.

La curva de aprendizaje para la prostatectomía radical laparoscópica es mucho más larga con respecto a la abierta, pero la de la robótica es mucho menor que la laparoscópica convencional[149].

[g] Transperitoneal.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En el estudio de Hu *et al.*[146] se incluyeron 2.702 hombres tratados con PRL *vs.* PRA. Al comparar los pacientes de ambos grupos, se observó que los tratados con prostatectomía laparoscopia eran más jóvenes (p <0,001). En este estudio no se ofreció información sobre otros datos clínicos o anatomopatológicos relevantes (PSA preoperatorio, Gleason, estadio clínico). Se encontró una menor tasa de complicaciones preoperatorias con el tratamiento mínimamente invasivo (29,8% *vs.* 36,4%; p = 0,002), además de estancias hospitalarias más cortas (1,4 *vs.* 4,4 días; p <0,001). Sin embargo, los pacientes en los que se utilizó PRL recibieron un tratamiento de rescate de forma más frecuente que aquellos en los que se aplicó PRA (27,8% *vs.* 9,1%; p <0,001). Al analizar la necesidad de tratamiento de rescate en función del número de prostatectomías laparoscópicas que había realizado el cirujano en el año anterior, se obtuvieron mejores resultados para profesionales más experimentados (OR = 0,92; [IC 95%: 0,88–0,99]), aunque la necesidad de tratamiento posterior de rescate siguió siendo mayor que con la PRA. No se analizaron los resultados de este estudio en función de los datos clínicos o anatomopatológicos de los pacientes.

Estudio de cohortes (2+)

5.3.2. Linfadenectomía

La realización de linfadenectomía pélvica en pacientes que reciben prostatectomía radical se ha justificado con dos posibles objetivos[150-152]:

- La eliminación de metástasis ganglionares microscópicas, lo que en teoría permitiría aumentar la supervivencia de los pacientes y el tiempo libre de enfermedad.
- La identificación más precisa de pacientes con ganglios linfáticos positivos, lo que permitiría una mejor estadificación del cáncer, y con ello la aplicación de un tratamiento más adecuado a la realidad del paciente.

La linfadenectomía pélvica extendida[h] incluye un mayor número de ganglios linfáticos que la limitada o estándar[i].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

[h] Incluye la eliminación de todo el tejido fibroso, adiposo y linfático en un área que se extiende, por arriba, desde 2 cm por encima de la bifurcación de la arteria iliaca común; por abajo, hasta el ganglio de Cloquet, y, lateralmente, desde el nervio génitofemoral hasta la pared vesical[152].

[i] Incluye los ganglios de la superficie de las venas iliacas externas (desde la vena iliaca circunfleja profunda hasta la bifurcación de la arteria iliaca común), además de todo el tejido conectivo que se encuentra entre las arterias iliacas internas y externas, y el que rodea el nervio obturador[153].

El estudio de Bhatta-Dhar *et al.*[153] es un estudio de cohortes, con seguimiento a 6 años, de 336 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, PSA <10 ng/ml y Gleason <7 (riesgo bajo), a los que se realizó prostatectomía. La decisión de realizar o no linfadenectomía (LNF) la tomó el cirujano. A los 6 años no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de fracaso bioquímico al comparar los pacientes con LNF *vs.* no LNF.

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Allaf *et al.* [150] es un estudio de cohortes retrospectivo que incluye 4.000 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, comparando linfadenectomía extendida (n = 2.135) *vs.* limitada (n = 1.865); cada técnica fue aplicada por un cirujano distinto. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años. No se encontraron diferencias al comparar extendida *vs.* limitada para la supervivencia libre de recurrencia bioquímica en los pacientes con ganglios linfáticos positivos, aunque hubo una tendencia a mejores resultados de supervivencia en los pacientes que se sometieron a la disección extendida (p = 0,07). Con la extendida se detectaron más ganglios positivos (media 14,7 *vs.* 12,4; p = 0,15) y más pacientes con afectación ganglionar (p <0,0001).

Estudio de cohortes (2-)

El estudio de Bader *et al.* del año 2003[151] es un estudio de cohortes que incluye 367 hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía, comparando los resultados con LNF y sin LFN. El 25% (92 pacientes) tenía ganglios linfáticos positivos. El 43% de los pacientes tenía un estadio patológico pT3 (infraestadificación); este grupo tenía una mayor probabilidad de tener ganglios linfáticos positivos que los que estaban en estadios pT1–T2 (39% *vs.* 13%). La existencia de ganglios linfáticos positivos se asocia de forma estadísticamente significativa con mayor riesgo de progresión, menor supervivencia cáncer específica (74% a los 5 años) y mayor probabilidad de recaída.

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Clark *et al.*[152] es un ensayo clínico que compara linfadenectomía extendida *vs.* limitada en 123 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. En este estudio, al mismo paciente se le hace una LNF extendida en un lado y LNF limitada en el otro lado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a las complicaciones quirúrgicas unilaterales. Sólo se encontraron ganglios linfáticos positivos en 8 pacientes, lo que impide encontrar diferencias estadísticamente significativas para la posibilidad de detectarlos entre ambos grupos.

ECA (1+)

Si se tiene como objetivo aumentar las tasas de curación, parece que la linfadenectomía extendida no está indicada para los pacientes con cáncer de próstata localizado, excepto en estudios clínicos. En pacientes de riesgo intermedio o alto podría utilizarse sólo para mejorar la estadificación del paciente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.3.3. Conservación de haces neurovasculares

La conservación de los haces neurovasculares que rodean a la próstata al realizar cirugía radical pretende mejorar funcionalmente al paciente, especialmente en la esfera sexual pero también con respecto a la continencia urinaria[148,154,155]. Sin embargo, no hay que olvidar que el objetivo de la prostatectomía radical es eliminar completamente el tumor[4,17,148], y que el hallazgo de márgenes quirúrgicos (microscópicos) positivos en pacientes prostatectomizados se asocia con tasas más altas de progresión bioquímica, local y sistémica[148].

Estudio de cohortes (2-)

El estudio de Sofer *et al.*[148] es un estudio de cohortes retrospectivo que evalúa el efecto de la prostatectomía radical (PR) con conservación de haces neurovasculares (CHN) *vs.* PR sin CHN (el cirujano aplica CHN cuando considera que es técnicamente factible, lo que puede sesgar los resultados, ya que los pacientes con CHN pueden ser de menor riesgo). No se especifica el número de pérdidas. El porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos fue del 24% en los pacientes con CHN y del 31% en aquellos sin CHN (no se encontraron diferencias estadísticamente significativas). El riesgo acumulado de progresión bioquímica (PB) con CHN a los 3 y 5 años de cirugía fue del 9,7% y 14,4% respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la PB de los pacientes con CHN *vs.* pacientes sin CHN (ni siquiera al estratificar según el riesgo previo) a los 3 años de la cirugía, ni al comparar CHN unilateral *vs.* CHN bilateral *vs.* pacientes sin CHN. Ajustando por varias variables confusoras (edad, PSA y Gleason), la probabilidad de tener márgenes quirúrgicos positivos no difirió de forma estadísticamente significativa entre ambos grupos: OR = 0,89 [IC 95%: 0,61–1,31].

RS distintos tipos de estudio (2-)

El estudio de Robinson *et al.*[130] es una revisión sistemática que compara los porcentajes de disfunción eréctil tras PR con CHN *vs.* otros tratamientos. Los resultados se obtienen de estudios no randomizados, con bajo tamaño muestral, y pueden estar sesgados porque se permite neoadyuvancia hormonal (que puede bloquear la testosterona hasta un año después de cesar el tratamiento). Se encuentra que la probabilidad de mantener la función eréctil tras PR + CHN 1 año después del tratamiento es de 0,34 [IC 95%: 0,30–0,38], y a los 2 años es 0,25 [IC 95%: 0,18–0,33]. Al ajustar por edad, la probabilidad 1 año después del tratamiento es 0,22 [IC 95%: 0–0,53]. La probabilidad de disfunción eréctil para PR sin CHN es de 0,16 [IC 95%: 0,0–0,37]. Es decir, para pacientes con cáncer de próstata localizado a los que se les realiza una prostatectomía, hay una tendencia a que la probabilidad de mantener la función eréctil sea mayor cuando se conservan los haces neurovasculares.

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Kundu *et al.*[154] incluye 1.834 pacientes a los que se realiza PR retropúbica con CHN o sin CHN, uni o bilateralmente. Sólo se conservan los haces neurovasculares a un 5% de los pacientes (n = 91/1834). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas (p = 0,3) en la recuperación de continencia urinaria al comparar PR con CHN *vs.* PR sin CHN (seguimiento mínimo de 18 meses).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El estudio de Wille *et al.* [155] es un estudio de cohortes retrospectivo de pequeño tamaño muestral que analiza resultados de continencia urinaria post-PR en función de una serie de variables. Se trata de un cuestionario cumplimentado por el 81% de los encuestados. Concluye que la CHN (tanto uni como bilateralmente) no afecta a los resultados de continencia urinaria (no hay diferencias estadísticamente significativas entre la realización o no de CHN en PR).

Estudio de cohortes (2-)

En resumen, los diferentes estudios apuntan a que no hay diferencias entre conservar los haces o no respecto a márgenes e incontinencia, pero sí respecto a la potencia sexual, en estudios con seguimiento mínimo de 1 año.

Los pacientes prostatectomizados son cada vez más jóvenes, por lo que el mantenimiento de la función eréctil (además de la continencia urinaria) es un importante aspecto a considerar a la hora de decidir el tratamiento.

Resumen de evidencia

1+	No existen diferencias en las tasas de márgenes quirúrgicos positivos entre ambos grupos (prostatectomía laparoscópica *vs.* abierta) en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado[147].
2+	Los pacientes tratados con prostatectomía radical laparoscópica (PRL) necesitaron tratamiento de rescate de forma más frecuente que aquellos en los que se aplicó prostatectomía radical abierta (PRA): 27,8% *vs.* 9,1%; p <0,001. Estas diferencias se redujeron en cirujanos que realizaban un mayor número de PRL. Estos resultados no están ajustados en función de datos clínicos o anatomopatológicos[146].
2+/1+	Hay mejores resultados para la PRL (comparada con la PRA) en la reducción de pérdida sanguínea, retirada precoz del catéter, dolor postoperatorio en el primer día, duración de la estancia hospitalaria y tasa de complicaciones preoperatorias en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado[146,147].
2-	No se encuentran diferencias significativas con respecto a la continencia urinaria al comparar los distintos tipos de PRL y PRA en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado[142,149].
2-	Con respecto a la impotencia, existe una tendencia a obtener mejores resultados con la PRL en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, aunque no se encuentran diferencias significativas entre ambas técnicas (tamaño muestral bajo)[143].
2+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason ≤7 y PSA ≤10 ng/ml) la realización de linfadenectomía pelviana no afectó a la supervivencia libre de fracaso bioquímico a los 6 años después de la cirugía[153].
2-	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, al comparar linfadenectomía extendida *vs.* limitada, no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años [150].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2-	No se encontraron diferencias al comparar extendida *vs.* limitada para la supervivencia libre de recurrencia bioquímica en los pacientes con ganglios linfáticos positivos y cáncer de próstata clínicamente localizado, aunque hubo una tendencia a mejores resultados de supervivencia en los pacientes que se sometieron a la disección extendida (p = 0,07)[150].
2-	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado la linfadenectomía extendida permite detectar más pacientes con afectación ganglionar y más ganglios linfáticos positivos que la limitada[150].
2+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, los pacientes con estadio patológico pT3 tienen mayor probabilidad de tener ganglios linfáticos positivos que los que están en estadios pT1–pT2[151].
2+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, la existencia de ganglios linfáticos positivos se asocia de forma significativa con mayor riesgo de progresión, menor supervivencia cáncer específica y mayor probabilidad de recaída[151].
1+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado no existen diferencias en las complicaciones quirúrgicas unilaterales al comparar linfadenectomía extendida *vs.* limitada[152].
2-	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical la preservación o no de haces neurovasculares no tiene efectos significativos sobre la progresión bioquímica a los 3 años ni sobre el porcentaje de márgenes quirúrgicos microscópicos positivos[148].
2-	Para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado a los que se les realiza una prostatectomía, hay una tendencia a que la probabilidad de mantener la función eréctil sea mayor cuando se conservan los haces neurovasculares[130].
2+/2-	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los resultados de continencia urinaria se conserven o no los haces neurovasculares[154,155].

Recomendaciones

B	En el cáncer de próstata clínicamente localizado con indicación de prostatectomía radical puede utilizarse tanto la cirugía laparoscópica como la abierta.
C	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml), no es necesario realizar linfadenectomía en el momento de la prostatectomía radical.
D	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio o alto tratados mediante prostatectomía radical debe realizarse linfadenectomía.
D	En los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado a los que se indica prostatectomía radical, se recomienda conservar los haces neurovasculares cuando los hallazgos intraoperatorios lo permitan.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.4. Radioterapia

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado o localmente avanzado en el que está indicada la radioterapia (externa y/o braquiterapia), ¿qué volumen, dosis y fraccionamiento tienen una mejor eficacia y seguridad según el riesgo?

Estudios previos sugieren que cambios en la dosis, volumen y fraccionamiento de radioterapia que reciben los hombres con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado pueden tener un impacto en la supervivencia y el control de la enfermedad, diferente según el riesgo previo del paciente, pero también pueden suponer un aumento de la toxicidad del tratamiento[126,156].

Recordar que, en esta GPC, los pacientes con cáncer de próstata, atendiendo al riesgo, se dividen en las siguientes categorías propuestas por D'Amico[31,32]:

- Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml
- Riesgo intermedio: cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)
- Alto riesgo: cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7

5.4.1. Dosis

En un ensayo clínico aleatorizado de Peeters *et al.*[137], en el que se comparan dosis de 68 Gy *vs.* 78 Gy en 664 pacientes con cáncer de próstata T1b–T4, encuentran que para la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a 5 años existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: 54% *vs.* 64% (p = 0,01).

ECA (1-)

Riesgo bajo

El estudio de Khuntia *et al.*[157] es un estudio de cohortes prospectivo de escalada de dosis, que incluye pacientes T1–T3 tratados con radioterapia (RT) externa. Para pacientes con T1–T3 y riesgo bajo, la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años según dosis fue: 52% (≤68 Gy), 82% (68–72 Gy), 93% (≥72 Gy); p <0,001.

Estudio de cohortes (2++)

La publicación de Kupelian *et al.*[158] es un estudio de cohortes prospectivo de escalada de dosis que analiza 292 pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml) tratados con RTE (radioterapia externa). Encuentra diferencias estadísticamente significativas en la SLPB a 96 meses al comparar ≤72 Gy *vs.* > 72 Gy (77% *vs.* 95%; p = 0,01). Al analizar por subgrupos de dosis a 4 años, también encuentra diferencias estadísti-

Estudio de cohortes (2++)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

camente significativas cuando compara <74 Gy (77%) *vs.* >74 Gy (94%), con p = 0,09. No hay diferencias al comparar 74 Gy (94%) *vs.* 78 Gy (96%), con p = 0,90.

ECA (1-)

En un ensayo clínico aleatorio de Peeters *et al.*[137], con pacientes T1b–T4, se encuentra que para la SLPB a 5 años no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar 68 Gy *vs.* 78 Gy en el grupo de bajo riesgo. No se puede descartar que existan diferencias porque el estudio tenía insuficiente potencia estadística para hacer el análisis de subgrupos y porque algunos pacientes recibieron menor dosis de la que se planeó inicialmente.

ECA (1++)

En otro ensayo clínico de Pollack *et al.*[159], se comparan 70 Gy *vs.* 78 Gy en pacientes con cáncer de próstata T1–T3 en los que se irradia minipelvis y próstata con vesículas. Los resultados se muestran según diferentes grupos de riesgo. En pacientes con PSA <10 ng/ml, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la SLPB.

Riesgo intermedio

Estudio de cohortes (2++)

El artículo de Hanks *et al.*[160] es un estudio de cohortes prospectivo de escalada de dosis, que analiza pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con RT externa (mediana 9 años de seguimiento). Para PSA entre 10–20 ng/ml, encuentran diferencias estadísticamente significativas en la SLPB al comparar 71,5 Gy *vs.* 75,6 Gy *vs.* >75,6 Gy (19% *vs.* 31% *vs.* 84%), p = 0,0003.

ECA (1-)

En el ensayo de Peeters *et al.*[137], que analizaba pacientes T1b–T4 y en el grupo de riesgo intermedio, encuentran que para la SLPB a 5 años existen mejores resultados para mayor dosis, de forma estadísticamente significativa, al comparar 68 Gy *vs.* 78 Gy.

Riesgo intermedio y alto

Estudio de cohortes (2++)

En el estudio de Khuntia[157] *et al.*, para pacientes T1–T3 de riesgo intermedio, la SLPB a 5 años según dosis fue: 27% (≤68 Gy), 51% (68–72 Gy), 83% (≥72 Gy; mediana de dosis 78 Gy); p <0,001. También encuentran que para pacientes T1–T3 de alto riesgo la SLPB a 5 años según dosis fue: 21% (≤68 Gy), 29% (68–72 Gy), 71% (≥72 Gy; mediana de dosis 78 Gy); p <0,001. Además, al incrementar la mediana de dosis de 70 Gy a 78 Gy, la máxima mejoría fue para el grupo de riesgo intermedio y alto. Es decir, en pacientes con cáncer de próstata T1–T3 y riesgo intermedio y alto, los mejores resultados de SLPB a los 5 años fueron en el grupo ≥72 Gy (mediana 78 Gy).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En el estudio de Pollack *et al.*[159], en pacientes T1–T3 y PSA >10 ng/ml, al comparar 70 Gy *vs.* 78 Gy se describen mejores resultados en la SLPB, con diferencias estadísticamente significativas a los 5 años: 48% *vs.* 75% (p = 0,011). ECA (1++)

Riesgo alto

En el ensayo de Peeters *et al.*[137], en el grupo de alto riesgo, para la SLPB a 5 años existe tendencia a encontrar mejores resultados para mayor dosis al comparar 68 Gy *vs.* 78 Gy. ECA (1-)

Toxicidad

En otro artículo de Peeters[138] se incluyen los mismos pacientes que en el anterior estudio del mismo autor[137], pero se ofrecen resultados de toxicidad en lugar de resultados de eficacia. Incluye pacientes con cáncer de próstata T1–T4. En este estudio se comparan diferentes volúmenes, límites de dosis diversos (VD) y se involucran diferentes instituciones. Al comparar 68 Gy *vs.* 78 Gy (con un volumen que incluye el ano), para la toxicidad gastrointestinal grados 2 y 3, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (p = 0,2; p = 0,4). Sí encuentran diferencias estadísticamente significativas para el sangrado rectal (3% *vs.* 7%; p = 0,02) y la incontinencia anal (para heces, moco o sangre, que requiere pañales más de dos veces por semana; 6% *vs.* 10%; p = 0,03). Es decir, dosis de 78 Gy mantienen la rectorragia y las pérdidas anales por debajo del 10% en pacientes con cáncer de próstata T1–T4. ECA (1-)

5.4.2. Volumen

Los estudios que analizan diferencias en el volumen a irradiar se refieren al "volumen de planificación", que es aquel que se desea que reciba la dosis que se prescribe.

Los campos que se utilizan varían según los distintos estudios. Algunos autores[161,162] hablan de sólo próstata (VSP, con un volumen máximo de 10 x 10 cm), pelvis parcial o minipelvis (VMP, que incluye próstata, vesículas seminales y ganglios linfáticos periprostáticos y obturadores, con un tamaño típico de 10 x 14 cm), y pelvis total (VPT, que incluye próstata, vesículas seminales y ganglios linfáticos de la iliaca externa). En otros estudios[163] se define el campo pelvis (VP), que incluiría tanto los VMP como los VPT. Otros autores[164] irradian un volumen que incluye próstata y vesículas seminales (campo VPVS).

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Riesgo bajo

En pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado de bajo riesgo, no se ha localizado evidencia de que la irradiación de pelvis mejore los resultados.

Riesgo intermedio y alto

Estudio de cohortes (2+)

La publicación de Vargas *et al.*[164] es un estudio multicéntrico en el se incluyen pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (86,5%) y localmente avanzado (13,5%) y alto riesgo de invasión ganglionar; es decir, superior al 15% (cálculo según la fórmula[j] propuesta por Roach *et al.*[163]). Se compara RTE con VPT (n = 312) *vs.* RTE con VPVS (n = 284). La elección del volumen a aplicar en este estudio depende del centro en el que se trate el paciente: VPT en dos centros, VPVS en otro centro. Al comparar ambos grupos con un seguimiento de hasta 15 años, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el fallo clínico (análisis univariante p = 0,04; multivariante p = 0,9), pero no para el fallo bioquímico (análisis univariante p = 0,8), la supervivencia libre de enfermedad clínica (p = 0,06), la supervivencia cáncer específica (p = 0,8) ni la supervivencia global (p = 0,6). Es decir, para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y riesgo de metástasis superior al 15% (alto riesgo), al comparar irradiación pélvica con próstata y vesículas seminales no se aprecian diferencias estadísticamente significativas para el control clínico y para la supervivencia cáncer específica con un seguimiento de hasta 15 años.

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Jacob *et al.*[161] incluye 420 varones con cáncer de próstata y PSA pre-tratamiento <100 ng/ml, tratados con RTE conformada tridimensional con o sin deprivación androgénica de corta duración. Los pacientes tenían un riesgo de invasión ganglionar ≥15% o un estadio cT2 con Gleason 6–10. Los campos aplicados fueron VSP en 48 casos, VMP en 74, y VPT en 298. En este estudio, el volumen irradiado no fue un predictor significativo de resultados.

ECA (1-)

El estudio de Roach *et al.* del año 2003[163] es un ensayo clínico aleatorio que compara RT con VP + hormonoterapia (HT) neoadyuvante *vs.* RT con VP + HT adyuvante *vs.* RT con VSP + HT neoadyuvante *vs.* RT con VSP + HT adyuvante en pacientes con cáncer de próstata (67% son pT2c–pT4). Al comparar VP *vs.* VSP a 4 años, llama la atención la existencia de diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de progresión (54,2% *vs.* 47,0%; p = 0,02) y la supervivencia libre de progresión bioquímica (40,7% *vs.* 33,5%; p = 0,007), pero no para la supervivencia global (84,7 *vs.* 84,3%; p = 0,94), la tasa de fallo bioquímico (34% *vs.* 40%; p = 0,089), el fallo ganglionar ni las metástasis a distancia.

[j] Fórmula de Roach para calcular el riesgo de invasión ganglionar: (2/3) PSA + [(Gleason-6) x 10]. Existen otras formas de calcular esta probabilidad, como el nomograma de Borque *et al*[165], validado para la población española.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En el artículo de Lawton *et al.*[166] se actualizan los resultados del estudio de Roach de 2003[163], con 1.292 pacientes y un periodo de seguimiento más largo, de hasta 10 años (mediana de seguimiento 7 años). Al comparar VP *vs.* VSP no encuentran diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de progresión (p = 0,99) ni para la supervivencia libre de progresión bioquímica (p = 0,93). ECA (1-)

En otro artículo de Roach *et al.*[162] publicado en 2006, se hace un análisis de subgrupos de los pacientes que recibieron HT neoadyuvante del estudio de Roach de 2003[163] (los que habían obtenido mejores resultados para volúmenes mayores), con un seguimiento mayor (hasta 9 años, mediana de 7 años). ECA (1-)

En este artículo del 2006, dividieron los pacientes en 3 grupos de comparación diferentes según el volumen recibido: VPT (n = 309) *vs.* VMP (n = 170) *vs.* VPS (n = 131). De los pacientes analizados, el 67% eran pT2c–pT4, y todos ellos recibieron HT neoadyuvante.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,024) para la supervivencia libre de progresión a 9 años al comparar los 3 grupos: 40% (VPT), 35% (VMP) y 27% (VSP), y también al comparar VPT *vs.* VSP (p = 0,010; diferencias estadísticamente significativas a favor de VPT), pero no para VPT *vs.* VMP (p = 0,06).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,06) para la supervivencia libre de progresión bioquímica a 9 años al comparar los 3 grupos, ni tampoco al comparar VPT *vs.* VMP (p = 0,12), pero sí para VPT *vs.* VSP (p = 0,025; diferencias estadísticamente significativas a favor de VPT).

También encontraron diferencias en el porcentaje de fallo bioquímico a 9 años al comparar los 3 grupos entre sí (p = 0,025), en la comparación VPT *vs.* VSP (p = 0,029), y al comparar VPT *vs.* VMP (p = 0,022); diferencias estadísticamente significativas a favor de VPT.

Al analizar los resultados a 4 años según el tipo de hormonoterapia recibida, en el artículo de Roach 2003[163], cuando se compara VP + HT neoadyuvante *vs.* VSP + HT neoadyuvante se encuentran diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia libre de progresión (54,2% *vs.* 47,0%; p = 0,022), pero no para la supervivencia global (84,7% *vs.* 84,3%; p = 0,94), la progresión local (9,1% *vs.* 8,0%; p = 0,78), el fallo ganglionar (1,3% *vs.* 2,5%; p = 0,12) ni las metástasis a distancia (8,2% *vs.* 6,6%; p = 0,54). ECA (1-)

Lawton[166] no encuentra resultados estadísticamente significativos para la supervivencia libre de progresión bioquímica a 10 años según el tipo de HT recibida: ni para la comparación de VP + HT neoadyuvante *vs.* VSP + HT neoadyuvante (p = 0,066), ni al comparar VP + HT adyuvante *vs.* VSP + HT adyuvante (p = 0,057). Estos resultados sólo se ofrecen con una definición de progresión bioquímica diferente a la del análisis global[k]. En cuan- ECA (1-)

[k] Aquí se considera progresión bioquímica cuando se obtienen 2 elevaciones consecutivas de PSA, separadas por 1 mes (la elevación debe ser del 20% del valor anterior del PSA, con un mínimo de 0'3 ng/ml). En el resto de resultados de este apartado, se ha considerado progresión bioquímica cuando los niveles séricos de PSA se incrementen en 2 ng/ml sobre el PSA nadir, que es la definición que se utiliza en esta guía (ver apartado 7.1).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

to a la supervivencia global, tampoco existe significación estadística al comparar VP + HT neoadyuvante *vs.* VSP + HT neoadyuvante (p = 0,9629), pero sí para la comparación VP + HT adyuvante *vs.* VSP + HT adyuvante (p = 0,01), a favor de VSP + HT adyuvante.

En resumen, en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado, no hay evidencia de que la irradiación de pelvis (VPT) frente a la irradiación de un campo que incluya vesículas seminales (VMP o VPVS) mejore los resultados de forma clínicamente significativa.

Toxicidad

En el artículo de Roach *et al.* 2003[163], al comparar los diferentes grupos (RT con VP + HT neoadyuvante *vs.* RT con VP + HT adyuvante *vs.* RT con VSP + HT neoadyuvante *vs.* RT con VSP + HT adyuvante) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad grado ≥3, ni gastrointestinal aguda (p = 0,06) o tardía (p = 0,09) ni genitourinaria aguda (p = 0,39) o tardía (p = 0,85). ECA (1-)

En el artículo de Roach *et al.* 2006[162], encontraron los siguientes resultados de toxicidad al comparar VPT *vs.* VMP *vs.* VSP: La toxicidad gastrointestinal aguda ≥ grado 2 fue de 46,5% *vs.* 36,7% *vs.* 20,2%; p <0,001. La tardía fue de 15,2% *vs.* 8,5% *vs.* 7%; p = 0,002. La toxicidad genitourinaria aguda grado ≥2 fue de 31,4% *vs.* 37,7% *vs.* 22,1%; p = 0,016. La tardía fue de 14,9% *vs.* 14,7% *vs.* 5,6%; p = 0,03. ECA (1-)

En pacientes con cáncer de próstata (con más del 67% T2c–T4) y hormonoterapia neoadyuvante, la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal (aguda y tardía) ≥ grado 2 es mayor en los pacientes a los que se irradia el volumen VPT.

5.4.3. Fraccionamiento

Hay algunos estudios randomizados[167,168] que comparan hipofraccionamiento con fraccionamiento estándar, pero en ellos la dosis era demasiado baja (máximo 66 Gy) como para que la comparación fuera válida.

El estudio de Kupelian *et al.*[169] es una serie de casos de 770 pacientes tratados con hipofraccionamiento a 5 años, con una supervivencia libre de progresión bioquímica del 82% [IC 95%: 79–85]. También hay otra serie de 300 casos tratados con hipofraccionamiento, de Higgins *et al.*[170], que también recibieron hormonoterapia neoadyuvante, en la que a 5 años encontró una supervivencia libre de progresión bioquímica del 57,3%, y supervivencia cáncer-específica del 83,2%. Serie de casos (3) Serie de casos (3)

Se considera que en la actualidad no existe suficiente evidencia como para llegar a ninguna conclusión sobre la eficacia y seguridad del hipofraccionamiento, comparado con el fraccionamiento estándar.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de evidencia

1-	En pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia, para la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a 5 años existen mejores resultados para 78 Gy que para 68 Gy[137].
2++	En pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason ≤7 y PSA ≤10 ng/ml), dosis ≥72 Gy mejoran la SLPB a los 5 y 8 años al compararlo con dosis menores[157,158].
1-/2++ /1++	En pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo, dosis >74 Gy no mejoran la SLPB al compararlo con dosis menores[137,158,159].
2++	En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)], dosis >75,6 Gy mejoran la SLPB a los 9 años al compararlo con dosis menores[160].
1-	En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, dosis ≥78 Gy mejoran la SLPB a los 5 años al compararlo con dosis 68 Gy[137] .
2++ /1++	En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto (cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7), dosis ≥78 Gy mejoran la SLPB a los 5 años al compararlo con dosis menores[157,159].
1-	En pacientes con cáncer de próstata de riesgo alto, dosis ≥78 Gy mejoran la SLPB a los 5 años al compararlo con 68 Gy[137].
1-	Dosis de 78 Gy mantienen la rectorragia y las pérdidas anales por debajo del 10% en pacientes con cáncer de próstata T1–T4, sin aumentar la toxicidad gastrointestinal grados 2 y 3[138].
2+	Para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado y alto riesgo (>15%) de invasión ganglionar, no existen diferencias para el control clínico ni para la supervivencia cáncer específica (seguimiento de hasta 15 años) al comparar volúmenes de RT en pelvis total (VPT) *vs.* RT en próstata + vesículas seminales (VPVS)[164].
2+	Para pacientes con cáncer de próstata y alto riesgo (>15%) de invasión ganglionar o un un estadio cT2 con Gleason 6–10, el volumen irradiado no es un predictor significativo de resultados[161].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, al comparar la RT en pelvis (VP) *vs.* RT sólo en próstata (VSP), se encuentran diferencias para la supervivencia libre de progresión a 4 años (p = 0,02) y la supervivencia libre de progresión bioquímica (p = 0,007), pero no para la supervivencia global (p = 0,94), la progresión local (p = 0,78), la tasa de fallo bioquímico (p = 0,089), el fallo ganglionar ni las metástasis a distancia[163].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, al comparar VP *vs.* VSP, no se encuentran diferencias a 10 años para la supervivencia libre de progresión (p = 0,99) ni para la supervivencia libre de progresión bioquímica (p = 0,93)[166].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y hormonoterapia (HT) neoadyuvante, no hay diferencias significativas entre VPT *vs.* VSP con respecto a la supervivencia libre de progresión a 9 años (p = 0,010)[162].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y HT neoadyuvante, hay mejores resultados para los tratados con VPT con respecto a los que recibieron VSP para la supervivencia libre de progresión bioquímica a 9 años (p = 0,025) y el porcentaje de fallo bioquímico (p = 0,029)[162].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y HT neoadyuvante, no hay diferencias significativas entre VPT *vs.* VMP con respecto a la supervivencia libre de progresión (p = 0,06) y la supervivencia libre de progresión bioquímica a 9 años (p = 0,12)[162].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y HT neoadyuvante, se encuentran diferencias significativas entre VPT *vs.* VMP con respecto al porcentaje de fallo bioquímico a 9 años (p = 0,022), con mejores resultados para VPT[162].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y HT neoadyuvante, hay diferencias significativas a 4 años entre VP *vs.* VSP con respecto a la supervivencia libre de progresión (p = 0,022), pero no para la supervivencia global (p = 0,94), la progresión local (p = 0,78), el fallo ganglionar (p = 0,12) ni las metástasis a distancia (p = 0,54) a 9 años[163].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y HT neoadyuvante, no se encuentran diferencias significativas a 10 años entre VP *vs.* VSP con respecto a la supervivencia libre de progresión (p = 0,066) ni para la supervivencia global (p = 0,9629)[166].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y HT adyuvante, no se encuentran diferencias significativas a 10 años entre VP *vs.* VSP con respecto a la supervivencia libre de progresión (p = 0,057), pero sí para la supervivencia global (p = 0,01), con mejores resultados para el VSP[166].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y hormonoterapia neoadyuvante, no se encontraron diferencias en la toxicidad gastrointestinal o genitourinaria ≥ grado 3 al comparar RT con VP *vs.* RT con VSP[163].
1-	Para pacientes con cáncer de próstata pT2c–pT4, y hormonoterapia neoadyuvante, la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal grado ≥2 es mayor en los pacientes que recibieron RT con VPT que en los que recibieron. RT con VMP, excepto para la toxicidad genitourinaria aguda[162].
3	Se considera que en la actualidad no existe suficiente evidencia como para llegar a ninguna conclusión sobre la eficacia y seguridad del hipofraccionamiento comparado con el fraccionamiento estándar[169, 170].

Recomendaciones

B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml), la dosis de radioterapia externa debe ser 72–74 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio [(cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)], la dosis de radioterapia externa debe ser 76–78 Gy.

Han pasado más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

B	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo (T2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7) o con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado (cT3), la dosis de radioterapia externa debe ser al menos de 78 Gy.
B	En pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, se debe irradiar exclusivamente la próstata.
C	En pacientes con cáncer de próstata y riesgo de invasión ganglionar ≥15% se recomienda irradiación de próstata y vesículas seminales.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados para valorar la utilidad de los fraccionamientos alterados (hipofraccionamiento, etc.) de la radioterapia en el cáncer de próstata.

5.5. Hormonoterapia

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado sometido a tratamiento con intención curativa, ¿mejora las tasas de curación de la enfermedad la implementación de un tratamiento hormonal neoadyuvante o adyuvante?

Debido a que la hormonoterapia induce la apoptosis de las células prostáticas[4,171], en los pacientes con cáncer de próstata a veces se decide combinar un tratamiento local (normalmente prostatectomía o radioterapia) con un tratamiento general con hormonoterapia. En esos casos, la HT se puede aplicar[17,171] antes que el tratamiento principal (HT neoadyuvante), al mismo tiempo (HT concomitante) o después (HT adyuvante).

El estudio de Kumar *et al.*[171] compara la efectividad y los efectos adversos de la terapia hormonal añadida al tratamiento local (prostatectomía radical o radioterapia) *vs.* el tratamiento local en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (en ocasiones sin separar ambos grupos).

RS de ECA (1+)

5.5.1. HT + PR *vs.* PR

HT neoadyuvante + PR *vs.* PR

En la revisión de Kumar[171] *et al.*, para pacientes con enfermedad T1 y T2, en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo e intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)] que recibieron prostatectomía radical, la adición de HT neoadyuvante no mejoró la super-

RS de ECA (1+)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

vivencia global (OR = 1,11; [IC 95%: 0,67–1,85]; p = 0,69). No había datos disponibles sobre supervivencia asociada a la enfermedad (SAE). Encontraron una reducción límite significativa de las tasas de recidiva (OR = 0,74; [IC 95%: 0,55–1,0]; p = 0,05).

HT adyuvante + PR *vs.* PR

ECA (1+)

En el único artículo de la revisión de Kumar[171] que analizaba pacientes con cáncer de próstata localizado T1–T2 Nx que recibieron prostatectomía radical, McLeod *et al.*[172], encuentran que la adición de HT adyuvante (bicalutamida 150 mg/día) no mejoraba la supervivencia.

5.5.2. HT + RT *vs.* RT

HT neoadyuvante + RT *vs.* RT

ECA (1++)

El estudio de D'Amico *et al.*[173] es un ensayo clínico aleatorio de alta calidad que incluye pacientes de cáncer de próstata localizado (la mayoría de ellos de bajo riesgo, cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml), y en el que se compara el tratamiento con radioterapia (conformada tridimensional) + HT de supresión androgénica neoadyuvante *vs.* 3D-CRT, en ambos casos a dosis de 30 Gy. La supervivencia global a los 5 años en el grupo tratado con RT + HT fue del 88% [IC 95%: 80–95%] y en los tratados con RT, del 78% [IC 95%: 68–88%]. Es decir, a los 5 años de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia global entre ambos grupos.

HT adyuvante+RT *vs.* RT

ECA (1+)

En el estudio de McLeod *et al.*[172], para pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron radioterapia radical, la adición de HT adyuvante (con bicalutamida 150 mg/día) no mejoró la supervivencia.

5.5.3. Tratamiento hormonal neoadyuvante/adyuvante

RS distintos tipos de estudio (3)

El estudio de Hummel *et al.*[139] es una revisión sistemática que compara diversos tratamientos para cáncer de próstata localizado. En la comparación de tratamiento local + HT neoadyuvante *vs.* tratamiento local no se identifican diferencias en términos de supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB), y en la comparación de tratamiento local + HT adyuvante *vs.* tratamiento local no se identifican diferencias en términos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

de supervivencia, aunque se apunta que pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse de la HT añadida al tratamiento local.

5.5.4. Toxicidad de la HT

En la revisión de Kumar[171] y en el estudio de D'Amico[173], en pacientes con cáncer de próstata localizado que recibieron tratamiento radical, la adición de HT (neoadyuvante o adyuvante) aumenta los eventos adversos (sofocos, diarrea, astenias, ginecomastia).

RS de ECA y ECA (1+/1++)

Específicamente, la bicalutamida parece provocar elevadas cifras de ginecomastia (en ocasiones dolorosa) en la población de nuestro medio.

Resumen de evidencia

1+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo e intermedio [cT2b o Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)] que recibieron prostatectomía radical, la adición de hormonoterapia neoadyuvante no mejoró la supervivencia global[171].
1+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que recibieron prostatectomía radical, la adición de HT adyuvante (con bicalutamida 150 mg/día) no mejoró la supervivencia[172].
1++	En pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml) que recibieron radioterapia radical, la adición de HT neoadyuvante no mejoró la supervivencia global a los 5 años[173].
1-	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio [cT2b o Gleason = 7 o (PSA >10 y ≤20 ng/ml)] que recibieron radioterapia radical, la adición de HT neoadyuvante no mejoró la supervivencia global a los 5 y 8 años[173].
1+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que recibieron radioterapia radical, la adición de HT adyuvante (con bicalutamida 150 mg/día) no mejoró la supervivencia[172].
3	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado con tratamiento con intención curativa, pacientes de alto riesgo (cT2c ó PSA >20 ng/ml o Gleason >7) podrían beneficiarse de la adición de HT neoadyuvante y/o adyuvante[139].
1+ /1++	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que recibieron tratamiento radical, la adición de HT (neoadyuvante o adyuvante) aumenta los eventos adversos[171,173].
1+	En pacientes con cáncer de próstata, la adición de bicalutamida parece provocar elevadas cifras de ginecomastia[172].

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo (cT1–cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml) ó intermedio [cT2b ó Gleason = 7 ó (PSA >10 y ≤20 ng/ml)], la hormonoterapia neoadyuvante a la prostatectomía radical debería evitarse.
B	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o intermedio, la hormonoterapia adyuvante a la prostatectomía radical debería evitarse.
A	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la hormonoterapia neoadyuvante a la radioterapia debería evitarse.
B	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo, la hormonoterapia adyuvante a la radioterapia debería evitarse.
√	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio, se recomienda utilizar hormonoterapia neoadyuvante y concomitante a la radioterapia.
√	En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de alto riesgo (cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7) se seguirán los criterios utilizados en el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado para la utilización de hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.6. Seguimiento

Pregunta para responder:

- ¿Cuándo puede finalizarse el seguimiento de un paciente con cáncer de próstata localizado tras tratamiento con intención curativa (prostatectomía radical y radioterapia radical)? ¿Con qué pruebas y con qué frecuencia debe realizarse?

Algunos pacientes con cáncer de próstata localizado reciben un tratamiento radical o con intención curativa[4,17], que es el que tiene el objetivo de eliminar completamente el tumor. Normalmente se realiza con prostatectomía radical o radioterapia radical (radioterapia externa y/o braquiterapia).

La progresión bioquímica es la situación en la que el paciente que había recibido un tratamiento con intención curativa para el cáncer de próstata supera determinado nivel de PSA total, marcando un riesgo significativamente mayor de morbilidad y mortalidad[4]. La progresión bioquímica precede en unos años a la recidiva clínica[174].

Para valorar la manera de hacer el seguimiento de hombres con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical, se ha examinado, en primer lugar, la serie de casos de Han *et al.*[174], que siguió 2.404 pacientes de esas características durante 15 años. En este estudio se encontró que ningún paciente experimentó recurrencia local o a distancia sin elevación de PSA. Además, los pacientes con estadio clínico T1a o Gleason 2–4 (subgrupo de 50 casos) no experimentaron progresión bioquímica[l]. Los pacientes con estadio clínico T1b–T1c no experimentaron progresión bioquímica a partir de los 10 años de seguimiento. En el resto de estadios clínicos, ningún paciente presentó progresión bioquímica después de 15 años.

Serie de casos (3)

En otra publicación de Kupelian *et al.*[175] se comparan pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con prostatectomía *vs.* radioterapia[m]. La proporción de pacientes con supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB)[n] fue, para los 1.467 prostatectomizados del 79% [IC 95%: 77–81%] a los 5 años, y del 67% [IC 95%: 64–71%] a los 10 años, mientras que para los 1.049 pacientes irradiados fue 66% [IC 95%: 63–69%] a los 5 años, y 62% [IC 95%: 58–65%] a los 10 años. La curva de supervivencia se estabilizaba alrededor de 6,5 años después del tratamiento con radioterapia y unos 13 años después de la operación.

Estudio de cohortes (2+)

El estudio de Hanks *et al.*[160] es una serie de 229 casos de cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa conformada tridimensional (3D-CRT), que es el tratamiento radioterápico estándar en estos pacientes. La supervivencia libre de progresión bioquímica[o] fue 55% a los 5 años; 48% a los 10 años, y 48% a los 12 años, sin diferencias estadísticamente significativas al compararlas entre sí. La curva de SLPB se estabilizaba alrededor de los 7,2 años. Al estratificar en diferentes grupos pronósticos según el nivel de PSA pretratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la SLPB. En los pacientes que tenían PSA pretratamiento <10 ng/ml, la supervivencia libre de progresión bioquímica a los 8 años estaba entre 68% y 74%.

Estudio de cohortes (2++)

En la serie de casos de Albertsen *et al.*[47] se siguieron 767 pacientes con cáncer de próstata localizado que no recibieron tratamiento con intención curativa, y se encontró que estos pacientes estabilizaron su curva de supervivencia cáncer-específica a los 15 años, lo que se considera un resultado extrapolable al resto de pacientes que sí reciben algún tratamiento.

Serie de casos (3)

Además de los datos de supervivencia, otro factor a tener en cuenta a la hora de decidir el tiempo máximo de seguimiento es que normalmente los pacientes con cáncer de próstata localizado en los que se opta por radioterapia tienen una edad más avanzada que aquellos

[l] Definición de progresión bioquímica con un nivel de corte 0,2 ng/ml.

[m] RT: 57% conformada, 43% convencional; RT: 54% >72 Gy, 46% ≤72 Gy.

[n] Definición de progresión bioquímica: en los pacientes irradiados se utiliza la definición de la ASTRO[176]; en los que recibieron cirugía, un punto de corte 2 ng/ml.

[o] Definición de progresión bioquímica de la ASTRO.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

en los que se opta por cirugía en el momento del diagnóstico, lo que también se comprueba en estos estudios[160,174]: media de 70 años en los tratados con radioterapia; media de 58,2 años en los que se sometieron a prostatectomía.

Opinión de expertos (4)

Como no se han localizado estudios que realicen comparaciones sobre la periodicidad de la pauta de seguimiento con PSA, se propone seguir las recomendaciones de la guía de práctica clínica sobre cáncer de próstata de 2007 de la *European Association of Urology*[4], donde se propone hacer revisiones a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con intención curativa; a partir del año cada 6 meses, y después del tercer año, anualmente.

Opinión de expertos (4)

Para poder establecer las recomendaciones también se ha tenido en cuenta que en el consenso internacional de 2005 de la ISUP, *International Society of Urological Pathology*[24], se acordó que el diagnóstico de un grado sumatorio de Gleason 2–4 en la pieza de prostatectomía debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional) y que debería contrastarse siempre.

Resumen de evidencia

4	El diagnóstico de un grado sumatorio de Gleason 2–4 en la pieza de prostatectomía es algo tan excepcional que debe contrastarse siempre[24].
3	Los pacientes con estadio clínico T1a ó Gleason 2–4 tratados con cirugía no experimentaron progresión bioquímica[174].
3	Los pacientes con estadio clínico T1b–T1c tratados con cirugía no experimentaron progresión bioquímica a partir de los 10 años de seguimiento[174].
2+	Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía radical estabilizaron su curva de supervivencia unos 13 años después del tratamiento[175].
3	En el resto de estadios clínicos del cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con cirugía ningún paciente presentó progresión bioquímica después de 15 años[174].
3	Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que no recibieron tratamiento con intención curativa estabilizaron su curva de supervivencia cáncer específica a los 15 años[47].
3	Ningún paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado tratado con cirugía experimentó recurrencia local o a distancia sin elevación de PSA[174].
2++ /2+	Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que recibieron radioterapia estabilizaron su curva de supervivencia unos 7 años después del tratamiento[160,175].
2++ /3	Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado en los que se decide tratamiento con radioterapia son de mayor edad en el momento del diagnóstico que aquellos en los que se opta por cirugía[160,174].

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

Recomendaciones

D	En el caso singular en el que se informe de un grado sumatorio de Gleason 2–4 en la pieza de prostatectomía, este dato debe considerarse con cautela hasta que sea revisado por otro experto.
D	Los pacientes con un grado sumatorio de Gleason 2–4 confirmado en la pieza de prostatectomía, no requieren seguimiento oncológico.
D	Los pacientes con cáncer de próstata en estadios clínicos T1a sometidos a prostatectomía radical no requieren seguimiento oncológico.
D	Los pacientes con cáncer de próstata en estadios clínicos T1b–T1c sometidos a prostatectomía radical requieren seguimiento durante 10 años.
D	Para el resto de pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (T2), tras tratamiento con prostatectomía radical, el período de seguimiento debería ser 15 años.
D	El periodo mínimo de seguimiento para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tras radioterapia con intención curativa debería ser 8 años.
D	En el seguimiento del paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado tratado con prostatectomía radical o radioterapia requieren únicamente controles con PSA mientras no se detecte progresión bioquímica.
D	La periodicidad recomendada en el seguimiento con PSA para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado es la siguiente: a los 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento con intención curativa; a partir del año, cada 6 meses, y después del tercer año, anualmente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6. Cáncer de próstata localmente avanzado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

El paciente con cáncer de próstata *en estadio clínico* localmente avanzado se corresponde con un estadio cT3, N0–Nx, M0–Mx.

6.1. Elección del tratamiento inicial

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la opción más eficaz y segura de tratamiento para un paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado?

Cuando se plantea el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado se pueden plantear las siguientes opciones[4]:

- Tratamiento local: radioterapia o prostatectomía
- Observación del paciente (esperar y ver)
- Combinación de tratamiento local (radioterapia o prostatectomía) y hormonoterapia
- Hormonoterapia de forma exclusiva
- Otros tratamientos experimentales: crioterapia o HIFU

6.1.1. Prostatectomía *vs.* otros tratamientos

Prostatectomía *vs.* esperar y ver

No se han localizado estudios que comparen la prostatectomía con esperar y ver (*watchful waiting*) en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

Prostatectomía *vs.* radioterapia

No se han localizado estudios que comparen prostatectomía con radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado; pero, con relación a estos pacientes, se sabe lo siguiente:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Estudio de cohortes (2+)

- Con la prostatectomía, por la propia definición de lo que es un cáncer localmente avanzado, existe la probabilidad de que no se elimine completamente el tumor. El efecto adverso más importante de este tratamiento es la incontinencia urinaria, que altera mucho la calidad de vida de los operados (en pacientes con cáncer de próstata localizado[129], el riesgo de incontinencia es 14–16%).
- La radioterapia tiene resultados similares de eficacia a los de la prostatectomía, pero mayor seguridad. Los efectos secundarios más importantes con este tratamiento son rectales (en cáncer de próstata localizado[129], en el que se utilizan dosis menores, el riesgo de tenesmo es un 35% y de hemorroides dolorosas, 16%).

6.1.2. IMRT *vs.* RT conformada tridimensional

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión sistemática de la *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias* de Galicia, avalia-t[136], pretende analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), que es una variante técnica (más avanzada) de la radioterapia conformada tridimensional, en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (T1–T3). Concluye que la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de la IMRT frente a la radioterapia conformada es escasa y de baja calidad, y que los estudios que han trabajado con la IMRT no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el control de la enfermedad o la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado al compararla con la 3D-CRT a dosis equivalentes. En cuanto a la seguridad, la revisión concluye que la IMRT presenta menor toxicidad rectal tardía y sexual al compararla con la 3D-CRT en los pacientes con cáncer de próstata localizado.

6.1.3. Tratamiento hormonal neoadyuvante/adyuvante

Kumar *et al.*[171] comparan la efectividad y los efectos adversos de la terapia hormonal añadida al tratamiento local (prostatectomía radical o radioterapia) *vs.* tratamiento local en pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (en ocasiones sin separar ambos grupos).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

HT + WW *vs.* WW

En el estudio de McLeod *et al.*[172], al comparar HT (con bicalutamida 150 mg/día) añadida al WW *vs.* WW en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, la bicalutamida obtuvo mejores resultados en la supervivencia libre de progresión bioquímica (HR = 0,60; [IC 95%: 0,49–0,73]; p <0,001), además de presentar una tendencia a mejorar la supervivencia global (HR = 0,81; [IC 95%: 0,66–1,01]; p = 0,06).

ECA (1+)

HT + RT *vs.* RT

HT neoadyuvante + RT *vs.* RT

Los estudios analizados por Kumar *et al.*[171] que comparan RT + HT neoadyuvante *vs.* RT en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado, ofrecen los siguientes resultados relevantes:

RS de ECA(1+)

- Con respecto a la supervivencia global a los 8 años, no se encontraron mejores resultados con la HT neoadyuvante para el global de pacientes, aunque sí se apreció mejoría en los que presentaban tumores con puntuación de Gleason de 2 a 6 (70% *vs.* 52%; p = 0,015).
- Para la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, se encontró un HR (hazard ratio) estadísticamente significativo (0,65; [IC 95%: 0,52–0,80]; p = 0,0001)[177]. A los 8 años, el porcentaje de pacientes libres de enfermedad fue mayor en el grupo de tratamiento neoadyuvante (33% *vs.* 21%, p <0,004)[178].
- Para la supervivencia libre de enfermedad bioquímica, se obtuvo un OR agrupado muy significativo a favor del la HT neoadyuvante (1,93; [IC 95%: 1,45–2,56]) con heterogeneidad entre los estudios.

La revisión sistemática de Jereczek-Fossa *et al.*[156] pretende revisar el tratamiento con radioterapia para el cáncer de próstata no metastásico. Encuentra que la adición de tratamiento hormonal neoadyuvante a la radioterapia incrementa la supervivencia libre de enfermedad en pacientes T1–T4 con una OR = 1,64 [IC95%: 1,12–2,4]. En estos estudios, la duración habitual del tratamiento hormonal es variable; en la mayoría de los casos, en torno a los 3 meses.

RS distintos tipos de estudio (1+)

HT adyuvante + RT *vs.* RT

Los estudios identificados por la revisión de Kumar[171] que abordaron la adyuvancia hormonal con la radioterapia mostraron los siguientes resultados:

Cuando se utilizan análogos LHRH como adyuvante, mejoran los resultados de forma significativa con respecto a la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, el riesgo de metástasis a distancia y la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 y 9 años[179,180]. Con

RS distintos tipos de estudio (1+)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

respecto al fallo locorregional, se han demostrado mejores resultados a los 5 años[179]. Para la supervivencia cáncer-específica, hay mejoría significativa con el tratamiento combinado a 5 años[179] pero no a los 12 años[180].

La hormonoterapia adyuvante con bicalutamida, con una mediana de seguimiento de 7,4 años demostró mejores resultados para el tratamiento combinado con respecto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad[181].

RS distintos tipos de estudio (1+)

La revisión sistemática de Sharifi *et al.*[182] encuentra que en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, la deprivación androgénica adyuvante a la radioterapia mejora la supervivencia global a los 5 años (en dos estudios distintos) y a los 10 años (53% *vs.* 38%; p <0,004) de forma estadísticamente significativa.

RS distintos tipos de estudio (2+)

En los estudios sobre la adyuvancia hormonal tras radioterapia que se presentan por la revisión sistemática de Jereczek-Fossa *et al.*[156], la duración habitual del tratamiento hormonal adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado es de 2–3 años.

HT + prostatectomía *vs.* prostatectomía

HT neoadyuvante + prostatectomía *vs.* prostatectomía

Los artículos incluidos en la revisión de Kumar *et al.*[171] que comparaban estos tratamientos incluían pacientes T1–T3 N0 M0, pero los pacientes presentaban predominantemente enfermedad T1 y T2 y no se mostraban los resultados de forma separada, por lo que no pueden utilizarse para sacar conclusiones sobre los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

HT adyuvante + prostatectomía *vs.* prostatectomía

ECA (1+)

El único artículo de la revisión de Kumar *et al.*[171] que analiza pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (McLeod *et al.*[172]), incluye pacientes T1–T4 N+, en los que se compara la administración de bicalutamida (150 mg/día) adyuvante al tratamiento local (prostatectomía o RT) o esperar y ver (WW) *vs.* tratamiento local o WW. En este estudio, para pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, al comparar bicalutamida con prostatectomía *vs.* prostatectomía, la bicalutamida obtuvo mejores resultados en la supervivencia libre de progresión bioquímica (HR = 0,75; [IC 95%: 0,61–0,91]; p = 0,004), pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global con un seguimiento máximo de 10 años (HR = 1,09; [IC 95%: 0,85–1,39]; p = 0,51).

La revisión sistemática de Sharifi *et al.*[182], pretende analizar los riesgos y beneficios de la deprivación androgénica en el cáncer de próstata localmente avanzado y en el cáncer de próstata localizado de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

alto riesgo. Encuentra que, en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado y sometidos a prostatectomía en la que se detecta afectación ganglionar, la deprivación androgénica adyuvante mejora la supervivencia global a 10 años (72,4% *vs.* 49%; p = 0,025).

RS distintos tipos de estudio (1+)

Prostatectomía + HT *vs.* RT + HT

El estudio de Akakura *et al.*[183] es un ensayo clínico aleatorio que pretende identificar la eficacia y seguridad de la prostatectomía + HT neoadyuvante y adyuvante *vs.* RT + HT neoadyuvante y adyuvante en 95 pacientes con cáncer de próstata cT2b–T3 N0 M0. El 37% (17/46) de los pacientes operados y el 27% (13/49) de los que recibieron radioterapia en este estudio son casos clínicamente localizados (T2b), y no se ofrecen los resultados de forma separada con los localmente avanzados. Encuentran que en pacientes con cáncer de próstata cT2b–cT3 N0 M0, los pacientes que reciben prostatectomía + HT presentan resultados equivalentes a largo plazo (10 años) al compararlos con los que reciben RT + HT.

ECA (1-)

Toxicidad de la HT

En la revisión de Kumar et al.[171] se encuentra que hay más eventos adversos (sofocos, diarrea, astenias, ginecomastia) en los grupos que reciben tratamiento local y hormonal que en los pacientes que solamente reciben tratamientos locales.

RS de ECA (1+)

Green et al.[184], abordan de manera destacada la calidad de vida de los pacientes tratados por cáncer de próstata no localizado, en los que se pone de manifiesto una afectación de la función sexual durante el tratamiento hormonal. Se trata de población anciana o de edad avanzada y con niveles medios-bajos de función sexual previa.

ECA (1+)

6.1.4. Hormonoterapia de forma exclusiva

No se han localizado estudios que comparen la utilización de hormonoterapia de forma exclusiva con tratamientos locales en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.1.5. Tratamientos experimentales

No se han identificado estudios que valoren la utilidad del docetaxel administrado de forma concomitante o adyuvante a la radioterapia tras tratamiento local.

RS distintos tipos de estudio (1+)

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), del Reino Unido, ha realizado dos revisiones sistemáticas que abordan la utilización de la crioterapia[186] y los HIFU[140] como intervenciones primarias para el cáncer de próstata no metastásico. Concluyen que la evidencia científica disponible sobre estos tratamientos para el cáncer de próstata localmente avanzado es escasa y de baja calidad.

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión sistemática de Shelley *et al.*[141] compara la eficacia y los efectos adversos de la crioterapia con los de otros tratamientos primarios (prostatectomía radical, radioterapia y observación) para el manejo de pacientes con cáncer de próstata T1–T3. Sólo encuentra un estudio comparativo, y en él no se muestran los resultados de forma separada para el cáncer de próstata localmente avanzado. También concluyen que se trata de un procedimiento experimental y, por lo tanto, no es de primera elección.

En resumen, diferentes revisiones sistemáticas bien realizadas[140,141,186] no han conseguido identificar literatura científica de buena calidad que permita apoyar los HIFU o la crioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, lo que nos lleva a la conclusión de que no existe suficiente evidencia al respecto.

Resumen de evidencia

–	No se han localizado estudios que comparen la prostatectomía con esperar y ver (*watchful waiting*, WW) en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
–	No se han localizado estudios que comparen la prostatectomía con la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
2+	Con la prostatectomía existe la probabilidad de que no se elimine completamente el tumor. El efecto adverso más importante de este tratamiento es la incontinencia urinaria[129].
2+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, la RT tiene resultados similares de eficacia a los de la prostatectomía pero mayor seguridad. El efecto adverso más importante de este tratamiento es la toxicidad rectal[129].
2-	No existen diferencias estadísticamente significativas entre la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia conformada con respecto a la eficacia a dosis equivalentes. La IMRT presenta menor toxicidad rectal tardía y sexual que la RT conformada[136].
1+	Al comparar HT (con bicalutamida 150 mg/día) añadida al WW *vs.* WW en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, se obtienen mejores resultados al añadir bicalutamida para la supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB), además de presentar una tendencia a mejorar la supervivencia global[172].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1+	La adición de HT neoadyuvante al tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado puede mejorar los resultados de supervivencia libre de progresión bioquímica, de supervivencia libre de enfermedad, y de supervivencia global a 8 años en pacientes con Gleason 2–6[156,171].
1+	La duración habitual de la HT neoadyuvante en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado está en torno a los 3 meses[156].
1+	Cuando se utilizan análogos LHRH como adyuvante, mejoran los resultados de forma significativa con respecto a la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, el riesgo de metástasis a distancia y la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 y 9 años[179,180]. Con respecto al fallo loco-regional, se han demostrado mejores resultados a los 5 años[179]. Para la supervivencia cáncer-específica, hay mejoría significativa con el tratamiento combinado a 5 años[179] pero no a los 12 años[180].
1+	La hormonoterapia adyuvante con bicalutamida con una mediana de seguimiento de 7,4 años demostró mejores resultados para el tratamiento combinado con respecto a la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad[181].
1+	En pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, la adición de HT adyuvante a la radioterapia (con deprivación androgénica) mejora la supervivencia global[182].
2+	La duración habitual de la HT adyuvante en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado es de 2-3 años[156].
–	No se han localizado estudios que comparen HT neoadyuvante + prostatectomía *vs.* prostatectomía en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
1+	En pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado que recibieron radioterapia, la adición de HT adyuvante (con bicalutamida 150 mg/día) mejoró la supervivencia libre de progresión bioquímica pero no la supervivencia global[172].
1+	En pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado y sometidos a prostatectomía en la que se detecta afectación ganglionar, la deprivación androgénica adyuvante mejoró la supervivencia global a 10 años[182].
1-	La HT adyuvante/ neoadyuvante a la prostatectomía muestra resultados equivalentes a 10 años al compararla con HT adyuvante/neoadyuvante a la RT en pacientes con cáncer de próstata cT2b–cT3[183].
1+	Hay más eventos adversos (sofocos, diarrea, astenias, ginecomastia) en los pacientes con cáncer de próstata que reciben tratamiento local y hormonal que en los que solamente reciben tratamientos locales[171].
1+	El tratamiento hormonal afecta la función sexual durante el tratamiento hormonal en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado. Son pacientes ancianos o de edad avanzada y con niveles medios-bajos de función sexual previa[184].

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1+	No se han localizado estudios que comparen la utilización de hormonoterapia de forma exclusiva con tratamientos locales en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado [140,141,186].
1+	No existe evidencia que permitan apoyar los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) o la crioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado [140,141,186].

Recomendaciones

√	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida superior a 10 años, se recomienda el tratamiento con radioterapia externa conformada tridimensional o radioterapia externa conformada + braquiterapia.
D	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado que requieran tratamiento radioterápico, la radioterapia conformada tridimensional es una alternativa en los centros en los que la IMRT (radioterapia de intensidad modulada) no esté disponible.
√	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida superior a 10 años y bajo riesgo de afectación ganglionar (cT3a + Gleason <8 + PSA <20 ng/ml) podría considerarse el tratamiento con prostatectomía radical.
√	En pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado con expectativa de vida inferior a 10 años, esperar y ver u hormonoterapia pueden ser alternativas terapéuticas.
A	Debe administrarse neoadyuvancia hormonal a aquellos pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado a los que se les indique tratamiento radioterápico.
C	La duración habitual del tratamiento hormonal neoadyuvante a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado será de 3 meses.
A	Se recomienda la adyuvancia hormonal a la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
D	La duración habitual de la adyuvancia hormonal tras radioterapia en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado es de 2–3 años.
B	No se recomienda la neoadyuvancia hormonal en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado a los que se va a someter a prostatectomía radical.
B	No se recomienda el tratamiento hormonal adyuvante a la prostatectomía en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, excepto si se demuestra diseminación ganglionar.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A	En los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado, la crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales.
A	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que valoren la utilidad del docetaxel administrado de forma concomitante o adyuvante a la radioterapia tras tratamiento local.

6.2. Radioterapia adyuvante

Pregunta para responder[p]:

- En el paciente sometido a prostatectomía radical en el que se demuestra cáncer de próstata localmente avanzado y/o márgenes quirúrgicos microscópicos positivos, ¿instaurar un tratamiento adyuvante (radioterapia) es más eficaz y seguro que no instaurarlo?

El objetivo de la prostatectomía radical es eliminar completamente el tumor[4,17,148]. Los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado tienen mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos (33,5–66%), metástasis ganglionares y/o recidiva a distancia que los clínicamente localizados[4]. El hallazgo de márgenes quirúrgicos positivos en pacientes prostatectomizados se asocia con tasas más altas de progresión bioquímica, local y sistémica[148].

El ensayo clínico aleatorio de Bolla *et al.*[187,188] incluye pacientes en estadio clínico *localizado* o localmente avanzado, con márgenes quirúrgicos positivos o estadio patológico pT3 tras prostatectomía radical, comparando los resultados en los pacientes tratados con RT posquirúrgica (adyuvante) con los que reciben RT a la progresión bioquímica o clínica. Los resultados a 5 años fueron significativamente mejores en el grupo que recibió RT posquirúrgica para la supervivencia libre de progresión bioquímica (74,0% *vs.* 52,6%; p <0,0001), la supervivencia libre de progresión clínica (p = 0,0009) y la tasa de fallo locorregional (p <0,0001). Los efectos adversos de grado 2 ó 3 fueron significativamente más frecuentes en el grupo de RT posquirúrgica (p = 0,0005), pero no hubo diferencias significativas para la toxicidad severa (p = 0,0726), que además apareció en un pequeño porcentaje de pacientes (2,6% *vs.* 4,2%).

ECA (1+)

[p] En el apartado 5.4 se contesta a una pregunta sobre el volumen, dosis y fraccionamiento de radioterapia a utilizar en el paciente con cáncer de próstata localizado o *localmente avanzado.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RS distintos tipos de estudio (1-)

En la revisión sistemática de Nilsson *et al.*[126] sobre los efectos de la radioterapia para el cáncer de próstata, se encuentra que la radioterapia externa posquirúrgica (adyuvante) en pacientes pT3 prolonga más la supervivencia libre de progresión bioquímica y la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, al compararla con la RT de rescate (a la progresión bioquímica o clínica). Estos resultados se repiten en varios estudios.

RS distintos tipos de estudio (2-)

La revisión de Lennernas *et al.*[189] evalúa las posibles ventajas de añadir radioterapia adyuvante (>65 Gy) en pacientes con cáncer de próstata pT3–T4 a los que se ha realizado prostatectomía radical. Encuentran que la radioterapia posquirúrgica mejora el control local de la enfermedad en los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o con recidiva local (especialmente en tumores de pequeño tamaño o PSA <1–2 ng/ml) o con múltiples márgenes positivos. En estos pacientes, la probabilidad de recidiva local tras 5 años si se les aplica RT adyuvante es 0–23%; sin RT adyuvante, la probabilidad es 17–30%. No parece existir evidencia de que se mejore la supervivencia global. Por otra parte, se incrementan los efectos adversos al utilizar RT adyuvante.

Serie de casos (3)

En el estudio de MacDonald *et al.*[190], que analiza pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical y que tiene un seguimiento de 5 años, se describe que la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis son mejores cuando se realiza RT a la recidiva bioquímica comparado con la RT a la recidiva local palpable (p = 0,02; p = 0,05), aunque no se encuentran diferencias para la supervivencia libre de progresión bioquímica (p = 0,1).

Resumen de evidencia

1–/1+ 1+/2-	En pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico *localizado* o localmente avanzado y en alto riesgo de progresión de la enfermedad tras prostatectomía radical retropúbica, si se les administra radioterapia posquirúrgica (dosis sobre próstata >65 Gy), se obtienen mejores resultados que en los que reciben radioterapia a la progresión clínica, para la supervivencia libre de progresión bioquímica, la supervivencia libre de progresión clínica y el control local de la enfermedad, sin aumentar de forma significativa el riesgo de efectos adversos graves. No parece existir evidencia de que mejore la supervivencia global[126,187-189].
3	En pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical, la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis a 5 años son mejores cuando se aplica radioterapia a la recidiva bioquímica que cuando se administra a la recidiva local palpable, aunque no se encuentran diferencias para la supervivencia libre de progresión bioquímica[190].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

√	En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y/o con márgenes quirúrgicos microscópicos positivos tras prostatectomía radical, no se recomienda la radioterapia adyuvante de manera sistemática.

6.3. Linfadenectomía

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado en el que está indicada la cirugía, ¿la realización de linfadenectomía aumenta las tasas de curación de la enfermedad? En caso de realizarse, ¿qué es mejor, linfadenectomía extendida o linfadenectomía limitada?

La realización de linfadenectomía pélvica en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado que reciben prostatectomía se ha justificado con los mismos objetivos que en el cáncer de próstata clínicamente localizado[151,191]: eliminación de metástasis ganglionares microscópicas e identificación más precisa de pacientes con ganglios linfáticos positivos.

No se han localizado estudios que respondan directamente a la necesidad de realización de linfadenectomía en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

El estudio de Bader *et al.*[151] incluye pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado sometidos a prostatectomía, que compara los resultados obtenidos al realizar o no linfadenectomía. Incluye pacientes con estadios patológicos T1–T3 (56% son pT1–T2; 43% son pT3; 1% son pT4) y no separa los resultados. La existencia de ganglios linfáticos positivos se asocia de forma estadísticamente significativa con mayor riesgo de progresión, menor supervivencia cáncer específica (74% a los 5 años) y mayor probabilidad de recaída. Encuentra que algunos pacientes con metástasis mínimas se mantienen libres de recaída de la enfermedad 10 años después de la prostatectomía. Resulta más probable encontrar ganglios linfáticos positivos en pacientes con cáncer de próstata en estadios pT3 que en estadios pT1–T2 (39% *vs.* 13%).

Estudio de cohortes (2-)

El estudio retrospectivo de Allaf *et al.*[150] incluyó pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, y compara linfadenectomía extendida (n = 2.135) *vs.* limitada (n = 1.865), cada técnica realizada por un cirujano. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años (tiempo de seguimiento corto). En los pacientes con ganglios linfáticos positivos, aunque hubo una tendencia a mejores resultados de supervivencia para la disección extendida (p = 0,07), tampoco se encontraron diferencias para la supervivencia libre de progresión bioquímica.

Estudio de cohortes (2-)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Además, la linfadenectomía extendida permitió detectar más pacientes con afectación ganglionar (p <0,0001) y más ganglios linfáticos positivos (media 14,7 *vs.* 12,4; p = 0,15) que la limitada.

RS distintos tipos de estudio (1+)

La revisión sistemática de Sharifi *et al.*[182], pretende analizar los riesgos y beneficios de la deprivación androgénica en el cáncer de próstata localmente avanzado y en el localizado de alto riesgo. Encuentra que en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado y sometidos a prostatectomía en la que se detecta afectación ganglionar, la deprivación androgénica adyuvante mejora la supervivencia global a 10 años (72,4% *vs.* 49%; p = 0,025).

ECA (1+)

El estudio de Clark *et al.*[152] comparaba linfadenectomía extendida *vs.* limitada en 123 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. En este estudio, el mismo paciente recibía una linfadenectomía (LNF) extendida en un lado y LNF limitada en el otro lado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a las complicaciones quirúrgicas unilaterales.

Resumen de evidencia

2-	La existencia de ganglios linfáticos positivos se asocia con mayor riesgo de progresión, menor supervivencia cáncer específica y mayor probabilidad de recaída[151].
2-	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente *localizado*, al comparar linfadenectomía extendida *vs.* limitada, no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de progresión bioquímica a los 5 años, ni siquiera en los que tenían ganglios linfáticos positivos, aunque en este subgrupo hubo una tendencia a mejores resultados de supervivencia con la disección extendida (p = 0,07)[150].
2-	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente *localizado* la linfadenectomía extendida permitió detectar más pacientes con afectación ganglionar y más ganglios linfáticos positivos que la limitada[150].
1+	En pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (cT2c–T3 o PSA >20 ng/ml o Gleason >7), sometidos a prostatectomía radical en la que se detecta afectación ganglionar, la deprivación androgénica adyuvante mejora la supervivencia global a los 10 años[182].
1+	En pacientes con cáncer de próstata clínicamente *localizado* no existen diferencias en las complicaciones quirúrgicas unilaterales al comparar linfadenectomía extendida *vs.* limitada[152].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	La linfadenectomía estaría indicada en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado y sometidos a prostatectomía radical, como estadificación y posterior valoración de tratamiento adyuvante.
√	En el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado al que se indique cirugía radical, la realización de linfadenectomía extendida podría tener interés terapéutico.

6.4. Hormonoterapia adyuvante/neoadyuvante

Pregunta para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata localmente avanzado sometido a tratamiento local (como radioterapia o cirugía) asociado a hormonoterapia, ¿qué forma de tratamiento hormonal es más eficaz y segura: monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo?

La hormonoterapia induce la apoptosis de las células prostáticas[4,171]. El tratamiento hormonal del cáncer de próstata puede instaurarse con distintos fármacos[4]: agonistas de la LHRH, hormona liberadora de gonadotropina (lo que se denomina "castración química"), antiandrógenos, o una combinación de ambos (bloqueo androgénico completo).

No se han identificado estudios con un diseño lo suficientemente sólido como para poder determinar qué tipo de intervención hormonal (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) es más eficaz y seguro.

Resumen de evidencia

–	No se han identificado estudios con un diseño lo suficientemente robusto para poder determinar qué tipo de intervención hormonal es más eficaz (antiandrógenos o agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.

Recomendaciones

√	No se puede determinar el tratamiento hormonal idóneo (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) para el paciente con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado al que se plantea añadir hormonoterapia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Sería necesario poner en marcha ensayos randomizados que permitan determinar el tratamiento hormonal idóneo (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7. Cáncer de próstata en progresión bioquímica

El paciente con cáncer de próstata en progresión bioquímica es aquel que, tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene un aumento del PSA (antígeno específico de la próstata) definido como "recidiva bioquímica".

7.1. Definición de progresión bioquímica

Pregunta para responder:

- En pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía o radioterapia con intención curativa, ¿cuál sería el mejor criterio analítico para el diagnóstico de progresión bioquímica?

El antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) es una proteína producida por las células prostáticas epiteliales, sean de carácter benigno o maligno. La medición del nivel de PSA es un aspecto fundamental en el seguimiento tras un tratamiento con intención curativa, que, como persigue eliminar completamente el tumor, disminuye los niveles de PSA a valores muy bajos[4,17].

Se sabe que si después de un tratamiento radical el PSA se incrementa, esta situación precede en unos años a la recurrencia clínica del tumor[174,185,192-195].

El desafío consiste en saber a partir de qué niveles este aumento del PSA tras tratamiento radical supone un riesgo significativamente alto de morbilidad o mortalidad, lo que se denomina progresión, recaída o recidiva bioquímica. Se ha discutido mucho sobre el límite de PSA que marca este mayor riesgo[4,185,196,197].

7.1.1. Tras cirugía radical

En el estudio de Stephenson *et al.*[185] se evalúan diferentes definiciones de progresión bioquímica tras prostatectomía radical. Encuentran que la situación que mejor se correlaciona con la progresión metastásica es la obtención de un valor de PSA ≥0,4 ng/ml y en aumento, lo que además tiene una probabilidad de progresión del PSA en los siguientes 4 años del 91%, y de tratamiento secundario o fracaso clínico en los siguientes 7 años del 62%. También concluyen que si se incrementa el nivel de corte del PSA sérico por encima de 0,4 ng/ml, la probabilidad de que a los 10 años el paciente siga libre de enfermedad es del 74% [IC 95%: 70–78%], lo que supone un aumento de los falsos negativos de progresión bioquímica.

Serie de casos retrospectiva (3)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Algunos grupos optan por adherirse a valores de 0,2 ng/ml o superiores debido a la mayor sensibilidad del método de cuantificación de los niveles séricos de PSA. La elección de un nivel de corte más bajo tiene como consecuencia una mayor tasa de intervenciones secundarias en pacientes con una probabilidad elevada de permanecer libres de enfermedad a los 10 años (falsos positivos).

7.1.2. Tras radioterapia

Diversos tipos de estudios (2-/3/3/4)

Hay varios estudios que analizan la mejor definición de progresión bioquímica tras radioterapia (externa o braquiterapia), como el estudio de cohortes retrospectivo de Horwitz *et al.*[194], dos series de casos prospectivas publicadas por Kuban *et al.*[197,198] y el documento de consenso de la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) publicado por Roach *et al.*[196]. Concluyen que para la radioterapia externa, la definición acordada por consenso por la ASTRO 2005 (PSA por encima de 2 ng/ml sobre el valor nadir) tiene los mejores valores de sensibilidad (72–74%) y especificidad (71–83%) para el fracaso clínico y a distancia. En cuanto a la braquiterapia encuentran que también es la definición que mejor sensibilidad y especificidad ofrece. La tasa de falsos positivos es del 2% para la radioterapia externa (con o sin tratamiento hormonal neoadyuvante y/o adyuvante) y para la braquiterapia con hormonoterapia. En el caso de la braquiterapia sin tratamiento hormonal, la tasa de falsos positivos llega al 4%.

Resumen de evidencia

3	En pacientes que recibieron prostatectomía radical, la obtención de un valor de PSA ≥0,4 ng/ml y en aumento, es la definición de progresión bioquímica que mejor se correlaciona con la progresión metastásica, con una probabilidad de progresión del PSA en los siguientes 4 años del 91%, y una probabilidad de tratamiento secundario o fracaso clínico en los siguientes 7 años del 62%[185].
3	Si al definir progresión bioquímica en pacientes que recibieron prostatectomía radical, el nivel de corte del PSA sérico se sitúa por encima de 0,4 ng/ml, la probabilidad de que a 10 años el paciente siga libre de enfermedad es del 74% [IC 95%: 70–78%], lo que supone un aumento de falsos negativos. Si se utilizaran puntos de corte más bajos, habría una mayor tasa de falsos positivos[185].
2-/4 / 3/3	En pacientes que recibieron radioterapia externa radical, la definición de progresión bioquímica de la ASTRO 2005 (PSA por encima de 2 ng/ml sobre el valor nadir) tiene los mejores valores de sensibilidad (72–74%) y especificidad (71–83%) para el fracaso clínico y a distancia[194,196-198].
4/3	En pacientes que recibieron braquiterapia radical, la definición de progresión bioquímica que mejor sensibilidad y especificidad ofrece es la de la ASTRO 2005[196,197].

Las transformaciones de años posteriores a la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2-/4 / 3/3	En pacientes que recibieron radioterapia radical, la tasa de falsos positivos de la definición de progresión bioquímica de la ASTRO 2005 es del 2% para la radioterapia externa (con o sin tratamiento hormonal neoadyuvante y/o adyuvante) y para la braquiterapia con hormonoterapia. En el caso de la braquiterapia sin tratamiento hormonal, la tasa de falsos positivos llega al 4%[194,196-198].

Recomendaciones

D	En pacientes prostatectomizados, se considerará recurrencia bioquímica de la enfermedad cuando los niveles séricos de PSA superen los 0,4 ng/ml.
D	En aquellos pacientes cuya intervención con intención curativa ha sido la radioterapia o braquiterapia, se considerará recurrencia bioquímica de la enfermedad cuando los niveles séricos de PSA se incrementen en 2 ng/ml sobre el PSA nadir.

7.2. Tratamiento de rescate tras cirugía

Pregunta para responder:

- En el paciente con progresión bioquímica tras prostatectomía radical, ¿qué tipo de intervención de rescate es más eficaz y segura?

La prostatectomía radical es un tratamiento frecuentemente utilizado para el cáncer de próstata localizado. Las recurrencias locales de la enfermedad tienen lugar en más de un 33% de los pacientes a los 5 años tras la cirugía. La existencia de progresión bioquímica supone un riesgo de enfermedad metastásica del 34% a los 5 años de la prostatectomía radical. Tras la aparición de metástasis, la mediana de supervivencia es de 5 años[199].

El tratamiento de rescate es el que se ofrece a pacientes en los que aparece progresión bioquímica con la intención de reducir los resultados adversos producidos por el cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada). El manejo adecuado depende del tratamiento con intención curativa y de la situación del paciente[200].

No se han localizado estudios que comparen directamente la radioterapia de rescate con el tratamiento hormonal inmediato.

Dos estudios analizan la supervivencia global tras la aplicación de radioterapia de rescate en pacientes prostatectomizados con progresión bioquímica. Se encuentra que la supervivencia a los 5 años está entre el 87% y el 95%[190,199]. Cuando la radioterapia se ofrece en el momento en el que la enfermedad es palpable, esta supervivencia es del 76% (p = 0,02)[190].

Series de casos (3)

En cuanto a la supervivencia libre de progresión en estos pacientes, diferentes publicaciones[126,200-202] apuntan a que mejora de manera estadísticamente significativa si se aplica radioterapia de rescate a la recidiva bioquímica, definida con niveles de PSA comprendidos entre 0,6–2,5 ng/ml.

RS distintos tipos de estudios (3)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Series de casos (3)

Analizando las series de casos de Stephenson *et al.*[185] y de Pazona *et al.*[200] se encuentran diversos factores que aumentan la probabilidad de estos pacientes de no responder a la radioterapia de rescate, como un tiempo de duplicación del PSA pretratamiento inferior a 10 meses, la existencia de afectación linfática o seminal, o un Gleason >7. De manera general, en pacientes con recaída bioquímica, tener un tiempo de duplicación del PSA menor de 3 meses fue un factor pronóstico adverso para la supervivencia cáncer-específica y global en las publicaciones de Freedland *et al.*[203] y D'Amico *et al.*[204].

Estudio de cohortes retrospectivo (2-)

El estudio publicado por Moul *et al.*[205] analiza la terapia hormonal temprana de rescate tras prostatectomía radical (iniciándola cuando se alcanzan valores de PSA ≤5 ng/ml), comparándola con hormonoterapia de rescate tardía (cuando existen signos y síntomas clínicos de progresión de la enfermedad). Observan que la hormonoterapia temprana sólo mejora de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de metástasis en un subgrupo de pacientes de alto riesgo: los que tienen un Gleason patológico >7, o duplicación del PSA inferior a 1 año (HR = 2,32; [IC 95%: 1,14–4,70]).

Resumen de evidencia

3	La supervivencia global a 5 años en pacientes prostatectomizados, con recurrencia bioquímica y radioterapia de rescate, está entre el 87% y el 95%[190,199]. Cuando la radioterapia se ofrece en el momento en el que la enfermedad es palpable, esta supervivencia es del 76% (p = 0,02)[190].
3	Parece que la supervivencia libre de progresión mejora de manera estadísticamente significativa si se aplica RT de rescate a la recidiva bioquímica tras prostatectomía con niveles de PSA comprendidos entre 0,6–2,5 ng/ml[126,200-202].
3	Son factores de riesgo de no responder a la RT de rescate tras cirugía: tener un tiempo de duplicación del PSA pretratamiento menor a 10 meses, la existencia de afectación linfática o seminal, o presentar Gleason >7[185,200].
3	Tener un tiempo de duplicación del PSA menor de 3 meses fue un factor pronóstico adverso para la supervivencia cáncer específica y global en series de hombres con recaída bioquímica tras prostatectomía[203,204].
2-	La terapia hormonal temprana de rescate tras prostatectomía radical (iniciándola cuando se alcanzan valores de PSA ≤5 ng/ml), comparada con hormonoterapia de rescate tardía (cuando existen signos y síntomas clínicos de progresión de la enfermedad), sólo mejora de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de metástasis en un subgrupo de pacientes de alto riesgo: los que tienen un Gleason patológico >7, ó duplicación del PSA inferior a 1 año (HR = 2,32; [IC 95%: 1,14–4,70])[205].

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

D	A los pacientes con recurrencia bioquímica de la enfermedad tras prostatectomía radical, sin metástasis a distancia ni otros factores de riesgo, se les debe ofrecer radioterapia de rescate temprana, antes de que el PSA supere 2,5 ng/ml.
D	La terapia hormonal de rescate puede indicarse a aquellos varones con recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical y que además presenten progresión local sintomática o existencia de metástasis a distancia o duplicación de los niveles de PSA en menos de 10 meses.

7.3. Tratamiento de rescate tras radioterapia

Pregunta para responder:

- En el paciente con progresión bioquímica tras radioterapia o braquiterapia con intención curativa, ¿qué tipo de intervención de rescate es más eficaz y segura?

El uso de la radioterapia como tratamiento definitivo de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de próstata se ha incrementado de manera significativa en los últimos 30 años. Se estima que un 76% de pacientes con buen pronóstico (cT1–cT2a y Gleason <6) y un 51% con pronóstico desfavorable (cT2b–cT3 ó Gleason >7) permanecen libres de recaída bioquímica a los 5 años del tratamiento curativo. A través de estudios por biopsia se ha puesto de manifiesto la persistencia de células neoplásicas en un 20–50% de los pacientes tras el tratamiento mediante radioterapia, lo que sugiere que, cuando no se consigue un control local adecuado de la enfermedad, existirá un empeoramiento de los resultados con un aumento de las metástasis a distancia tardías[206].

No existen estudios aleatorizados que presenten resultados de comparaciones directas entre las distintas alternativas de rescate en los pacientes con progresión bioquímica tras tratamiento con intención curativa. Además, la comparación retrospectiva de los datos existentes presenta dificultades metodológicas debidas a las distintas definiciones de recidiva bioquímica utilizadas en los diferentes estudios[207].

7.3.1. Hormonoterapia *vs.* esperar y ver

Faria *et al.*[208] presentaron los resultados de 178 varones con recurrencia bioquímica asintomática tras radioterapia externa. Algunos recibieron tratamiento de rescate con terapia hormonal y en otros se optó por esperar y ver (*watchful waiting*). En estos pacientes no se produjo ninguna muerte por cáncer de próstata. Con una mediana de seguimiento de 7 años, la supervivencia global fue del 95% en el grupo de hormonoterapia y del 89% en el grupo de esperar y ver.

Estudio de cohortes (2-)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Estudio de cohortes (2-)

En un estudio publicado por Pinover *et al.*[209], con 248 varones con tratamiento de rescate (hormonoterapia *vs.* esperar y ver), la **t**asa de supervivencia libre de metástasis a los 5 años fue de 88% *vs.* 92% (p = 0,74) en los que tenían un tiempo de duplicación del PSA ≥12 meses. En aquellos que presentaban un tiempo de duplicación del PSA <12 meses, se obtuvieron unos resultados de 78% *vs.* 57% (p = 0,0026).

7.3.2. Prostatectomía

Series de casos (3)

Diferentes series[206,210,211] presentan resultados del tratamiento de rescate con prostatectomía. La supervivencia cáncer-específica a 10 años fue del 73%, y a los 15 años del 60%. Cuando se practicó cistoprostatectomía en lugar de prostatectomía retropúbica, la supervivencia cáncer-específica a los 10 años fue mucho menor (38% *vs.* 77%; p <0,001). La frecuencia de las posibles complicaciones tras prostatectomía radical de rescate fue la siguiente: incontinencia urinaria (48%), extravasación urinaria (15%), contracción del cuello vesical (22%), daño rectal (4%) o daño renal (2%).

Opinión de expertos (4)

En la guía de práctica clínica de la *European Association of Urology*[4] se recomienda que la prostatectomía de rescate se considere en pacientes con pocas comorbilidades, con una esperanza de vida de al menos 10 años, cT1–T2, Gleason <7 y PSA prequirúrgico <10 ng/ml.

7.3.3. Braquiterapia

Serie de casos (3)

En un estudio (n = 49), la supervivencia global a los 5 años tras braquiterapia de rescate fue del 56% [IC 95%: 36–71%] y la supervivencia cáncer-específica del 79% [IC 95%: 58–91%]. Mediana de seguimiento: 2 años (rango: 3 meses a 6,5 años)[212].

7.3.4. Crioterapia

Serie de casos (3)

En otra serie (n = 116), la mortalidad cáncer-específica a 5 años fue de un 8,3% para la crioterapia de rescate y 5,4% para la prostatectomía radical, sin diferencias estadísticamente significativas. Apareció progresión bioquímica en el 66,7% de los tratados con crioterapia y en el 28,6% de los tratados con cirugía[213].

Serie de casos (3)

En otro grupo de pacientes tratados con crioterapia de rescate, con una media de seguimiento de 13,5 meses, hubo progresión bioquímica en el 58% de los pacientes. En 31% de los casos se obtuvieron niveles indetectables de PSA[214].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los efectos adversos encontrados a los 12–13,5 meses tras crioterapia de rescate fueron frecuentes: incontinencia urinaria (28–73%), síntomas obstructivos (67%), impotencia (72–90%) y dolor perineal severo (8%)[214,215].	Series de casos (3)

7.3.5. HIFU

Sobre el uso de ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) como tratamiento de rescate hay series de casos muy pequeñas con un periodo de seguimiento corto de las que no se pueden extraer conclusiones sobre eficacia[216].

Resumen de evidencia

2-	En varones con recurrencia bioquímica asintomática tras radioterapia externa y tratamiento de rescate (hormonoterapia *vs. watchful waiting*), ninguna muerte fue por cáncer de próstata. Con una mediana de seguimiento de 7 años, la supervivencia global fue del 95% en el grupo de terapia hormonal y del 89% en el grupo de esperar y ver[208].
2-	En varones con tratamiento de rescate (hormonoterapia *vs. watchful waiting*) tras radioterapia, la tasa de supervivencia libre de metástasis a 5 años fue 88% *vs.* 92% (p = 0,74) en los que tenían un tiempo de duplicación del PSA ≥12 meses. Si el tiempo de duplicación del PSA fue <12 meses, se obtuvieron unos resultados del 78% *vs.* 57% (p = 0,0026)[209].
3	En tratados con prostatectomía de rescate tras radioterapia, la supervivencia cáncer específica a 10 años fue del 73%, y a los 15 años del 60%[210]. Cuando se hacía cistoprostatectomía en lugar de prostatectomía retropúbica, la supervivencia cáncer específica a los 10 años era mucho menor (38% *vs.* 77%; p <0,001)[206]. Frecuencia de las posibles complicaciones tras prostatectomía radical de rescate: incontinencia urinaria (48%), extravasación urinaria (15%), contracción del cuello vesical (22%), daño rectal (4%) o daño renal (2%)[206,211].
4	Se recomienda que la prostatectomía de rescate tras radioterapia se considere en pacientes con pocas comorbilidades, con una esperanza de vida de al menos 10 años, TNM ≤2, Gleason <7 y PSA pre-quirúrgico <10 ng/ml[4].
3	En una serie pequeña (n = 49), la supervivencia global a los 5 años para la braquiterapia de rescate tras radioterapia fue del 56% [IC 95%: 36–71%] y la supervivencia cáncer específica del 79% [IC 95%: 58–91%]. Mediana de seguimiento: 2 años (rango: 3 meses a 6,5 años)[212].
3	En pacientes con tratamiento de rescate tras radioterapia (prostatectomía *vs.* crioterapia) y seguimiento medio: 4,6 años *vs.* 5,1 años, la mortalidad cáncer específica fue 5,4% *vs.* 8,3%, sin diferencias estadísticamente significativas. Pacientes con progresión bioquímica: 28,6% *vs.* 66,7%[213].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3	En tratados con crioterapia de rescate tras radioterapia, con una media de seguimiento de 13,5 meses, hubo progresión bioquímica en el 58% de los pacientes. En el 31% se obtuvieron niveles indetectables de PSA[214].
3	En tratados con crioterapia de rescate tras radioterapia, los efectos adversos encontrados a los 12–13,5 meses fueron frecuentes: incontinencia urinaria (28 a 73%), síntomas obstructivos (67%), impotencia (72 a 90%) y dolor perineal severo (8%)[214,215].
3	Sobre el uso de los HIFU (ultrasonidos de alta intensidad) como tratamiento de rescate tras radioterapia, hay series de casos muy pequeñas con un periodo de seguimiento corto, de las que no se pueden extraer conclusiones sobre eficacia[216].

Recomendaciones

D	Se puede ofrecer prostatectomía radical de rescate tras tratamiento radioterápico a aquellos pacientes con recurrencia local que presenten pocas comorbilidades asociadas, una esperanza de vida de al menos 10 años, con cT1–T2, Gleason <7 y un PSA pre-quirúrgico <10 ng/ml.
D	La terapia hormonal debe considerarse como una opción terapéutica de rescate en aquellos pacientes tratados mediante radioterapia y con recurrencia local de la enfermedad, a quienes no se les pueda ofrecer prostatectomía radical de rescate.
D	La adopción de otras alternativas terapéuticas de rescate (crioterapia o ultrasonidos focalizados de alta intensidad) debe considerarse dentro del campo de la experimentación.
D	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: Se deberían poner en marcha ensayos clínicos que evalúen las terapias de rescate locales en cuanto a supervivencia y calidad de vida, en varones con recaída bioquímica tras radioterapia o braquiterapia.

7.4. Momento de inicio de la hormonoterapia

Pregunta para responder:

- En aquellos pacientes sometidos a tratamiento curativo que se encuentran en progresión bioquímica y en los que está indicado el tratamiento hormonal (tratamiento activo), ¿cuándo debe iniciarse éste?

Los objetivos del tratamiento del cáncer de próstata diseminado incluyen prolongar la supervivencia, prevenir síntomas de la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad debida al propio tratamiento[16,217].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La terapia hormonal de supresión androgénica es una de las posibles alternativas de tratamiento. Se puede iniciar de forma temprana o precoz (cuando el paciente es diagnosticado de progresión bioquímica y está asintomático), o de manera diferida, (al aparecer signos y síntomas clínicos de progresión de la enfermedad)[14,217].

Disponemos de una revisión Cochrane de Nair *et al*.[217] que compara la terapia hormonal inmediata frente a la diferida en varones con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada). En estos pacientes no se encontraron diferencias para la supervivencia cáncer-específica al comparar el tratamiento inmediato y el diferido.

Revisión sistemática de ECA (1+)

El estudio de 1.352 pacientes publicado por Moul *et al.*[205] analiza la terapia hormonal *temprana* de rescate en pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical (iniciada cuando se alcanzaban valores de PSA ≤5 ng/ml), comparándola con la hormonoterapia de rescate *tardía* (cuando había signos y síntomas de progresión). Observaron que para la supervivencia libre de metástasis a 5 y 10 años no existían diferencias estadísticamente significativas [HR = 0,91 (IC 95%: 0,58–1,41)]. Sólo mejoraba de manera estadísticamente significativa en un subgrupo de pacientes de alto riesgo: los que tenían un Gleason >7 ó duplicación del PSA <1 año (HR = 2,32; [IC 95%: 1,14–4,70]).

Estudio de cohortes retrospectivo (2-)

Resumen de evidencia

1+	En varones con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada) no se encontraron diferencias para la supervivencia cáncer específica al comparar el tratamiento inmediato y el diferido[217].
2-	En pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía radical, al comparar la supervivencia libre de metástasis a 5 y 10 años de los que recibieron terapia hormonal *temprana* de rescate (iniciada cuando se alcanzan valores de PSA ≤5 ng/ml) *vs. tardía* (cuando había signos y síntomas de progresión), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Sólo mejora de manera estadísticamente significativa en un subgrupo de pacientes: Gleason >7 ó duplicación del PSA <1 año (HR = 2,32; [IC 95%: 1,14–4,70])[205]

Recomendaciones

D	En pacientes con progresión bioquímica tras prostatectomía radical en los que se decide tratamiento hormonal, si tienen Gleason >7, PSA ≤5 ng/ml y un tiempo de duplicación del PSA inferior a 1 año, se recomienda que el tratamiento hormonal se aplique de forma temprana.
√	En los pacientes con progresión bioquímica tras radioterapia o braquiterapia radical en los que se indique tratamiento hormonal, la decisión sobre el momento de aplicarlo debe ser individualizada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7.5. Hormonoterapia intermitente *vs.* continua

Pregunta para responder:

- En aquellos pacientes sometidos a tratamiento curativo que se encuentran en progresión bioquímica y en los que está indicado el tratamiento hormonal, ¿qué es más eficaz y seguro, aplicarlo de forma continua o aplicarlo de forma intermitente?

La utilización de hormonoterapia de supresión androgénica intermitente se ha justificado por diversas razones[4]:

- Mejora de la calidad de vida en los periodos sin hormonoterapia.
- Disminución de costes.
- Posible inducción de retraso de la aparición de andrógeno-independencia en el tumor prostático: después de un tiempo variable de tratamiento hormonal (media 24 meses), los tumores prostáticos normalmente recidivan. Existe la teoría de que, si la deprivación androgénica cesara antes de la aparición de células andrógeno-independientes, cualquier crecimiento tumoral posterior se debería a estirpes celulares andrógeno-dependientes, susceptibles de responder a un nuevo ciclo de tratamiento hormonal.

ECA (1-)

La revisión sistemática Cochrane publicada por Conti *et al.*[218] es un metanálisis que compara la hormonoterapia (HT) intermitente (tras prostatectomía, radioterapia o braquiterapia) *vs.* HT continua en pacientes con cáncer de próstata. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento radical, excepto el estudio de de Leval *et al.*[219], formado por varones con cáncer de próstata en progresión bioquímica tras prostatectomía radical. La mediana de la tasa de progresión a los 3 años fue significativamente menor para la HT intermitente (7% *vs.* 38,9%). La mortalidad cáncer-específica fue del 5,7% de los tratados con HT intermitente, y del 12,1% de los tratados con HT continua, tras una mediana de seguimiento de 2,4 años. Al analizar el riesgo de progresión bioquímica (definida como PSA ≥10 ng/ml) no se encontraron diferencias significativas al comparar HT intermitente *vs.* HT continua. En pacientes con Gleason >6, existió una tendencia a menor riesgo de progresión bioquímica en el grupo de HT intermitente (RR = 0,47; IC 95%: 0,04–4,96]; p = 0,53). La mayoría de los pacientes que recibieron HT experimentaron efectos adversos leves-moderados propios de la supresión androgénica (sofocos, pérdida de libido y disfunción eréctil), que casi siempre desaparecían durante el período sin tratamiento hormonal en el grupo de HT intermitente. Además, la aparición de toxicidad gastrointestinal severa hizo interrumpir el tratamiento en el 4,4% de los pacientes tratados con HT continua y en el 2,9% de los que recibieron HT intermitente[219].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En cuanto a la función sexual, en un ensayo publicado por Calais *et al.*[220], el 50% de los pacientes incluidos habían sido sexualmente activos en el mes previo. A los 15 meses de tratamiento, mantenían la actividad sexual el 40% del grupo HT intermitente y el 25% del grupo HT continua. En este estudio se obtuvieron resultados iguales en ambos grupos al utilizar escalas de calidad de vida.

ECA (1+)

Resumen de evidencia

1-	En pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical sometidos a HT de rescate, la mediana de la tasa de progresión a los 3 años fue significativamente menor para la HT intermitente comparada con la HT continua (7% *vs.* 38,9%)[219].
1-	En pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical, habían muerto por el tumor el 5,7% de los tratados con HT de rescate intermitente y el 12,1% de los tratados con HT continua[219].
1-	En pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical sometidos a HT de rescate, no se encontraron diferencias significativas al comparar HT intermitente *vs.* HT continua al analizar el riesgo de presentar progresión bioquímica (definida como PSA ≥10 ng/ml). Para Gleason >6 existió una tendencia a menor riesgo de progresión bioquímica en el grupo de HT intermitente (RR = 0,47; [IC 95%: 0,04–4,96]; p = 0,53)[219].
1-	La mayoría de los pacientes que recibieron HT experimentaron efectos adversos leves-moderados propios de la supresión androgénica (sofocos, pérdida de libido y disfunción eréctil), que desaparecían durante el período sin tratamiento hormonal en el grupo de HT intermitente[219].
1-	En pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical sometidos a HT de rescate, la toxicidad gastrointestinal severa hizo interrumpir el tratamiento en el 4,4% de los pacientes tratados con HT continua y en el 2,9% de los que recibieron HT intermitente[219].
1+	En pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical, el 50% de los hombres habían sido sexualmente activos en el mes previo al momento de inicio de la HT de rescate. A los 15 meses de tratamiento, mantenían actividad sexual el 40% del grupo HT intermitente y el 25% del grupo HT continua[220].
1+	Las escalas de calidad de vida tuvieron resultados iguales al comparar HT intermitente *vs.* continua en pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical de rescate[220].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	En los pacientes en progresión bioquímica tras tratamiento radical en los que se decide hormonoterapia no se puede determinar si es mejor aplicarla de forma continua o intermitente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8. Cáncer de próstata diseminado

Desde el punto de vista *anatomopatológico*, el paciente con cáncer de próstata diseminado es aquel en el que se comprueba la presencia un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1) y/o un tumor primario fijo o que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (pT4).

El paciente con cáncer de próstata *clínicamente* diseminado se corresponde con un estadio N1 ó M1 ó cT4.

8.1. Hormonoterapia

Preguntas para responder:

- En pacientes con cáncer de próstata diseminado, ¿qué es más eficaz y seguro, el tratamiento mediante bloqueo androgénico completo o la castración (quirúrgica o química)?
- En pacientes con cáncer de próstata diseminado (afectación ganglionar y/o metastásica), ¿qué es más eficaz y seguro, el tratamiento hormonal inmediato o el tratamiento hormonal diferido?
- En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿qué tratamiento hormonal es más eficaz y seguro, el continuo o el intermitente? ¿Con qué pautas de tratamiento?
- En el paciente con cáncer de próstata diseminado en el que tras fallar la primera línea de tratamiento hormonal (supresión andrógenica, bloqueo androgénico completo) comienza a aumentar el PSA, ¿qué es más eficaz y seguro: continuar con las siguientes líneas de tratamiento hormonal o iniciar quimioterapia?

8.1.1. Bloqueo androgénico completo *vs.* castración

Los objetivos del tratamiento en los hombres con cáncer de próstata diseminado incluyen la prolongación de la supervivencia, la prevención o demora de los síntomas debidos a la evolución de la enfermedad, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad relacionada con el tratamiento[16,217].

Cuando se plantea el tratamiento hormonal en estos pacientes existen diferentes opciones. La supresión o ablación androgénica (castración) se puede hacer con fármacos agonistas de la LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) o quirúrgicamente (orquidectomía). Se considera que ambas opciones tienen una supervivencia y una tasa de efectos adversos comparables. El uso de castración química, frente a la quirúrgica, tiene tanto ventajas (como la posibilidad de aplicación intermitente) como inconvenientes (mayor coste, falta de adherencia al tratamiento)[16].

Otra posibilidad de tratamiento hormonal en estos pacientes son los antiandrógenos, que pueden ser no esteroideos (flutamida, nilutamida, bicalutamida) o esteroideos (acetato de ciproterona)[4,16].

Han transcurrido pasos de cambio desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Existe una tendencia a la obtención de mejores resultados de supervivencia global con la castración que con los antiandrógenos. Ambos tratamientos tienen diferentes perfiles de toxicidad: la ginecomastia es más frecuente con los antiandrógenos no esteroideos, mientras que los sofocos y la disminución de la función sexual son más probables con la deprivación androgénica. La tasa de abandonos es similar en antiandrógenos y agonistas LHRH[16].

Cuando los agonistas de la LHRH se administran en monoterapia, el paciente recibe además un periodo corto de tratamiento antiandrogénico para prevenir el "fenómeno de llamarada" (*flare*)[16]: cuando no se actúa así, la castración química provoca una reacción blástica regenerativa en las lesiones metastásicas óseas, apareciendo a veces también nuevas lesiones[221].

Los análogos de LHRH también pueden administrarse en combinación con tratamiento antiandrogénico, lo que se denomina "bloqueo androgénico completo" (BAC). Esta alternativa terapéutica puede aplicarse como pauta hormonal inicial o tras fallar el tratamiento con castración de forma exclusiva[4,16].

Revisiones de ECA (1++)

Diferentes revisiones concluyen que el BAC proporciona una mejora (de alrededor del 3%) en la supervivencia a 5 años cuando se compara con castración[222-227]. Parece que este beneficio ocurre sólo en pacientes que toman antiandrógenos de tipo no esteroideo[223-226].

Revisión de ECA (1+)

Al estimar el efecto del BAC utilizando bicalutamida *vs.* castración, la hazard ratio de mortalidad global mostró una pequeña diferencia estadísticamente significativa a favor del bloqueo (HR = 0,8; [IC95%: 0,66-0,98])[228]

Revisiones de ECA (1++)

La supervivencia cáncer-específica fue mejor con BAC que con orquidectomía, excepto si el bloqueo androgénico se hacía con acetato de ciproterona[223,226].

Revisión de ECA (1++)

En la revisión de Schmitt *et al.*[222] se evaluó el BAC en pacientes con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada). En el análisis de subgrupos de los pacientes con enfermedad *metastásica* se obtuvo un OR significativo para supervivencia global a 5 años a favor del BAC (OR = 1,25; [IC 95%: 1,05–1,48]) comparado con castración. Cuando este análisis se limitó a estudios identificados por la revisión como de calidad alta, el OR no era significativo (OR = 1,34; [IC 95%: 0,96–1,87])[222].

Revisiones de ECA / ECA (1++)

En distintas revisiones y en un estudio de Moinpour *et al.*[229] se ha encontrado más toxicidad para el BAC que para la castración: diarrea (9,7% *vs.* 1,8%), dolor gastrointestinal (74% *vs.* 1,6%), eventos oftalmológicos (29% *vs.* 5,4%), alteraciones emocionales a 3 y 6 meses (p <0,003) y toxicidad hematológica[223,225,226,229].

8.1.2. Hormonoterapia inmediata *vs.* diferida

El tratamiento con supresión androgénica se puede aplicar de manera inmediata (en el momento del diagnóstico de enfermedad ganglionar o metastásica) o diferida (cuando aparecen signos y síntomas de evolución clínica)[4,217].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los estudios localizados presentan los resultados de pacientes con cáncer de próstata *avanzado* sin diferenciar si tienen afectación localmente avanzada o diseminada.

En el estudio de Jordan *et al.*[230] se compararon hormonoterapia diferida e inmediata en pacientes con cáncer de próstata *avanzado*. El análisis del subgrupo de los pacientes con metástasis mostró un hazard ratio de supervivencia global al año de HR = 1,29 (IC 95%: 0,83–2,02); a los 5 años fue un HR = 1,00 (IC 95%: 0,65–1,55) y a los 10 años fue un HR = 1,88 (IC 95%: 0,86–4,07). — ECA (1+)

En la publicación de Loblaw que presenta las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) relativas a esta tema, se presentan evidencias de resultados moderadamente mejores en la mortalidad cáncer-específica con el uso inmediato de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata *avanzado*, aunque para la mortalidad global no existen diferencias[231]. — Revisión sistemática de ECA (1+)

En la revisión publicada por Nair *et al.*[217] se incluyen estudios de pacientes con cáncer de próstata *avanzado* tratados con hormonoterapia (como tratamiento único o adyuvante a prostatectomía radical) antes de que se generalizara el uso del PSA como herramienta diagnóstica. En estos pacientes no se encontraron diferencias para la supervivencia cáncer-específica al comparar el tratamiento inmediato y el diferido. — Revisión sistemática de ECA (1+)

Dos publicaciones coinciden en concluir que la HT diferida es más coste-efectiva que la inmediata en pacientes con cáncer de próstata *avanzado*[223,231]. — Revisiones sistemáticas de ECA (1++/1+)

En el grupo de HT inmediata se presentaron con más frecuencia que en el de la HT diferida los siguientes efectos adversos: genitourinarios (48% *vs.* 13%), sofocos (59% *vs.* 0%), ginecomastia (22% *vs.* 2%) e incontinencia (43% *vs.* 30%)[232]. Con respecto a las muertes cardiovasculares, se encuentran resultados similares en los grupos de tratamiento inmediato y diferido[230,233]. — ECA (1+)

Se considera relevante valorar la utilización de la HT inmediata *vs.* diferida de forma distinta en pacientes sintomáticos y en pacientes asintomáticos.

Además, como la supervivencia cáncer-específica tiende a ser mayor en los pacientes con HT inmediata[231], la esperanza de vida del paciente es un factor importante a considerar a la hora de decidir el tratamiento hormonal.

8.1.3. Hormonoterapia intermitente *vs.* continua

Al igual que en los pacientes con cáncer de próstata en progresión bioquímica, la utilización de hormonoterapia de supresión androgénica intermitente en varones con cáncer de próstata diseminado se ha justificado por diversas razones, como la mejoría de su calidad de vida en los periodos sin hormonoterapia, la disminución de costes y la posibilidad de retrasar la aparición de andrógeno-independencia del tumor prostático[4].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Serie de casos (3)

Lane *et al.*[234] encontraron que en una serie de pacientes con cáncer de próstata metastásico sometidos a tratamiento intermitente, la supervivencia global a 5 años fue del 70%.

ECA (1-)

En el estudio de de Leval *et al.*[219] se incluyeron pacientes en progresión bioquímica tras prostatectomía radical, con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada). Fueron sometidos a hormonoterapia intermitente *vs.* continua. La mediana de la tasa de progresión a los 3 años fue 7% *vs.* 38,9%. Se obtuvo una mortalidad cáncer-específica del 5,7% en los tratados con HT intermitente (mediana de seguimiento: 2,4 años). No se encontraron diferencias significativas al comparar HT intermitente *vs.* HT continua para el riesgo de progresión bioquímica (definida como PSA ≥10 ng/ml). En pacientes con Gleason >6, existió una tendencia a menor riesgo de progresión bioquímica en el grupo de HT intermitente (RR = 0,47; [IC 95%: 0,04–4,96]; p = 0,53)[219].

La mayoría de los pacientes que recibieron HT experimentaron efectos adversos leves-moderados propios de la supresión androgénica (sofocos, pérdida de libido y disfunción eréctil), que casi siempre desaparecieron al cesar el tratamiento hormonal[219].

Se interrumpió el tratamiento a causa de toxicidad gastrointestinal severa en el 4,4% de los pacientes que recibieron HT continua y en el 2,9% del grupo de HT intermitente[219].

ECA (1+)

En cuanto a la función sexual, en el estudio de Hering *et al.*[235] se obtuvieron mejores resultados para el grupo HT intermitente durante la interrupción del tratamiento hormonal (número de impotentes al final del tratamiento: 18/25 *vs.* 18/18; RR = 0,72; [IC 95%: 0,56–0,92]; p = 0,008).

Opinión de expertos (4)

Con respecto a las repercusiones económicas de ambos tratamientos, la guía de práctica clínica del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, apunta que la HT intermitente tiene probablemente menor coste que la continua a pesar de la necesidad de mayor monitorización[16].

Serie de casos (3)

En lo relativo a la forma de administrar este tratamiento, en la serie de casos de Lane *et al.*[234] sólo se consideró la aplicación de HT intermitente a pacientes que habían recibido deprivación androgénica durante al menos 9 meses y habían alcanzado un PSA <4 ng/ml o una reducción del 90% de los niveles previos al tratamiento. Si en un paciente que había interrumpido la deprivación androgénica se alcanzaba un PSA >20 ng/ml, se le volvía a administrar otro ciclo de deprivación androgénica.

El estudio de Hussain *et al.*[236] compara el tratamiento hormonal intermitente *vs.* continuo, pero aún no existen resultados concluyentes. Incluye pacientes con cáncer de próstata metastático que hayan recibido deprivación androgénica durante al menos 7 meses y hayan alcanzado PSA <4 ng/ml (estable o en descenso durante los meses sexto y séptimo). De forma aleatoria, se decide que reciban tratamiento intermitente o continuo. En los que

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

se interrumpe la deprivación, se repetirá la pauta inicial si el PSA del paciente comience a incrementarse o aparecen síntomas clínicos de enfermedad progresiva. Tras ese ciclo de deprivación androgénica, si el PSA se normalizara de nuevo, se volvería a interrumpir la HT. Los pacientes se siguen cada 6 meses.

8.1.4. Hormonoterapia de segunda línea

En el esquema terapéutico que se sigue en esta guía se consideran dentro de la hormonoterapia de primera línea la castración (química o quirúrgica) o el bloqueo androgénico completo. Si comienza a fallar la castración, se añadirá un antiandrógeno. Si lo que pierde eficacia es el BAC, se retirará el antiandrógeno, actuación que tiene un efecto paradójicamente beneficioso (lo que se conoce como "síndrome de retirada del antiandrógeno")[4,17].

Si existe progresión bioquímica o clínica después de agotar las posibilidades de tratamiento hormonal de primera línea[q], se considerará que existe andrógeno-independencia[4,16,17] tras comprobar que la testosterona está en niveles de castración.

En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) puede plantearse iniciar tratamiento con quimioterapia citotóxica (QT, como docetaxel o estramustina) o con hormonoterapia de segunda línea: ketoconazol, progestágenos (como el AMP), estrógenos, corticoides, bicalutamida a altas dosis (150 mg/día) y otras maniobras hormonales[4,16,17].

En la actualidad la quimioterapia de primera línea en pacientes con cáncer de próstata incluye el docetaxel (ver apartado 8.2), aunque también se han utilizado otras pautas de tratamiento utilizando fármacos como estramustina, mitoxantrone, vinorelbina o etopósido[237].

En un estudio que comparaba acetato de medroxiprogesterona (AMP) *vs.* estramustina en pacientes con CPAI, no se encontraron diferencias para la progresión a 3 meses ni para la supervivencia global a 1 año; pero sí en el tiempo hasta progresión: 12 a 56 semanas en 13/51 pacientes con AMP; 22 a 28 semanas en 4/51 con estramustina (p = 0,05). El tratamiento se interrumpió en 8/51 pacientes que recibieron estramustina, debido a los efectos secundarios (náuseas, vómitos y diarrea), y en 3/51 pacientes que recibieron AMP (edema, toxicidad cardiovascular y aumento del dolor)[238].

ECA (1+)

El único ensayo clínico que se ha localizado cuyo objetivo fuera comparar HT de segunda línea *vs.* QT con docetaxel fue el ECOG 1899[239], que tuvo que interrumpirse precozmente debido a su baja capacidad de reclutamiento (17 pacientes entre 2003 y 2005)[240,241]. Según una revisión narrativa de Ryan *et al.*, este hecho nos indica que pocos de estos pacientes aceptan ser incluidos en un estudio experimental que compare directamente QT con docetaxel *vs.* HT de segunda línea, por lo que consideran improbable que en el futuro se pueda disponer de un estudio lo bastante potente que resuelva esta cuestión[241].

Opinión de expertos (4)

[q] En algunos documentos, el fallo de la hormonoterapia de primera línea se considera "hormonorrefractariedad", término que en esta guía indica fallo de todo tipo de hormonoterapia (de primera y segunda línea)[4,16,17].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ECA (1++)

Se dispone de algunos estudios que evalúan la hormonoterapia de segunda línea o la quimioterapia con docetaxel en pacientes con CPAI, pero en ellos no se comparan directamente ambos tratamientos[242-244].

ECA (1++)

En la publicación de Small *et al.* se evalúan dos pautas de HT de segunda línea (ketoconazol 400 mg/día + hidrocortisona 40 mg/día + retirada de antiandrógeno *vs.* retirada de antiandrógeno) en pacientes con CPAI. Se obtuvieron unos resultados de supervivencia de 15,3 meses *vs.* 16,7 meses (diferencias no significativas)[242].

ECA (1++)

Petrylak *et al.* analizaron dos pautas de tratamiento QT (docetaxel + estramustina *vs.* mitoxantrone + prednisona), consiguiendo una supervivencia global de 17,5 meses *vs.* 15,6 meses (diferencias significativas)[243].

ECA (1++)

En el estudio de Tannock *et al.* se comparaban otras pautas de tratamiento QT (docetaxel *vs.* mitoxantrone + prednisona). Se obtuvieron unos resultados de supervivencia de 18,9 meses *vs.* 16,5 meses (diferencias significativas)[244].

Opinión de expertos (4)

En la revisión narrativa de Ryan *et al.*[241], los autores enumeran una serie de argumentos que se han utilizado para abogar por una estrategia de tratamiento u otra. Entre los motivos que se han aducido para recomendar aplicar QT en cuanto el tumor se hace hormonorresistente se encuentran los siguientes:

- Se ha probado que la utilización precoz de QT es eficaz en otros tumores sólidos (mama, colorrectal), donde aplicarla inmediatamente después de cirugía se considera el tratamiento estándar cuando la enfermedad está diseminada.
- Según algunos autores, en fases más precoces de la enfermedad puede existir un menor número de células andrógeno-independientes, con lo que la QT tendría un mayor efecto acumulativo.
- Para algunos puede resultar éticamente inaceptable retrasar el ofrecimiento de un tratamiento que es capaz de prolongar la vida y reducir el dolor.

Opinión de expertos (4)

En cuanto a los argumentos que, según Ryan *et al.*, se han utilizado para recomendar el empleo de QT únicamente en los pacientes con enfermedad avanzada y sintomática, están los siguientes[241]:

- En el estudio TAX 327[244] no se encontraron diferencias significativas para el hazard ratio de mortalidad al comparar pacientes sintomáticos y no sintomáticos, lo que para algunos autores sugiere que retrasar el tratamiento con QT hasta que exista clínica no altera los resultados.

  El tiempo hasta progresión de la enfermedad inducido por la deprivación androgénica tiene una duración importante, incluso en pacientes con metástasis.
- Los tratamientos hormonales secundarios, como el ketoconazol, tienen cierta utilidad.

Han transcurrido más de 5 años desde la elaboración de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

– Algunos mantienen que, aunque es posible que la proporción de respuestas a la hormonoterapia de segunda línea sea ligeramente menor que con la quimioterapia, cuando esta respuesta se consigue en un individuo (evaluada mediante PSA), la supervivencia final del paciente puede ser mayor. Por tanto, antes de ofrecer QT puede ser conveniente intentar primero un tratamiento hormonal de segunda línea, especialmente en pacientes con mayor carga de enfermedad y que no refieran dolor de origen tumoral significativo.
– Hay autores que opinan que es posible que la utilización de quimioterapia de forma precoz cause efectos adversos importantes y sea innecesaria en muchos pacientes puesto que no les aportaría beneficios significativos.
– Como no existe una QT de segunda línea estándar (actualmente la alternativa podría ser el mitoxantrone), algunos consideran que es mejor utilizar el docetaxel sólo cuando no exista otra posibilidad de tratamiento. Si no se hace así, según estos autores, es posible que la resistencia a este tratamiento aparezca demasiado pronto, dejando al paciente sin más alternativas de tratamiento que la paliación una vez el tumor se vuelve sintomático.

En conclusión, con la información disponible hasta el momento, es difícil saber si existen o no diferencias entre ambas alternativas de tratamiento en términos de eficacia o seguridad.

Resumen de evidencia

1++	El BAC proporciona una mejora del 3% en la supervivencia a 5 años cuando se compara con castración[222-227]. El beneficio parece limitarse a pacientes que toman antiandrógenos no esteroideos[223-226].
1+	La hazard ratio de mortalidad global mostró una pequeña diferencia estadísticamente significativa a favor del bloqueo con bicalutamida al compararla con castración (HR = 0,8)[228].
1++	Al comparar BAC *vs.* orquiectomía se encontraron mejores resultados en la supervivencia cáncer específica, excepto cuando se usaba BAC con acetato de ciproterona[223,226].
1++	En un análisis de subgrupos, los pacientes con enfermedad *metastásica* tuvieron un OR significativo para supervivencia global a 5 años a favor del BAC (OR = 1,25; [IC 95%: 1,05–1,48]) al compararlo con castración. Cuando el análisis se limitó a estudios de calidad alta el OR no fue significativo (OR = 1,34; [IC 95%: 0,96–1,87])[225].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1++	Hay más frecuencia de toxicidad para el BAC *vs.* castración: diarrea (9,7% *vs.* 1,8%), dolor gastrointestinal (74% *vs.* 1,6%), eventos oftalmológicos (29% *vs.* 5,4%), alteraciones emocionales a 3 y 6 meses (p <0,003) y toxicidad hematológica[223,225,226,229].
1+	En un análisis de subgrupos, la supervivencia global relativa (HT diferida *vs.* inmediata) de los pacientes con cáncer de próstata metastático al año mostró un hazard ratio de supervivencia HR = 1,29; a los 5 años HR = 1,00; a los 10 años HR = 1,88 (todos ellos sin diferencias estadísticamente significativas)[230].
1+	Para la mortalidad cáncer específica hay unos resultados moderadamente mejores con la HT inmediata en pacientes con cáncer de prostata *avanzado* (localmente avanzado o diseminado). Para la mortalidad global no hay diferencias[231].
1+	En pacientes con cáncer de próstata *avanzado*, tratados con HT inmediata o diferida (como tratamiento único o adyuvante a prostatectomía radical) antes de que se generalizara el uso del PSA como herramienta diagnóstica, no se encontraron diferencias para la supervivencia cáncer específica[217].
1++ /1+	La HT diferida es más coste-efectiva en pacientes con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada)[223,231].
1+	Los efectos adversos relacionados con el tratamiento se presentaron con más frecuencia en el grupo de HT inmediata *vs.* HT diferida: genitourinarios (48% *vs.* 13%), sofocos (59% *vs.* 0%), ginecomastia (22% *vs.* 2%), incontinencia (43% *vs.* 30%)[232]. Muertes cardiovasculares: similares resultados en los brazos de tratamiento inmediato y diferido[230,233].
3	En pacientes con cáncer de próstata metastático sometidos a tratamiento intermitente la supervivencia global a 5 años fue del 70%[234].
1-	En pacientes con cáncer de próstata *avanzado* (afectación localmente avanzada o diseminada), la mediana de la tasa de progresión a los 3 años fue significativamente menor para la HT intermitente comparada con la HT continua (7% *vs.* 38,9%)[219].
1-	En pacientes con cáncer de próstata *avanzado*, tras una mediana de seguimiento de 2,4 años, habían muerto por el tumor el 5,7% de los tratados con HT intermitente[219].
1-	En pacientes con cáncer de próstata *avanzado* no se encontraron diferencias significativas al comparar HT intermitente *vs.* HT continua al analizar el riesgo de presentar progresión bioquímica (definida como PSA ≥10 ng/ml). Para Gleason >6, existió una tendencia a menor riesgo de progresión bioquímica en el grupo de HT intermitente (RR = 0,47; [IC 95%: 0,04–4,96]; p = 0,53)[219].
1-	La mayoría de los pacientes que recibieron HT continua o intermitente experimentaron efectos adversos leves-moderados propios de la supresión androgénica (sofocos, pérdida de libido y disfunción eréctil), que en la mayoría de los casos desaparecieron al interrumpir el tratamiento hormonal[219].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1-	Se interrumpió a causa de toxicidad gastrointestinal severa en el 4,4% de los pacientes tratados con HT continua y en el 2,9% de los que recibieron HT intermitente[219].
1+	Para las tasas de impotencia se encontraron mejores resultados para el grupo HT intermitente mientras cesaba el tratamiento (18/25 *vs.* 18/18; RR = 0,72; [IC 95%: 0,56–0,92]; p = 0,008)[235].
1+	Al comparar Acetato de medroxiprogesterona (AMP) *vs.* estramustina en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), no existen diferencias para la progresión a 3 meses ni para la supervivencia global a 1 año, pero sí en el tiempo hasta progresión: 12 a 56 semanas en 13/51 pacientes con AMP; 22 a 28 semanas en 4/51 con estramustina (p = 0,05)[238].
1+	Al comparar AMP *vs.* estramustina en pacientes con CPAI, el tratamiento se interrumpió en 8/51 pacientes que recibían estramustina debido a los efectos secundarios (náuseas, vómitos y diarrea) y en 3/51 pacientes que recibían AMP (edema, toxicidad cardiovascular y aumento del dolor)[238].
4	El único estudio que ha pretendido comparar HT de segunda línea *vs.* QT con docetaxel fue el ECOG 1899[239], que tuvo que concluirse precozmente debido a su baja capacidad de reclutamiento (17 pacientes entre 2003 y 2005)[240,241]. Es improbable que se pueda disponer de un estudio lo bastante potente que compare directamente QT *vs.* HT de segunda línea en estos pacientes[241].
1++	El tratamiento con HT de segunda línea (ketoconazol + retirada de antiandrógeno *vs.* retirada de antiandrógeno) en pacientes con CPAI, tuvo unos resultados de supervivencia de 15,3 meses *vs.* 16,7 meses (diferencias no significativas)[242].
1++	El tratamiento con QT (docetaxel + estramustina *vs.* mitoxantrone + prednisona) en pacientes con CPAI, tuvo unos resultados de supervivencia de 17,5 meses *vs.* 15,6 meses (diferencias significativas)[243].
1++	El tratamiento con QT (docetaxel *vs.* mitoxantrone + prednisona) en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), tuvo unos resultados de supervivencia de 18,9 meses *vs.* 16,5 meses (diferencias significativas)[244].
4	Algunos autores han recomendado aplicar QT en cuanto el tumor se hace hormonorresistente basándose en los siguientes argumentos[241]: - Esta estrategia se ha probado como eficaz en otros tumores sólidos, donde aplicar QT inmediatamente después de cirugía es el tratamiento estándar en enfermedad diseminada. - En fases más precoces puedir existe menor número de células andrógeno-independientes, con lo que la QT tendría un mayor efecto acumulativo. - Para algunos puede ser éticamente inaceptable retrasar el ofrecimiento de un tratamiento capaz de prolongar la vida y reducir el dolor.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ha vigencia no ha sido revisada.

4	Algunos autores han recomendado utilizar QT únicamente en los pacientes con enfermedad avanzada y sintomática basándose en los siguientes argumentos[241]: - En el estudio TAX 327[244] no se encontraron diferencias significativas para el hazard ratio de mortalidad al comparar pacientes sintomáticos y no sintomáticos, lo que para algunos autores sugiere que retrasar la terapia hasta la clínica no altera los resultados. - El tiempo hasta progresión de la enfermedad inducido por la deprivación andrógenica tiene una duración sustancial, incluso en pacientes con metástasis. - Los tratamientos hormonales secundarios, tienen cierta utilidad. - Algunos mantienen que, aunque es posible que la proporción de respuestas a la hormonoterapia de segunda línea sea ligeramente menor que con QT, cuando esta respuesta se consigue en un individuo (evaluada mediante PSA), la supervivencia final del paciente puede ser mayor. Por tanto, antes de ofrecer QT puede ser conveniente intentar primero un tratamiento hormonal de segunda línea, especialmente en pacientes con mayor carga de enfermedad y que no refieran dolor de origen tumoral significativo. - Como no existe una QT de segunda línea estándar, algunos consideran que es mejor ser conservador con el docetaxel y utilizarlo sólo cuando realmente se requiera QT. Si no se hace así, creen que es posible que la resistencia a este tratamiento aparezca demasiado pronto, dejando al paciente sin más alternativas de tratamiento que la paliación una vez el tumor se vuelve sintomático

Recomendaciones

A	En pacientes con cáncer de próstata diseminado en los que se indica hormonoterapia, se recomienda utilizar castración (quirúrgica o química) como tratamiento de primera línea.
D	En pacientes con cáncer de próstata diseminado sintomático, se recomienda tratamiento hormonal.
B	En pacientes con cáncer de próstata diseminado asintomático, la hormonoterapia puede ofrecerse de forma inmediata o diferida (a la aparición de síntomas).
√	En pacientes con cáncer de próstata diseminado y carga tumoral baja se puede valorar la supresión andrógenica intermitente como una alternativa a supresión andrógenica continua si hay buena respuesta al tratamiento hormonal inicial.
√	Para poder indicar hormonoterapia intermitente el paciente debe haber recibido deprivación andrógenica durante al menos 7 meses y haber alcanzado un PSA <4 ng/ml (estable o en descenso durante los meses sexto y séptimo) o una reducción del 90% de los niveles previos al tratamiento. El seguimiento se hará cada 6 meses. Los pacientes que interrumpan la deprivación andrógenica volverán a recibir otro ciclo de supresión andrógenica cuando lo soliciten, cuando el PSA se incremente o cuando aparezcan síntomas clínicos de enfermedad en progresión. Si tras el nuevo ciclo de deprivación andrógenica se normaliza el PSA, puede volverá interrumpirse la hormonoterapia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	En pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente (en los que han fallado la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo) se puede ofrecer la aplicación de hormonoterapia de segunda línea antes de iniciar un tratamiento con quimioterapia.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente (con fallo de la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo), se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de la hormonoterapia de segunda línea, comparándola con la quimioterapia que haya demostrado eficacia.

8.2. Quimioterapia

Preguntas para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente, ¿qué es más eficaz y seguro para la mejora de la supervivencia global, la respuesta clínica o bioquímica, la supervivencia libre de progresión y la reducción de efectos adversos: estramustina, mitoxantrone, docetaxel, docetaxel-estramustina, vinorelbina o etopósido?
- En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente a los que se les va a dar quimioterapia, ¿es más eficaz y segura iniciarla en el momento de la progresión bioquímica o esperar a la progresión clínica?
- En el paciente con cáncer de próstata diseminado en progresión tras tratamiento hormonal al que se le va a dar quimioterapia, ¿se modifica la eficacia y la seguridad si se suprimen los agonistas LH-RH?

8.2.1. Elección de la pauta quimioterápica de primera línea

En los hombres con cáncer de próstata hormonorrefractario, se hace necesario evaluar otras alternativas terapéuticas. Una posibilidad es la quimioterapia (QT) citotóxica sistémica, cuyos resultados difieren según los fármacos utilizados. De manera estándar, tanto el docetaxel como el mitoxantrone se administran asociados a corticoides. Se puede emplear prednisona o dexametasona[237].

La revisión de Shelley *et al.*[237], analiza el uso de QT en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), apenas presenta estudios que comparen entre sí la mayoría de estos fármacos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Mitoxantrone + corticoide *vs.* corticoide

ECA (1+)

El primer quimioterápico que se consideró estándar de tratamiento en pacientes con CPAI fue el mitoxantrone, analizado por varios estudios en los que se comparaba mitoxantrone (dosis 12–14 mg/m^2 cada 3 semanas) + corticoide *vs.* corticoide[245-247].

ECA (1+)

El uso de mitoxantrone consiguió una disminución significativa de la intensidad del dolor (descenso de 2 puntos en una escala de 6). En este estudio, el porcentaje de pacientes que consiguieron paliación fue 29% *vs.* 12% (p = 0,01)[247].

ECA (1+)

También se consiguió un aumento de la calidad de vida en los pacientes tratados con mitoxantrone, debido a la mejoría del estado emocional (p = 0,04), la disminución de trastornos familiares (p = 0,02), menor frecuencia de dolor (p = 0,06) o la existencia de dolor menos intenso (p = 0,03), aunque los criterios de dificultad en la función sexual y urológica favorecieron los tratados con hidrocortisona de forma exclusiva[245].

ECA (1+)

En otro estudio, las escalas de calidad de vida fueron generalmente mejores en los pacientes que recibieron mitoxantrone y respondieron a la paliación del dolor[247].

ECA (1+)

En pacientes asintomáticos, con una mediana de seguimiento de 22 meses, con el uso de mitoxantrone aumentó el número de pacientes que lograron una disminución de más del 50% en los niveles de PSA (p = 0,007)[246].

ECA (1+)

Con la utilización del quimioterápico, se obtuvo un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, en el tiempo hasta progresión de la enfermedad (p = 0,02[245]; p = 0,018[246]).

ECA (1+)

En ninguno de los tres estudios el mitoxantrone consiguió que la supervivencia global aumentara de forma significativa[245-247].

ECA (1+)

Las toxicidades principales se asociaron con mitoxantrone e incluyeron neutropenia grado 3–4 (7%), náuseas y vómitos, alopecia (24%) y cardiotoxicidad (66%)[247]. En otro estudio, la cardiotoxicidad de grado 3–4 apareció en el 5% de los pacientes que recibieron mitoxantrone, y la toxicidad hematológica fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron el quimioterápico[245].

Docetaxel + corticoide *vs.* mitoxantrone + corticoide

ECA (1++)

Los resultados de eficacia del docetaxel se compararon con el mitoxantrone (el quimioterápico de referencia en aquel momento) en el estudio de Tannock *et al.* de 2004[244] que incluía 1.006 hombres con CPAI. En este ensayo, hubo dos pautas diferentes de administración del docetaxel: unos pacientes lo recibieron a dosis de 75 mg/m^2 cada 3 semanas y otros mediante un régimen semanal (30 mg/m^2/semana en un ciclo de 6 semanas). El mitoxantrone se administró a dosis de 12 mg/m^2 cada 3 semanas.

Han transcurrido más de 5 años desde publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cuando el docetaxel se comparó con el mitoxantrone, los hazard ratio de mortalidad fueron: HR = 0,76; [IC 95%: 0,62–0,94]; (p = 0,009) para el docetaxel cada 3 semanas y HR = 0,91; [IC 95%: 0,75–1,11]; (p = 0,36) para el régimen semanal. Es decir, se apreció una mejoría significativa en la supervivencia global con el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con el mitoxantrone (reducción del riesgo de muerte: 24%).

También se observó una reducción significativa del dolor en los pacientes que recibieron el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con el mitoxantrone (35% *vs.* 22%; p = 0,01), pero no con el régimen semanal (31%). La mediana de la duración de la respuesta al dolor (3,5 *vs.* 5,6 meses) no fue significativamente diferente entre los grupos.

La calidad de vida también mostró una mejoría significativa en los pacientes tratados con el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con los tratados con mitoxantrone (22% *vs.* 13%; p = 0,009).

La neutropenia grados 3 y 4 en los pacientes incluidos en el régimen de cada 3 semanas fue más frecuente, de forma significativa, que en los que recibieron docetaxel semanal o mitoxantrone (32% *vs.* 2% *vs.* 22%), aunque la frecuencia de neutropenia febril fue menor de 4% en todos los grupos.

Hubo alta frecuencia de náuseas y vómitos en todas las pautas (38% a 42%). La diarrea fue significativamente más frecuente en los regímenes con docetaxel.

La interrupción del tratamiento con docetaxel se debió a fatiga, eventos musculoesqueléticos, cambios en las uñas, neuropatía sensorial e infección. En el grupo de mitoxantrone la razón principal fue la disfunción cardiaca.

Docetaxel + estramustina + corticoide *vs.* mitoxantrone + corticoide

La combinación de docetaxel y estramustina también ha sido comparada con el mitoxantrone en pacientes con CPAI. El estudio de Petrylak *et al.*[243] administró a un grupo docetaxel (60 mg/m^2 el día 2) y estramustina (280 mg/m^2 los días 1–5), y al otro grupo mitoxantrone (12 mg/m^2 el día 1). En el estudio de Oudard *et al.*[248] hubo 3 ramas de tratamiento: una que recibió docetaxel a dosis de 70 mg/m^2 (administrada el día 2 cada 3 semanas) y estramustina (280 mg/m^2 administrados en 3 dosis al día en los días 1–5); otra que recibió docetaxel a dosis de 35 mg/m^2 (los días 2 y 9, repitiendo esta pauta cada 3 semanas) y estramustina (la misma pauta), y otra que recibió mitoxantrone (12 mg/m^2 cada 3 semanas). ECA (1++)

En el estudio de Petrylak *et al.* se observó una mejoría significativa en la supervivencia global para los tratados con docetaxel y estramustina (17,5 meses *vs.* 15,6 meses, p = 0,02)[243]. Sin embargo, en el estudio de Oudard *et al.*, aunque la mediana de la supervivencia global fue mayor para los tratados con docetaxel (18,6 y 18,4 meses) que para los tratados ECA (1++)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

con mitoxantrone (13,4 meses), no se encontraron diferencias significativas entre los regímenes (p = 0,3)[248].

ECA (1++) En cuanto al tiempo de progresión de la enfermedad, se encontraron mejorías significativas para los que recibieron tratamiento combinado [6,3 meses *vs.* 3,2 con p <0,001 en un estudio[243]; p <0,00001 en otro[248]].

ECA (1++) El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta del PSA (disminución de los niveles en al menos un 50%) fue mejor, de forma significativa, en los pacientes tratados con docetaxel y estramustina [50% *vs.* 27%, con p <0,001 en un estudio[243]; p <0,00001 en otro[248]].

ECA (1++) Con respecto al alivio del dolor, en el estudio de Petrylak *et al.* no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos cuando fue evaluado por los pacientes[243]. Sin embargo, en el estudio de Oudard *et al.* hubo mejoría significativa en el índice de dolor para cada uno de los dos grupos en los que se incluía docetaxel (70 mg/m^2 y 35 mg/m^2) cuando se compararon con mitoxantrone (40% y 29% *vs.* 17%)[248].

ECA (1++) Se observó una mejoría significativa en el estado funcional del ECOG en los pacientes tratados con docetaxel comparado con mitoxantrone (60% y 48% *vs.* 28%, respectivamente)[248].

ECA (1++) Con la combinación docetaxel-estramustina se encontraron más efectos secundarios digestivos (p = 0,001), náuseas y vómitos (p = 0,001), infección (p = 0,004), toxicidad metabólica (p <0,001) y disfunción neurológica (p = 0,001)[243]. Además, se observó trombosis provocada por estramustina en el 7% en los pacientes tratados con docetaxel, a pesar de recibir tratamiento anticoagulante[248].

ECA (1++) La granulocitopenia grado 3 y 4 fue la toxicidad más frecuente en los pacientes tratados con docetaxel 70 mg/m^2 y con mitoxantrone (37% y 48%, respectivamente), aunque no se observó con la dosis inferior de docetaxel[248].

Docetaxel + estramustina + corticoide *vs.* docetaxel + corticoide

ECA (1++) La comparación de docetaxel-estramustina *vs.* docetaxel en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) y metastásico ha sido evaluada por el estudio de Eynard *et al.*[249], en el que se aplicaba docetaxel (70 mg/m^2 el día 2) y estramustina (280 mg/m^2 administrados en 2 dosis al día en los días 1–5) en un grupo de pacientes (n = 47), y docetaxel (75 mg/m^2 el día 1) en el otro (n = 44).

La respuesta en el PSA (disminución del nivel de PSA en ≥50% mantenida durante ≥3 semanas) fue: 68% [IC 95%: 55–81] *vs.* 30% [IC 95%: 16–43], con diferencias estadísticamente significativas. La mediana de la duración de la respuesta en el PSA fue de 6,0 meses en ambos grupos.

La mediana del tiempo hasta progresión fue de 5,7 meses [IC 95%: 4,7–6,8] *vs.* 2,9 meses [IC 95%: 2,0–6,9], y la mediana del tiempo de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

supervivencia de 19,3 meses [IC 95%: 14,6–25,9] *vs.* 17,8 meses [IC 95%: 11,8–20,9], ambas sin diferencias significativas.

La toxicidad hematológica y no hematológica, y la calidad de vida fueron similares en ambos grupos.

El 6% de los pacientes de los tratados de forma combinada tuvieron flebitis, posiblemente debida a estramustina. Hubo 1 paciente en cada grupo que decidió abandonar el estudio debido a toxicidad. Se produjo 1 muerte antes de 30 días relacionada con el tratamiento en el grupo de docetaxel (edema pulmonar)[249].

Aunque los resultados en eficacia son similares, hay que tener en cuenta que en el estudio de Petrylak *et al.* apareció un 15% de eventos cardiovasculares en el grupo de docetaxel-estramustina[243]. Como se trata además de pacientes de edad muy elevada y con comorbilidades asociadas, se hace necesario valorar la necesidad de añadir estramustina al tratamiento con docetaxel, puesto que solamente aporta un aumento en la tasa de respuesta al PSA[249] a expensas de un posible incremento en la toxicidad.

8.2.2. Momento de iniciar la quimioterapia

Un aumento de los niveles de PSA es un signo que presume y anticipa la progresión de la enfermedad en el cáncer de próstata, y también sirve para valorar la respuesta al tratamiento instaurado. En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) en los que se decide administrar quimioterapia (QT) citotóxica, se puede considerar hacerlo en el momento de la recidiva bioquímica o ante la progresión clínica[4,16,17].

No se han localizado estudios que comparen directamente la utilización de QT en estas dos situaciones, puesto que la eficacia de la quimioterapia sólo se ha evaluado en el momento de la progresión clínica[237].

En la guía de práctica clínica de la *European Association of Urology*[4] se recomienda instaurar un régimen de quimioterapia en el caso de pacientes con CPAI en los que aparecen dos aumentos consecutivos de PSA sobre los valores de referencia, y un nivel de PSA superior a 5 ng/ml. También se recomienda decidir el momento de iniciar el régimen de quimioterapia de forma individualizada.

Opinión de expertos (4)

8.2.3. Utilización de los agonistas LHRH junto con QT

En los pacientes con CPAI tratados con hormonoterapia de primera línea (supresión androgénica o bloqueo androgénico completo) en los que se decide aplicar QT citotóxica, existe la posibilidad de mantener el tratamiento con agonistas LHRH o retirarlo[16].

No se han localizado estudios que comparen directamente estas dos alternativas de tratamiento, ni siquiera en la revisión Cochrane de Shelley *et al.* del año 2006 que analiza el uso de QT en pacientes con CPAI[237].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Dos revisiones no sistemáticas[250,251] recientes (2006 y 2007) incluyen un breve comentario sosteniendo que se puede continuar con el tratamiento de castración química, pero no presentan estudios controlados que sustenten esta afirmación.

La estrategia de manejo habitual de estos pacientes consiste en mantener el tratamiento con agonistas LHRH cuando se inicia el tratamiento con QT, lo que habitualmente se justifica por los profesionales sanitarios debido a la intención de que no haya una estimulación sobre las células hormonosensibles que puedan existir en el paciente.

Hay que tener en cuenta también que, cuando un paciente ha recibido tratamiento con agonistas LHRH durante largo tiempo y se retiran, los niveles de testosterona pueden tardar más de un año en recuperar sus valores normales.

Resumen de evidencia

1+	El uso de mitoxantrone con corticoide consiguió una disminución significativa de la intensidad del dolor, comparado con corticoide. El porcentaje de pacientes que consiguieron paliación fue 29% *vs.* 12% (p = 0,01)[247].
1+	Se consiguió un aumento de la calidad de vida con mitoxantrone + corticoide, debido a la mejoría del estado emocional (p = 0,04), la disminución de trastornos familiares (p = 0,02), la existencia de dolor menos frecuente (p = 0,06) y de dolor menos intenso (p = 0,03). Las dificultades en la función sexual y urológica favorecieron la opción de hidrocortisona sola[245]. Las escalas de calidad de vida fueron generalmente mejores en los pacientes que recibieron mitoxantrone y respondieron a la paliación del dolor[247].
1+	En pacientes asintomáticos, con una mediana de seguimiento de 22 meses, con el uso de mitoxantrone y corticoide aumentó el número de pacientes que lograron una disminución de más del 50% en los niveles de PSA (p = 0,007), en comparación con los que recibieron sólo corticoide[246].
1+	El mitoxantrone con corticoide obtuvo un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, en el tiempo hasta progresión de la enfermedad (p = 0,02; p = 0,018), en comparación con sólo corticoide[245,246].
1+	El mitoxantrone con corticoide, comparado con corticoide, no consiguió descender la supervivencia global de forma significativa[245-247].
1+	Las toxicidades asociadas con mitoxantrone incluyeron las siguientes: neutropenia grado 3–4 (7%), náuseas y vómitos, alopecia (24%) y cardiotoxicidad (66%)[247]. La cardiotoxicidad de grado 3–4 apareció en el 5% de los pacientes que recibieron mitoxantrone. La toxicidad hematológica fue significativamente mayor para el grupo mitoxantrone[245].
1++	Cuando el docetaxel se comparó con mitoxantrone, los hazard ratio para la mortalidad fueron HR = 0,76; [IC 95%: 0,62–0,94]; p = 0,009) para docetaxel cada 3 semanas y HR = 0,91; [IC 95%: 0,75–1,11]; p = 0,36) para el régimen semanal. Existe una mejoría significativa en la supervivencia global con el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con el mitoxantrone (reducción del riesgo de muerte: 24%)[244].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1++	Se observó una reducción significativa del dolor en los pacientes que recibieron el régimen de docetaxel cada 3 semanas comparado con mitoxantrone (35% *vs.* 22%; p = 0,01), pero no con el régimen semanal (31%). La mediana de la duración de la respuesta al dolor (3,5 meses *vs.* 5,6 meses) no fue significativamente diferente entre los grupos[244].
1++	La calidad de vida mostró una mejoría significativa en los pacientes tratados con el régimen de docetaxel cada 3 semanas, comparado con los tratados con mitoxantrone (22% *vs.* 13%; p = 0,009)[244].
1++	La neutropenia grado 3–4 fue más frecuente, de forma significativa, en los pacientes que recibieron el régimen de cada 3 semanas que en los que recibieron docetaxel semanal o mitoxantrone (32% *vs.* 2% *vs.* 22%), aunque la frecuencia de neutropenia febril fue inferior al 4% en todos los grupos[244].
1++	Se registró alta frecuencia de náuseas y vómitos en todas las pautas de tratamiento con docetaxel o mitoxantrone (38% a 42%). La diarrea fue significativamente más frecuente en los regímenes con docetaxel[244].
1++	La interrupción del tratamiento con docetaxel se debió a fatiga, eventos musculoesqueléticos, cambios en las uñas, neuropatía sensorial e infección. En el grupo de mitoxantrone, la razón principal fue la disfunción cardíaca[244].
1++	En un estudio se observó una mejoría significativa en la supervivencia global para los pacientes tratados con docetaxel-estramustina (17,5 meses *vs.*. 15,6 meses, p = 0,02), al compararlo con mitoxantrone[243]. Sin embargo, en otro estudio, aunque la mediana de la supervivencia global fue mayor para los dos grupos de pacientes tratados con docetaxel (18,6 y 18,4 meses) que para los tratados con mitoxantrone (13,4 meses), no se encontraron diferencias significativas entre los regímenes (p = 0,3)[248].
1++	Con respecto al tiempo de progresión de la enfermedad, se encontraron mejorías significativas para los pacientes que recibieron tratamiento de docetaxel + estramustina, comparados con los pacientes tratados con mitoxantrone [6,3 meses *vs.* 3,2; p <0,001 en un estudio[243], p <0,00001 en otro[248]].
1++	El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta del PSA (disminución de los niveles de PSA en ≥50%) fue mejor, de forma significativa, en los pacientes tratados con docetaxel-estramustina que en los pacientes tratados con mitoxantrone [50% *vs.* 27%; p <0,001 en un estudio[243], p <0,00001 en otro[248]].
1++	Con respecto al alivio del dolor, en un estudio no se encontraron diferencias significativas entre docetaxel + estramustina *vs.* mitoxantrone cuando fue evaluado por los pacientes[243]. Sin embargo, en otro se halló mejoría significativa en el índice de dolor para cada uno de los dos grupos en los que se incluía docetaxel (70 mg/m^2 y 35 mg/m^2) cuando se compararon con el grupo de mitoxantrone (40% y 29% *vs.* 17%)[248].
1++	Se observó una mejoría significativa en el estado funcional del ECOG en los pacientes tratados con docetaxel (60% y 48% *vs.* 28%, respectivamente), comparado con mitoxantrone[248].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1++	Docetaxel-estramustina fue significativamente más tóxico (que mitoxantrone) en cuanto a efectos secundarios digestivos (p = 0,001), náuseas y vómitos (p = 0,001), infección (p = 0,004), toxicidad metabólica (p <0,001) y disfunción neurológica (p = 0,001)[243]. Se observó trombosis provocada por estramustina en el 7% de los pacientes tratados con docetaxel a pesar de recibir tratamiento anticoagulante[248].
1++	La granulocitopenia grado 3 y 4 fue la toxicidad más frecuente en los pacientes tratados con docetaxel 70 mg/m^2 y con mitoxantrone (37% y 48%, respectivamente), aunque no se observó con la dosis menor de docetaxel[248].
1++	Al comparar docetaxel-estramustina *vs.* docetaxel, la respuesta en el PSA (disminución del nivel de PSA en ≥50% mantenida durante ≥3 semanas) fue 68% [IC 95%: 55–81] *vs.* 30% [IC 95%: 16–43], con diferencias estadísticamente significativas. La mediana de la duración de la respuesta en el PSA fue de 6,0 meses en ambos grupos[249].
1++	Al comparar docetaxel-estramustina *vs.* docetaxel, la mediana del tiempo hasta progresión fue de 5,7 meses [IC 95%: 4,7–6,8] *vs.* 2,9 [IC 95%: 2,0–6,9] meses, y la mediana del tiempo de supervivencia de 19,3 meses [IC 95%: 14,6–25,9] *vs.* 17,8 [IC 95%: 11,8–20,9] meses; ambas sin diferencias significativas[249].
1++	Al comparar docetaxel-estramustina *vs.* docetaxel, la toxicidad hematológica y no hematológica, y la calidad de vida fueron similares en ambos grupos[249].
1++	Al comparar docetaxel-estramustina *vs.* docetaxel, el 6% de los pacientes de los tratados de forma combinada tuvieron flebitis, posiblemente debida a estramustina. Hubo 1 paciente en cada grupo que decidió abandonar el estudio por toxicidad. Se produjo 1 muerte antes de 30 días relacionada con el tratamiento en el grupo de docetaxel (edema pulmonar)[248].
4	La guía de práctica clínica de la *European Association of Urology* recomienda instaurar un régimen de quimioterapia en el caso de pacientes con CPAI en los que aparecen dos aumentos consecutivos de PSA sobre los valores de referencia, y un nivel de PSA superior a 5 ng/ml. También se recomienda decidir el momento de iniciar el régimen de quimioterapia de forma individualizada[4].
4	No se han localizado estudios de calidad suficiente que comparen quimioterapia (QT) de forma exclusiva *vs* QT + agonistas LHRH[237].
4	Hay autores que opinan que se pueden seguir aplicando agonistas LHRH durante el tratamiento con quimioterapia[250,251].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

B	En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) y metastásico, cuando se plantea utilizar tratamiento quimioterápico se recomienda utilizar docetaxel (dosis 75 mg/m^2 cada 3 semanas) con corticoide.
√	En pacientes con CPAI y metastásico, no se recomienda la asociación de docetaxel-estramustina de forma sistemática.
√	A los pacientes con recaída bioquímica, andrógeno-independencia, asintomáticos y sin enfermedad metastásica documentada se les puede ofertar un inicio precoz de quimioterapia, especialmente en el marco de ensayos clínicos aleatorizados.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: A los pacientes con recaída bioquímica, andrógeno-independencia, asintomáticos y sin enfermedad metastásica documentada se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen el inicio precoz de quimioterapia frente al inicio diferido.
√	En los pacientes con andrógeno-independencia en los que se decida utilizar quimioterapia, los agonistas LHRH pueden seguir aplicándose.
√	RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIÓN: A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente a quienes se decida tratar con quimioterapia, se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de la quimioterapia de forma exclusiva comparada con quimioterapia asociada a agonistas de LHRH.

8.3. Bifosfonatos y radiofármacos

Preguntas para responder:

- En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿la intervención con bifosfonatos (ácido zoledrónico), frente a no hacer nada mejora la supervivencia libre de eventos óseos, el dolor óseo y la calidad de vida, y permite una disminución de las dosis de analgésicos?
- En el paciente con cáncer de próstata diseminado, ¿permite la administración de radiofármacos un mejor control y/o una reducción del dolor óseo metastásico?

8.3.1. Bifosfonatos

En más del 80% de pacientes con cáncer de próstata avanzado aparecen metástasis óseas, en columna, pelvis, costillas y otras localizaciones. La mediana de supervivencia tras su aparición es de unos 3 años, y durante este periodo, los pacientes pueden sufrir dolor, hipercalcemia, fracturas óseas y compresión medular[252].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Las metástasis óseas se asocian a la aparición de dolor y eventos esqueléticos[253]. En el cáncer de próstata son predominantemente osteoblásticas (formadoras de hueso). Parece que antes de que exista formación anormal de hueso aparece activación de la resorción osteoclástica (destructora de hueso), que se asocia con dolor óseo. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la resorción ósea[252].

Densidad ósea y eventos esqueléticos

ECA (1+)

Hay evidencia consistente, procedente de ensayos randomizados, de que el tratamiento con bifosfonatos aumenta la densidad ósea de la columna lumbar en hombres que reciben hormonoterapia por cáncer de próstata. En los pacientes tratados con bifosfonatos se observó un aumento medio de la densidad ósea del 1–5% en el primer año del tratamiento hormonal. Sin embargo, en los que recibieron placebo o tratamiento estándar, se observó un descenso medio significativo de 0,4–4,9% durante el mismo periodo. La diferencia entre ambos grupos fue de aproximadamente el 5% a favor de los bifosfonatos[254-258].

ECA (1++)

En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), los bifosfonatos lograron una modesta reducción de los eventos esqueléticos (como la aparición de fracturas patológicas, la compresión medular o la necesidad de tratamiento quirúrgico o radioterápico de las metástasis óseas) en comparación con el placebo: 37,8% *vs.* 43,0%; reducción absoluta del riesgo del 5,2%[252].

ECA (1-)

Saad *et al.* han estudiado la utilización de ácido zoledrónico en pacientes con CPAI, con una alta tasa de pérdidas (oscilando entre 62% y 72% según el grupo de tratamiento). En este estudio, el zoledronato a dosis de 4 mg produjo un descenso en la proporción de pacientes con eventos esqueléticos estadísticamente significativo cuando se comparaba con placebo. Sin embargo, cuando se comparaba ácido zoledrónico a dosis de 8 mg (posteriormente reducido a 4 mg) *vs.* placebo la diferencia no era significativa[259]. Además, el zoledronato redujo la incidencia de episodios esqueléticos un 36% (RR = 0,640; p = 0,002)[260]. Esta reducción fue máxima en los pacientes sin dolor[261]. Este bifosfonato retrasaba el primer episodio esquelético en más de 5 meses (p = 0,009; diferencias significativas al compararlo con placebo)[260]. Se obtuvo un RR significativo para la proporción de pacientes con algún episodio esquelético (RR = 0,71 [IC 95%: 0,50–0,99]) cuando se comparaba ácido zoledrónico *vs.* placebo[262].

ECA (1+/1-)

Al comparar ácido zoledrónico *vs.* placebo o tratamiento estándar en pacientes con CPAI no aparecieron fracturas sintomáticas en el año posterior al inicio de hormonoterapia. En cuanto a las fracturas asintomáticas, no se observaron diferencias en las tasas de ambos grupos[258]. En otro estudio con el mismo diseño, el riesgo relativo para la proporción de pacientes con fracturas patológicas fue significativo: RR = 0,57; [IC 95%: 0,38–0,88][262].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En pacientes con CPAI, las tasas de compresión espinal, cirugía ósea y radioterapia ósea no difirieron de forma significativa al comparar bifosfonato y placebo[252]. ECA (1++)

Alivio del dolor

En varones con CPAI hubo una tendencia no significativa a obtener mejores resultados con los bifosfonatos que con placebo para el alivio del dolor por metástasis óseas[252]. ECA (1++)

La utilización de ácido zoledrónico en CPAI a dosis de 8 mg produce una mejoría en la puntuación media de dolor a los 15 meses del tratamiento cuando se compara con placebo (p = 0,026), pero no existen diferencias significativas si se compara este bifosfonato a dosis de 4 mg con placebo (p = 0,134). No hubo diferencias significativas en las escalas de analgesia al comparar cada una de estas pautas de bifosfonato con placebo[259]. ECA (1-)

En varones con CPAI, el ácido zoledrónico, produjo reducciones significativas a largo plazo del dolor óseo, cuando se comparaba con placebo[260]. ECA (1-)

La utilización de bifosfonatos en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente produjo un descenso del consumo de analgésicos, en comparación con placebo[252]. ECA (1++)

Supervivencia

En pacientes con CPAI, la mediana de tiempo de supervivencia fue 464 días para los pacientes tratados con placebo, 546 días para los pacientes que recibieron zoledronato a 4 mg (p = 0,091) y 407 días para los pacientes que recibieron dosis de 8 mg (p = 0,386)[259]. ECA (1-)

Efectos adversos y calidad de vida

En hombres con cáncer de próstata metastásico tratados con deprivación androgénica, al comparar bifosfonatos *vs.* placebo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de aparición de efectos adversos severos[255,257,258]. ECA (1+)

En pacientes con CPAI el ácido zoledrónico produjo un deterioro de la función renal: 15,2% de los pacientes tratados a dosis de 4 mg y 20,7% de los que recibieron una dosis de 8 mg; 11,5% de los tratados con placebo[259]. ECA (1-)

En pacientes con CPAI, la calidad de vida no difirió de forma significativa al comparar bifosfonatos y placebo[252]. ECA (1++)

Una revisión sistemática[263] de 2007 localizó sólo 26 casos de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos que hubie- RS de series de casos (3)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ran sido publicados en la literatura. De los 26 casos encontrados, el 87% de los casos aparecieron en mujeres, el 78% en mayores de 60 años. En el 80% en la zona de la osteonecrosis existía daño dental o habían recibido cirugía con anterioridad al tratamiento. No se observó relación clara entre la duración del tratamiento con bifosfonatos y la aparición de osteonecrosis mandibular. Hay que tener en cuenta que la frecuencia de este efecto adverso es muy baja: sólo apareció 1 caso en una serie de más de 7.000 mujeres tratadas durante 3 años con ácido zoledrónico. Se calcula una incidencia de 1 caso por cada 10.000–100.000 habitantes/año en pacientes tratados con bifosfonatos.

A pesar de esta frecuencia tan baja de osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos, existe una alerta de la Agencia Española del Medicamento sobre este efecto adverso, recomendando hacer una revisión dental previa y no someter al paciente a intervenciones dentales invasivas mientras está siendo tratado con bifosfonatos por vía parenteral[264].

8.3.2. Radiofármacos

La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI) tienen metástasis óseas dolorosas. El estroncio-89 (Sr-89) y el samario-153 (Sm-153) son radioisótopos emisores de radiación beta que se administran de forma intravenosa en estos pacientes[4,16,265].

Alivio del dolor

ECA (1++)

Al comparar la disminución del dolor notificado en pacientes tratados con Sr-89 *vs.* placebo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos a largo plazo (1–3 años), pero sí se hallaron diferencias a corto plazo (5 semanas)[266,267]. Cuando se comparó Sr-89 *vs.* radioterapia externa (RTE) local, en algunos estudios se encontró menor dolor en el grupo tratado con Sr-89 + radioterapia (RT), aunque en otros no se encontraron diferencias[268,269]. Cuando se comparó Sr-89 + RT local *vs.* RT local, el dolor notificado fue similar en ambos grupos, aunque la aparición de nuevas localizaciones con dolor fue significativamente mayor en el grupo que recibió radioterapia externa[270,271].

Parece que el Sr-89 es efectivo para el control del dolor en metástasis óseas en hasta el 70% de los pacientes[17].

ECA (1++)

En el estudio de Sartor *et al.*[272] se observa que el uso de Sm-153 tiene efectos positivos en el dolor referido a 1–4 semanas después de iniciar el tratamiento, en comparación con placebo (coeficiente de correlación r = 0,78; p <0,0001). Además, disminuye el uso de opioides a las 3–4 semanas de iniciar el tratamiento (p <0,0284).

El Sm-153 consigue una mayor proporción de pacientes en los que se consigue disminuir el dolor referido al iniciar el tratamiento (38% *vs.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

18%; p = 0,008), en comparación con placebo. Lo mismo ocurre a las 4 semanas de iniciar el tratamiento (55% *vs.* 35%)[272].

Supervivencia

Al comparar Sr-89 *vs.* RTE local, la supervivencia libre de progresión bioquímica fue comparable entre ambos grupos y la supervivencia global, significativamente mayor en el grupo que recibió RTE[270]. Sin embargo, en un ensayo diferente que realizaba la misma comparación, la supervivencia global fue similar en ambos grupos[271]. — ECA (1+,++)

Al comparar Sr-89 *vs.* placebo, en el grupo tratado con Sr-89 se obtuvo mejor supervivencia global a 2 años[267]. Cuando se comparó Sr-89 + RT local *vs.* RT local no se encontraron diferencias en la supervivencia global[268], pero cuando se comparaban Sr-89 + quimioterapia (QT) *vs.* QT se encontraron mejores resultados de supervivencia global para el grupo Sr-89[273]. — ECA (1++)

Efectos adversos y calidad de vida

El Sr-89 se asoció con toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia) en aproximadamente 30–50% de los pacientes que lo recibieron (normalmente moderada, grado ≤2)[17].

En los ensayos clínicos aleatorizados que compararon Sr-89 *vs.* RTE local, la tasa de efectos adversos (toxicidad hematológica y náuseas o vómitos) fue similar en ambos grupos[270,271]. — ECA (1++)

El único efecto adverso asociado de forma estadísticamente significativa al Sm-153 en un ensayo fue mielosupresión temporal y leve[272]. En la guía de práctica clínica de la *European Association of Urology* se concluye que el uso precoz de radioisótopos puede hacer más difícil la administración de quimioterapia, debido a que causan mielosupresión[4]. — Diversos tipos de estudios (1++/4)

Al comparar Sr-89 + RT local *vs.* RT local no se encontraron diferencias significativas con respecto a la calidad de vida[269]. — ECA (1++)

En España, el uso de Sr-89 para el tratamiento de metástasis óseas sólo está autorizado para el cáncer de próstata. El Sm-153 está autorizado para ésta y otras neoplasias con afectación ósea, como mama o pulmón. Por este motivo, en nuestro país es frecuente que los Servicios de Medicina Nuclear tengan más experiencia en el uso del samario que del estroncio.

Aunque tanto el Sr-89 como el Sm-153 son emisores de radiación beta[265], el Sm-153 también emite radiación gamma, permitiendo comprobar directamente la distribución del radiofármaco con una prueba de imagen tras el tratamiento, lo que no puede hacerse con el estroncio.

Parece que en pacientes bien seleccionados (cuando otros tratamientos analgésicos han fallado), el tratamiento con radiofármacos es eficaz para disminuir el dolor, aunque antes de proponerse su utilización debería haberse planteado el uso de quimioterapia de primera línea.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de evidencia

1+	En pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con deprivación androgénica se compararon bifosfonatos *vs.* placebo o tratamiento estándar. En los tratados con bifosfonatos se observó un aumento medio de la densidad ósea de la columna lumbar del 1–5% en el primer año del tratamiento hormonal. En los que recibieron placebo o tratamiento estándar, hubo un descenso medio significativo de 0,4–4,9% durante el mismo periodo. La diferencia entre ambos grupos fue aproximadamente 5% a favor de los bifosfonatos[254-258].
1++	En pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), hubo una modesta reducción de los eventos esqueléticos en los tratados con bifosfonatos *vs.* placebo: 37,8% *vs.* 43,0%; reducción absoluta del riesgo del 5,2%[252].
1-	En pacientes con CPAI, el ácido zoledrónico a dosis de 4 mg produce un descenso en la proporción de pacientes con eventos esqueléticos estadísticamente significativa cuando se comparaba con placebo. Sin embargo, cuando se comparaba ácido zoledrónico a 8 mg (posteriormente reducido a 4 mg) *vs.* placebo la diferencia no era significativa[259].
1-	En pacientes con CPAI, el ácido zoledrónico redujo la incidencia de episodios esqueléticos un 36% (RR = 0,640; p = 0,002)[260]. Esta reducción fue máxima en los pacientes sin dolor[261]. Este bifosfonato retraso el primer episodio esquelético en más de 5 meses (p = 0,009; diferencias significativas al compararlo con placebo)[260].
1-	En pacientes con CPAI tratados con zoledronato, el RR para la proporción de pacientes con algún episodio esquelético fue significativo (en comparación con placebo): RR = 0,71 [IC 95%: 0,50–0,99][262].
1+/1-	En un estudio con pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con deprivación androgénica en los que se comparó ácido zoledrónico *vs.* placebo o tratamiento estándar, no aparecieron fracturas sintomáticas en el año posterior al inicio de la hormonoterapia. No se observaron diferencias en las tasas de fracturas asintomáticas de ambos grupos[258]. En otro ensayo con el mismo diseño, el RR para la proporción de pacientes con fracturas patológicas fue significativo: RR = 0,57; [IC 95%: 0,38–0,88][262].
1++	En pacientes con CPAI, las tasas de compresión espinal, cirugía ósea y radioterapia ósea no difirieron de forma significativa al comparar bifosfonato y placebo[252].
1++	En pacientes con CPAI, hubo una tendencia a obtener mejores resultados para el alivio del dolor por metástasis óseas[252] con los bifosfonatos que con placebo.
1-	En pacientes con CPAI, el ácido zoledrónico a dosis de 8 mg produce una mejoría en la puntuación media de dolor a los 15 meses del tratamiento cuando se compara con placebo (p = 0,026), pero no existen diferencias significativas si se compara este bifosfonato a dosis de 4 mg con placebo (p = 0,134). No hubo diferencias significativas en las escalas de analgesia al comparar cada una de estas dosis con placebo[259].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1-	En pacientes con CPAI, el ácido zoledrónico produjo reducciones significativas a largo plazo del dolor óseo, en comparación con placebo[260].
1++	La utilización de bifosfonatos en pacientes con cáncer de próstata andrógeno-independiente produjo un descenso del consumo de analgésicos, en comparación con placebo[252]
1-	En pacientes con CPAI, la mediana de tiempo de supervivencia fue 464 días para los tratados con placebo, 546 días para el grupo de los que recibieron zoledronato a 4 mg (p = 0,091) y 407 días para los que recibieron dosis de 8 mg (p = 0,386)[259].
1+	En pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con deprivación androgénica, al comparar bifosfonatos *vs.* placebo, no se aprecia diferencia significativa en la tasa de aparición de efectos adversos severos[255,257,258].
1-	En pacientes con CPAI, el ácido zoledrónico produjo un deterioro de la función renal: 15,2% de los pacientes tratados a dosis de 4 mg y 20,7% de los que recibieron una dosis de 8 mg; 11,5% de los pacientes tratados con placebo[259].
3	Una revisión sistemática[263] de 2007 localizó sólo 26 casos de osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos que hayan sido publicados en la literatura. De los 26 casos encontrados, el 87% aparecieron en mujeres, 78% en mayores de 60 años y 80% en pacientes que habían sido objeto de cirugía o daño dental en la zona de la osteonecrosis con anterioridad al tratamiento. No se observó relación clara entre la duración del tratamiento con bifosfonatos y la aparición de osteonecrosis mandibular. Hay que tener en cuenta que la frecuencia de este efecto adverso es muy baja: sólo apareció 1 caso en una serie de más de 7.000 mujeres tratadas durante 3 años con ácido zoledrónico. Se calcula que la incidencia es de 1 caso por cada 10.000–100.000 habitantes/año en pacientes tratados con bifosfonatos.
1++	En pacientes con CPAI, la calidad de vida no difirió de forma significativa al comparar bifosfonato y placebo[252].
1++	Al comparar la disminución del dolor notificado en pacientes tratados con Sr-89 *vs.* placebo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos a largo plazo (1–3 años), pero se hallaron diferencias a corto plazo (5 semanas)[266,267]. Cuando se comparó Sr-89 *vs.* radioterapia externa (RTE) local, en algunos estudios se encontró menor dolor en el grupo tratado con Sr-89 + radioterapia (RT), aunque en otros no se encontraron diferencias[268,269]. Cuando se comparó Sr-89 + RT local *vs.* RT local, el dolor notificado fue similar en ambos grupos, aunque la aparición de nuevas localizaciones con dolor fue significativamente mayor en el grupo que recibió radioterapia externa[270,271].
4	El Sr-89 es efectivo para el control del dolor en metástasis óseas en hasta el 70% de los pacientes[17].
1++	El uso de Sm-153 tiene efectos positivos en el dolor referido a 1–4 semanas de iniciar el tratamiento, en comparación con placebo (coeficiente de correlación r = 0,78; p <0,0001). También disminuye el uso de opioides a las 3–4 semanas de iniciar el tratamiento, en comparación con placebo (p <0,0284)[272].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1++	El uso de Sm-153 consigue una mayor proporción de pacientes en los que se consigue disminuir el dolor referido al iniciar el tratamiento (38% *vs.* 18%; p = 0,008), en comparación con placebo. Lo mismo ocurre a las 4 semanas de iniciar el tratamiento (55% *vs.* 35%)[272].
1++	Al comparar Sr-89 *vs.* RTE local, la supervivencia libre de progresión bioquímica fue comparable entre ambos grupos y la supervivencia global, significativamente mayor en el grupo que recibió RTE[270]. Sin embargo, en un ensayo diferente que realizaba la misma comparación, la supervivencia global fue similar en ambos grupos[271].
1++	Al comparar Sr-89 *vs.* placebo, el grupo tratado con Sr-89 obtuvo mejor supervivencia global a 2 años[267]. Cuando se comparó Sr-89+RT local *vs.* RT local no hubo diferencias en la supervivencia global[268]; pero en la comparación Sr-89 + quimioterapia (QT) *vs.* QT se encontraron mejores resultados de supervivencia global para el grupo Sr-89[273].
1++	El Sr-89 se asoció con toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia) en aproximadamente 30–50% de los pacientes que lo recibieron (normalmente moderada, grado ≤2)[17].
1++	En los ensayos clínicos aleatorizados que compararon Sr-89 *vs.* RTE local, la tasa de efectos adversos (toxicidad hematológica y náuseas o vómitos) fue similar en ambos grupos[270,271].
1++/4	El único efecto adverso asociado de forma estadísticamente significativa al Sm-153 fue mielosupresión temporal y leve[272]. El uso precoz de radioisótopos puede dificultar la administración de quimioterapia, debido a la mielosupresión[4].
1++	Al comparar Sr-89 + RT local *vs.* RT local no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al analizar la calidad de vida[269].

Recomendaciones

B	No se recomienda el uso sistemático de bifosfonatos (ácido zoledrónico) como tratamiento preventivo de complicaciones óseas. Puede ofrecerse ácido zoledrónico (4 mg cada 3 semanas) en pacientes seleccionados, hormono-independientes y con metástasis demostradas.
A	En hombres con cáncer de próstata andrógeno-independiente (CPAI), puede proponerse tratamiento con Sr-89 o con Sm-153 cuando exista un dolor óseo que requiera analgésicos de tercer escalón sin que se consiga un control adecuado del mismo. Para administrarlos es necesario que exista una fórmula hematológica correcta (>3.500 leucocitos y >150.000 plaquetas) y una gammagrafía ósea que demuestre metástasis óseas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9. Difusión e Implementación

Las guías de práctica clínica intentan ser una ayuda para que los profesionales y pacientes tomen decisiones sobre la asistencia sanitaria más apropiada. Su realización supone la inversión de esfuerzo y recursos que a veces no son suficientemente aprovechados, por no ser demasiado utilizados por los profesionales sanitarios o por no suponer una mejora de la calidad asistencial o de los resultados en salud de la población a la que se dirige.

Para mejorar la implementación de una guía, es decir, su introducción en un entorno clínico, es conveniente diseñar una serie de estrategias destinadas a vencer las posibles barreras frente a su adopción[14].

El plan para implantar la presente Guía sobre Tratamiento de Cáncer de próstata incluye las siguientes intervenciones:

- Presentación de la guía por parte de las autoridades sanitarias a los medios de comunicación.
- Colaboración con las Sociedades Científicas relacionadas en la elaboración, revisión y difusión de esta guía.
- Envío de la guía a diferentes bases de datos que recopilan GPC para su valoración e inclusión en las mismas.
- Contacto con la Asociación Española Contra el Cáncer y otras asociaciones de pacientes interesados para presentarles la guía.
- Libre acceso a las distintas versiones de esta guía en la web de GuíaSalud (http://www.guiasalud.es).
- Difusión de información sobre la guía en actividades científicas (congresos, jornadas, reuniones) relacionados con el cáncer de próstata.
- Envío postal de un tríptico informativo sobre la guía a colegios profesionales, administraciones sanitarias, centros asistenciales, asociaciones locales de profesionales sanitarios, etc.
- Información sobre la guía en revistas y diarios médicos de las especialidades implicadas.
- Difusión de la existencia y los objetivos de esta guía por medio de listas de distribución para profesionales potencialmente interesados en la misma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido valorada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10. Recomendaciones de investigación futura

En este capítulo se recogen las recomendaciones de investigación futura que se proponen en los distintos apartados de la guía.

A	Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.
√	Se deberían poner en marcha ensayos randomizados para valorar la utilidad de los fraccionamientos alterados (hipofraccionamiento, etc) de la radioterapia en el cáncer de próstata.
A	Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que comparen la crioterapia y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad con los tratamientos estándar en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
√	Se deberían poner en marcha ensayos randomizados que valoren la utilidad del docetaxel administrado de forma concomitante o adyuvante a la radioterapia tras tratamiento local.
√	Sería necesario poner en marcha ensayos randomizados que permitan determinar el tratamiento hormonal idóneo (monoterapia con antiandrógenos, monoterapia con agonistas LHRH o bloqueo androgénico completo) en los pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico localmente avanzado.
D	Se deberían poner en marcha ensayos clínicos que evalúen las terapias de rescate locales en cuanto a supervivencia y calidad de vida, en varones con recaída bioquímica tras radioterapia o braquiterapia.
√	A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente (con fallo de la supresión androgénica y el bloqueo androgénico completo), se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de la hormonoterapia de segunda línea, comparándola con la quimioterapia que haya demostrado eficacia.
√	A los pacientes con recaída bioquímica, andrógeno-independencia, asintomáticos y sin enfermedad metastásica documentada se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen el inicio precoz de quimioterapia frente al inicio diferido.
√	A los pacientes con cáncer de próstata diseminado andrógeno-independiente a quienes se decida tratar con quimioterapia, se les debería ofrecer su inclusión en ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de la quimioterapia de forma exclusiva comparada con quimioterapia asociada a agonistas de LHRH.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN[14]

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Niveles de evidencia

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Buena práctica clínica

√*	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

* En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Anexo 2. Información para pacientes

Documento original: *"Comprendre le cancer de la prostate. Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches"* (http://www.sor-cancer.fr), traducido con el permiso de la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* y adaptado a nuestro contexto[274].

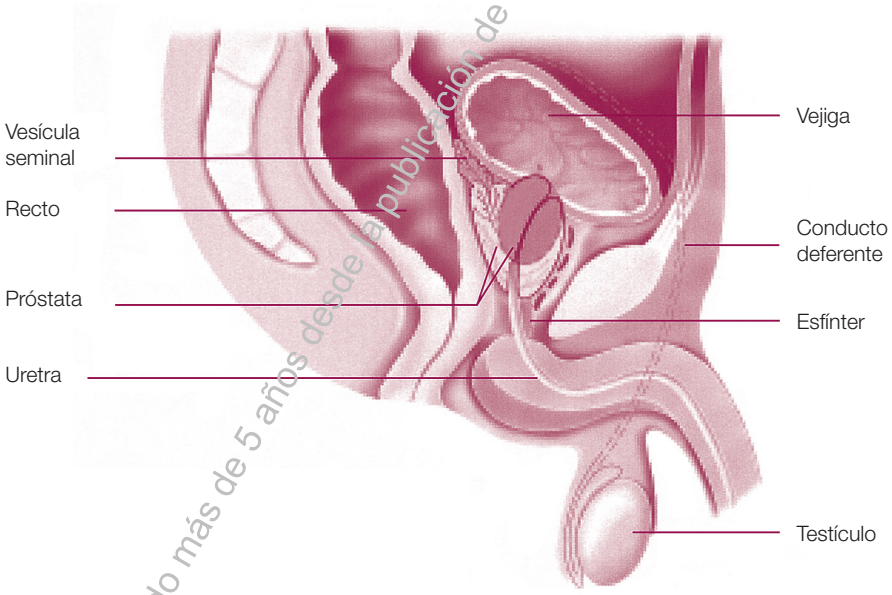
A2.1. ¿Qué es la próstata?

La próstata es una *glándula* del aparato genital masculino que juega un papel importante en la producción de *esperma*. Está situada bajo la vejiga, delante del recto, y rodea el inicio de la *uretra*, canal que permite la eliminación de la orina acumulada en la vejiga.

Tiene forma de castaña, de unos 3 cm de longitud y 4 cm de anchura, y está envuelta por una *cápsula*. Está compuesta por una zona central alrededor de la uretra y por una zona periférica, próxima al recto.

Alrededor de la uretra, un conjunto de fibras musculares reagrupadas bajo la próstata forman el *esfínter* urinario, el cual controla el paso de la orina mediante un proceso de contracción o de relajación, siendo así responsable de la *continencia*.

Figura 2. Aparato reproductor masculino (corte sagital-de perfil)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La próstata produce una parte del *líquido seminal*. La mayor parte del líquido seminal es producido por las *vesículas seminales*. Este líquido se mezcla con los espermatozoides, que proceden de los testículos y pasan a través de los *canales deferentes* hacia una porción de la *uretra* (uretra prostática) en el momento de la eyaculación.

A2.2. ¿Qué es un adenoma de próstata?

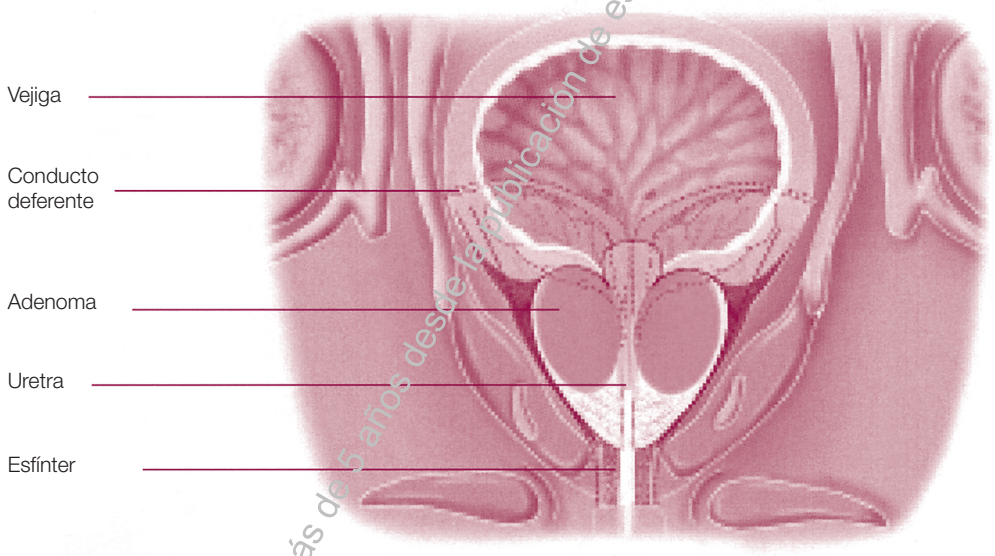
Un adenoma de próstata es un aumento del volumen del centro de la próstata.

Cuando un hombre acude a la consulta de su médico por problemas urinarios, la mayor parte de las veces es debido a un adenoma de próstata. **No se trata de un cáncer.** Se habla también de hipertrofia benigna de la próstata. El adenoma de próstata comprime la *uretra* y puede generar un cierto malestar y dificultades para orinar.

La mayoría de las veces el adenoma de próstata no necesita tratamiento, pero los *síntomas* que crea deben ser vigilados regularmente.

Cuando un adenoma produce un gran malestar al paciente o crea alguna complicación (*retención de orina*, por ejemplo), el adenoma puede ser tratado con medicamentos o con cirugía. La intervención quirúrgica consiste en eliminar la parte central de la próstata, donde se encuentra el adenoma, dejando el resto de la próstata.

Figura 3. Adenoma de próstata (corte frontal-de frente)



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su algoritmo ha sido revisada.

Hoy día, esta intervención se realiza, con frecuencia, a través de la vía de acceso natural (por la uretra), lo que se denomina *resección transuretral*. Sin embargo, si el adenoma es muy voluminoso, se hará necesaria una operación más importante como la adenectomía, intervención quirúrgica en la que se elimina el adenoma.

Un cáncer puede desarrollarse en la parte de la próstata no afectada por el adenoma. Aunque el adenoma sea eliminado, se hace necesario vigilar regularmente la próstata por un médico.

A2.3. ¿Qué es un cáncer?

El *cáncer* es una enfermedad de la *célula*.

La célula es la unidad básica de la vida. En nuestro cuerpo existen más de 200 tipos de células diferentes (células musculares, células inmunitarias, células nerviosas, etc.), cada una con un papel concreto.

Una célula cancerosa es una célula que se ha modificado durante su producción. Habitualmente estas modificaciones son reparadas por el organismo. Una célula cancerosa (también llamada *maligna*) no ha podido ser reparada. Entra en una fase de multiplicación en el órgano o *tejido* humano. Al multiplicarse de forma incontrolada, las células cancerosas terminan por formar una masa que se denomina *tumor maligno*.

Las células de los tumores malignos tienen tendencia a migrar a otros órganos o partes del cuerpo, y a desarrollar nuevos tumores que se denominan *metástasis*. Se dice, en estos casos, que el tumor es metastásico. Para el cáncer de próstata, las metástasis se sitúan principalmente en los huesos (metástasis óseas).

No todos los cánceres se comportan de la misma manera. Por ese motivo se hace necesario plantearse un tratamiento adaptado a cada paciente. Todos los tratamientos tienen como objetivo suprimir todas las células cancerosas. Si no se trata el cáncer, el tumor puede evolucionar propagándose a otras partes del cuerpo, produciendo metástasis.

A2.4. ¿Qué es el cáncer de próstata?

Un cáncer de próstata es el desarrollo de células cancerosas en la próstata. Lo más frecuente es que esas células se desarrollen esencialmente en la zona periférica de la próstata y, algo menos frecuente, en la zona central.

¿Se trata de un cáncer frecuente?

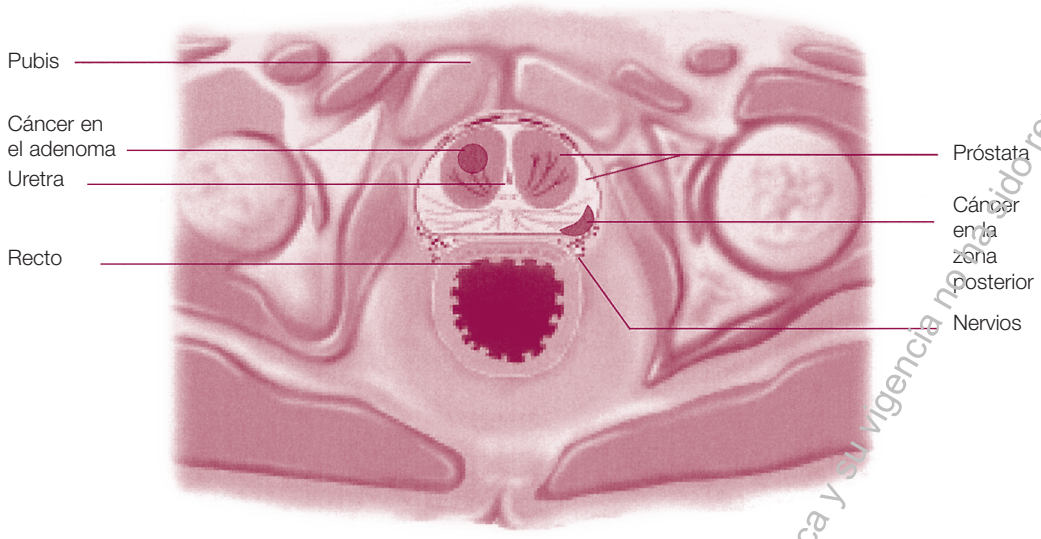
Se estima que en el año 2000 había en el mundo 1.555.000 casos de hombres con cánceres de próstata. Es la tercera neoplasia más frecuente en varones en el mundo y en nuestro país. Constituye aproximadamente el 11% de los cánceres en hombres europeos.

En el año 2001 se calculó que en España había 157,9 casos por cada 100.000 habitantes. De ellos, un 21% habían sido diagnosticados en el año previo, un 46% en los 4 años anteriores, otro 23% entre 5 y 10 años antes, y un 10% llevaban enfermos más de 10 años.

Sin lugar a dudas, existen muchos más cánceres de próstata que los que son detectados. Efectivamente, un cierto número de cánceres no son diagnosticados debido a su pequeño tamaño. Es probable que más de la mitad de los hombres mayores de 60 años tengan

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Figura 4. **La próstata, el adenoma y el tumor (corte transversal-horizontal)**



en su próstata al menos algunas células cancerosas que no se han desarrollado suficientemente como para perjudicar su salud.

Los estudios científicos muestran que si un cáncer es descubierto pronto tiene mejores posibilidades de curación.

El papel del médico es diagnosticar el cáncer, pero también estimar si ese cáncer diagnosticado supone un riesgo para la salud del paciente y si realmente es necesario tratarlo, lo que no siempre ocurre.

A2.5. El tratamiento del cáncer de próstata

El objetivo del tratamiento del cáncer de próstata es suprimir todas las células cancerosas o evitar su proliferación. Un tratamiento es más eficaz cuanto antes se haya detectado el cáncer.

Los estudios científicos han permitido adquirir ciertos conocimientos y definir cuáles son los mejores tratamientos para aplicar a los pacientes en las distintas fases de la enfermedad. Además, han permitido evaluar nuevos tratamientos o determinar en qué orden su utilización resulta más eficaz. Estos estudios también han posibilitado la comparación de sus ventajas e inconvenientes con respecto a los tratamientos habituales utilizados.

Los tratamientos *estándar* son aquellos que son reconocidos como los mejores y se proponen de manera sistemática en una situación concreta. Puede suceder, sin embargo, que el médico no pueda aplicar el tratamiento estándar debido a los riesgos particulares que presenta el paciente, a su enfermedad o porque el mismo paciente rechace las consecuencias ligadas al tratamiento. En estos casos, el médico puede proponer otro u otros tratamientos mejor adaptados a su situación. Para una misma situación, en ocasiones, existen diferentes tratamientos posibles, es decir, existen *alternativas* u *opciones* de tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Cuáles son los distintos tipos de tratamiento?

Existen diferentes tipos de tratamiento que pueden utilizarse solos o asociados entre sí. El tratamiento del cáncer de próstata está adaptado a la situación del paciente.

Quitar la próstata: prostatectomía radical o total

La prostatectomía total es un *tratamiento local* del cáncer que tiene por objetivo quitar toda la próstata, junto con las *vesículas seminales*, mediante una intervención quirúrgica. La prostatectomía radical es un tratamiento *estándar* del cáncer de próstata no metastásico. Este tratamiento es realizado por la persona especializada en urología (*urólogo/ uróloga*).

Radioterapia externa

La radioterapia externa es un *tratamiento local* del cáncer que tiene por objetivo destruir las células cancerosas localizadas en la próstata por medio de rayos. Estos rayos son producidos por una *fuente radiactiva* externa y dirigida hacia la próstata. La radioterapia externa es un tratamiento *estándar* del cáncer de próstata no metastásico. Este tratamiento es realizado por una persona especializada en oncología radioterápica (*radioterapeuta*).

Braquiterapia

La braquiterapia es un *tratamiento local* del cáncer que tiene por objetivo destruir las células cancerosas localizadas en la próstata por medio de rayos. Estos rayos son producidos por una *fuente radiactiva* colocada en el interior de la próstata (en forma de granos o hilos, por ejemplo). Algunos tratamientos de braquiterapia son temporales (hilos de iridio), pero otros son permanentes (granos de yodo 125 radiactivo), dependiendo de que la fuente radiactiva continúe o no situada en el organismo del paciente. La braquiterapia es una *alternativa.* Este tratamiento es practicado por un radioterapeuta —con frecuencia junto con un urólogo— especializado específicamente en braquiterapia.

El tratamiento por ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU)

El tratamiento por ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU, por sus siglas en inglés) es un tratamiento local del cáncer de próstata cuyo objetivo es destruir las células cancerosas mediante *ultrasonidos*. Estos ultrasonidos de alta intensidad son enviados sobre la próstata mediante una *sonda* situada en el recto. Estos ultrasonidos producen un fuerte calor en una zona muy determinada, lo que hace que el tumor sea destruido. Esta técnica se está evaluando y, por tanto, se trata de una *alternativa*.

Hormonoterapia

La testosterona es una hormona masculina que estimula el crecimiento de las células de la próstata, tanto si son normales como si son cancerosas. La hormonoterapia impide que la testosterona actúe. Es un *tratamiento general* que actúa sobre todo el cuerpo.

Vigilancia (con tratamiento diferido)

Ciertos cánceres de la próstata pueden evolucionar muy lentamente, sin provocar síntomas molestos para el paciente, especialmente en pacientes de edad avanzada. Para algunos pacientes, el médico puede proponer simplemente vigilar el tumor (esperar y ver o *watchful waiting*), lo que permite evitar los efectos secundarios de los tratamientos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La evolución del cáncer se vigila regularmente mediante *exámenes clínicos* y niveles de *PSA*. En función de la evolución de la enfermedad y preferencias del paciente, con el seguimiento del paciente puede proponerse un tratamiento adaptado.

¿Cómo se realiza la elección del tratamiento?

Para la elección del tratamiento, los médicos tienen en cuenta diversos criterios:

Las características del cáncer

El médico evalúa el estado del cáncer de próstata a partir de una clasificación internacional, la *clasificación TNM*. Esta clasificación tiene en cuenta tres criterios: 1) el tamaño del tumor (T por la inicial de **t**umor); 2) la presencia o no de células cancerosas en los *ganglios linfáticos* (N por la inicial de ***n**ode,* que significa ganglio en inglés); y 3) la presencia o no de *metástasis* (M por la inicial de **m**etástasis).

Los valores del *PSA* dan una idea aproximada del tamaño del tumor.

El examen al microscopio de células cancerígenas obtenidas mediante biopsia permite precisar la agresividad de las células cancerosas. Esta agresividad es definida mediante una escala graduada llamada *escala de Gleason*.

Las características del paciente

La edad del paciente, sus enfermedades (antiguas o actuales), las intervenciones quirúrgicas sufridas, la presencia de un *adenoma* o de una infección urinaria, así como el estado general de salud son elementos que se tienen en cuenta a la hora de elegir un tratamiento. Estos elementos se valoran junto con los riesgos y beneficios que se esperan de las distintas posibilidades de tratamiento y tienen, por tanto, un papel muy importante para la elección de un tratamiento adaptado al paciente.

Las características de la próstata

Si existe un *adenoma* y además un cáncer, la próstata tiene un gran volumen, lo que contraindica la realización de *braquiterapia* o de *ultrasonidos*.

Por el contrario, aunque exista un adenoma, un gran volumen de la próstata no contraindica la realización de una prostatectomía total. La prostatectomía, en este caso, trataría al mismo tiempo el cáncer y el adenoma.

A2.6. Después del tratamiento, el seguimiento

¿Por qué vigilar?

El tratamiento del cáncer de próstata tiene por objetivo curar el cáncer y reducir el riesgo de que reaparezca localmente o desarrolle *metástasis* a distancia. El riesgo de *recaída* o *progresión* del cáncer de próstata es muy variable y está relacionado con el *estado de evolución* del cáncer en el momento del diagnóstico. La mayoría de las recaídas aparecen en los 5 años siguientes al tratamiento y en ocasiones mucho más tarde. Sin embargo, es posible que el cáncer jamás aparezca de nuevo.

La vigilancia permite la detección de *signos* de recaída de la enfermedad con el fin de poder ofrecer un nuevo tratamiento adaptado en caso de que sea necesario. La vigilancia tam-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

bién permite prevenir y tratar los posibles *efectos secundarios*. La aparición de estos efectos secundarios depende del tratamiento recibido, de las dosis administradas, del tipo de cáncer y de la forma en la que el paciente haya reaccionado a la enfermedad y a los tratamientos.

Una vigilancia regular, prevista y organizada con antelación, tranquiliza al paciente. El médico puede responder a sus preguntas y ponerle en contacto con otros profesionales (enfermera, asistente social, fisioterapeuta, psiquiatra o psicólogo, sexólogo, etc.) o con asociaciones de pacientes. Estos profesionales y asociaciones pueden ayudar al paciente a retomar una vida cotidiana lo más normal posible.

¿En qué consiste la vigilancia tras un tratamiento?

La vigilancia consiste en consultar regularmente a su médico. Durante la consulta, el médico interroga al paciente, realiza un *examen clínico* y solicita la cuantificación del *PSA*.

La entrevista tiene como misión la investigación de *síntomas* que pueden hacer sospechar una recaída o efectos secundarios por el tratamiento. Es muy importante que el paciente explique y describa todo aquello que perciba como anormal o extraño, sobre todo, si los *síntomas* persisten.

El médico puede también realizar un *tacto rectal*.

Los niveles de PSA son útiles para conocer si todo es normal tras el tratamiento. Un valor anormal de PSA permite la detección suficientemente rápida de una posible recaída y un mejor tratamiento.

Un valor de PSA muy bajo, es decir, inferior a 0,4 ng/ml (nanogramos por mililitro), tras la operación es un buen *signo* a favor de la curación. Se recomienda dejar de hacer seguimiento tras una prostatectomía si el valor de PSA se mantiene muy bajo durante al menos 10 años tras la operación.

La existencia de un incremento de los valores de *PSA* es un *signo* que hace pensar en que el cáncer ha recidivado (*recaída*).

En el caso de signos anormales descritos por el paciente o puestos en evidencia tras el examen clínico o en el caso de un aumento mantenido del PSA, el médico puede creer necesaria la realización de exámenes suplementarios: *gammagrafía ósea*, *ecografía* renal y del abdomen, estudios de sangre y orina. Basándose en los resultados de estos estudios, si el paciente no presenta síntomas, el especialista no recomendará la realización sistemática de otros exámenes, salvo el tacto rectal y la determinación del PSA.

La vigilancia permite la prevención y tratamiento de los *efectos secundarios*, sobre todo aquellos relacionados con la sexualidad. Para paliar estos efectos secundarios, el médico puede proponer al paciente tratamientos medicamentosos por vía oral (comprimidos), o inyectables en los cuerpos cavernosos (en la base del pene). Una bomba vacía es otro medio de recuperar las erecciones, y también se puede proponer al paciente, como último recurso, la colocación de una prótesis en el pene. Los resultados, generalmente, son satisfactorios.

¿A qué ritmo se debe vigilar?

Los especialistas del cáncer de próstata recomiendan una vigilancia regular, aunque los estudios científicos no han establecido detalladamente el mejor ritmo de vigilancia.

Tras el tratamiento, se define un calendario de vigilancia junto con el paciente. Se anota el nombre del médico que realizará el seguimiento junto con cada una de las fechas

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

de consulta programadas. El médico que realizó el tratamiento será informado de los resultados de dicha vigilancia. Es importante que el médico de atención primaria participe en esta vigilancia junto con el especialista.

En aquellos varones tratados mediante prostatectomía, la vigilancia puede consistir en una determinación de los niveles de *PSA* al siguiente ritmo:

- Determinación a los 3 meses tras la intervención, y después cada 3 meses durante el primer año.
- Determinaciones cada 6 meses hasta el tercer año si el PSA se mantiene en valores muy bajos.
- Determinación anual a partir de entonces.

El *tacto rectal* no es obligatorio para la vigilancia en aquellos pacientes cuyo PSA es muy bajo.

A los varones tratados mediante radioterapia externa y braquiterapia, se les recomienda la realización de un tacto rectal y una determinación de PSA con un ritmo similar al del seguimiento tras prostatectomía y una duración de hasta 8 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A2.7. Glosario de términos para pacientes

Adenoma: Anomalía que se desarrolla sobre una glándula. Se trata de un tumor **benigno.** Un adenoma de próstata puede dar lugar a un incremento importante del tamaño de la próstata. También se denomina hipertrofia benigna de la próstata.

Adenopatía: Aumento doloroso o no doloroso del tamaño de un **ganglio** de textura dura y en ocasiones inflamado. Una adenopatía puede estar provocada por células cancerosas que provienen de un órgano o de un tejido vecino al ganglio.

Anatomopatólogo: Médico especialista que examina las **células** de los **tejidos** al microscopio.

Anestesia: Acto que consiste en dormir y volver insensible al paciente (anestesia general) o a una parte del cuerpo (anestesia local) durante una intervención quirúrgica.

Arterias: Vasos que transportan la sangre desde el corazón hacia los **tejidos.**

Benigno: Tumor que no es grave. Un tumor benigno no es un cáncer.

Biopsia: Extracción que consiste en obtener un pequeño pedazo de **tejido** de la próstata con el fin de examinarlo al **microscopio.** La biopsia de próstata se realiza mediante una **sonda** ecográfica que pasa a través del recto. El médico puede realizar la biopsia con o sin **anestesia** (local o general). El fragmento de tejido es inmediatamente examinado por un médico **anatomopatólogo.**

Braquiterapia: Tratamiento muy localizado que tiene por misión destruir las células cancerosas mediante **radiaciones** producidas por una sustancia radiactiva introducida en el interior de la próstata.

Canal deferente: Canal que vehicula los espermatozoides desde los **testículos** hasta el canal eyaculador.

Cáncer: Células anormales que se desarrollan de manera incontrolable. Terminan por formar una masa que llamamos tumor **maligno.**

Cápsula: Parte externa de la próstata que la separa de otros tejidos vecinos.

Célula: Elemento visible al microscopio que forma parte de todo organismo vivo. Plantas y animales están compuestos de células muy diferentes que se multiplican, se renuevan y mueren. Las células idénticas organizadas entre sí, forman los **tejidos.** Las células cancerosas son células que se han modificado y se multiplican de manera anómala. Ver **cáncer**.

Cirugía: Acto que consiste en operar al paciente. Esta operación puede tener como objetivo la obtención de células con el fin de analizarlas (**biopsia**), o quitar un tumor (tratamiento).

Clasificación TNM: Clasificación internacional que permite al médico especialista clasificar el estado en el que se encuentra el cáncer de próstata:

- La letra T es la inicial de **tumor.** Corresponde al tamaño del tumor.
- La letra N es la inicial de *node* que significa **ganglio linfático** en inglés. Indica si los ganglios han sido o no invadidos.
- La letra M es la inicial de **metástasis.** Indica la presencia o ausencia de metástasis.

Continencia: Capacidad para retener la orina o las heces entre dos momentos en los que se acude al cuarto de baño. La continencia se realiza gracias a un músculo de la vejiga que asegura la evacuación de la orina y a los **esfínteres** que permiten la retención de la orina y las heces.

Ecografía: Técnica de examen que muestra las imágenes de una parte del cuerpo o de ciertos órganos mediante la ayuda de **ultrasonidos.** Se trata de un **examen radiológico** indoloro.

Efectos secundarios: Los tratamientos tienen por misión curar el **cáncer** de la próstata. A veces, entraña consecuencias desagradables para el enfermo que se denominan efectos secundarios. Si bien los efectos secundarios son frecuentes, no aparecen siempre. Dependen de los tratamientos recibidos, de las dosis administradas, del tipo de cáncer y de la forma en que el paciente reaccione a los tratamientos. Existen dos tipos de efectos secundarios: los **efectos secundarios inmediatos** y los **efectos secundarios tardíos.**

Efectos secundarios inmediatos: Efectos secundarios a corto plazo (diarrea, **incontinencia,** etc.). Aparecen muy pronto y son temporales (desaparecen generalmente tras el fin del tratamiento).

Efectos secundarios tardíos: Efectos secundarios a largo plazo (cicatrices dolorosas, **impotencia,** etc.), que pueden persistir durante mucho tiempo tras el cese del tratamiento (a veces, hasta el fin de la vida, lo que se denomina secuela).

Escala de Gleason: Resultado de un estudio microscópico de células cancerosas obtenidas mediante biopsia o prostatectomía. Este análisis permite precisar la agresividad del cáncer mediante el establecimiento de una clasificación. Esta clasificación varía de 2 a 10. Un valor de 2 se corresponde con un tumor muy parecido a un tejido **benigno.** Cuanto mayor sea el valor, más agresivo es el tumor.

Esfínter: Músculo que rodea un orificio natural y que permite la apertura y cierre de un órgano (vejiga, ano). El esfínter permite la retención y evacuación de la orina y heces.

Esperma o semen: Líquido blanquecino emitido durante la eyaculación. El esperma está constituido por espermatozoides provenientes de los testículos y de secreciones de diferentes **glándulas** genitales masculinas (**vesículas seminales**, próstata).

Estado de evolución: Ver **extensión.**

Estándar: Examen o tratamiento cuyos resultados son conocidos por la ciencia y se consideran beneficiosos. Un tratamiento estándar es el que se propone siempre en una si-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tuación concreta. Es posible que no se pueda aplicar el tratamiento estándar debido a características particulares del paciente o de su propia enfermedad. En este caso, el médico propondrá uno o varios tratamientos mejor adaptados a la situación particular del paciente **(opciones** o **alternativas**).

Examen clínico: Exploración realizada por el médico que hará al paciente distintas preguntas relacionadas con la enfermedad, y le examinará (auscultación, palpación, **tacto rectal**, etc.).

Examen radiológico: Exploración que permite obtener imágenes de una parte del cuerpo o de sus órganos. Existen diferentes tipos de exámenes radiológicos: **ecografía, scanner, resonancia.**

Extensión: Estado de evolución de un cáncer. Un cáncer comienza tras el desarrollo de una o varias células cancerosas. Las células se multiplican y forman un tumor. Cuando las células cancerosas permanecen en el órgano de origen, se habla de evolución o de extensión local del cáncer. Cuanto más se multiplican las células, más se agranda la masa, con lo que se corre el riesgo de que algunas células puedan escaparse hacia otros lugares del organismo. Si las células cancerosas alcanzan los ganglios, se habla entonces de una extensión o afectación regional. Desde el momento en que se identifican células cancerosas en otros órganos (hígado, hueso, pulmón, etc.), se habla de extensión o afectación **metastásica.**

Fuente radiactiva: Sustancia u objeto que emite **radiaciones.** Una fuente puede ser externa o interna.

Gammagrafía ósea: Técnica de examen que muestra las imágenes del esqueleto. Esta técnica de imagen utiliza productos que emiten muy poca radiación y que, una vez inyectados, se fijan al tejido óseo. Permite controlar si existen o no células cancerosas en los huesos.

Ganglio: Pequeño abultamiento repartido a todo lo largo de los **vasos linfáticos.** Dispuestos en ciertas partes del cuerpo, los ganglios pueden ser superficiales (en el cuello, la axila) o profundos (en el abdomen, el tórax). Juegan un papel importante en la protección de nuestro cuerpo frente a las **infecciones** o las **células** cancerosas. Normalmente, miden menos de un centímetro de diámetro. Si el tamaño es anormalmente grande, se hable entonces de **adenopatía.**

Glándula: Órgano que tiene por función la producción de una o varias sustancias. La mayor parte de las glándulas secretan las sustancias producidas hacia el exterior. En este caso se habla entonces de glándulas exocrinas, como las que fabrican la leche o la saliva. Otras glándulas producen hormonas que se secretan en la sangre, como es el caso de los ovarios o del tiroides. Se habla, entonces de glándulas endocrinas.

Hipertrofia benigna de la próstata: Adenoma.

Impotencia: Imposibilidad de obtener o de mantener la erección del pene necesaria para mantener una relación sexual. La impotencia se subdivide en diferentes grados.

Incontinencia: Pérdida involuntaria de orina o de heces. La incontinencia puede ser completa (desaparece todo acto de **micción**) o incompleta, sucediendo durante el día (con la marcha, durante un esfuerzo) o durante la noche (con micciones normales).

Infección: Presencia de un **microbio** en el organismo.

Linfa: Líquido ligeramente coloreado producido por el cuerpo que baña las **células.** La linfa transporta y evacua los desechos de las células. Como la sangre, la linfa circula a través de unos vasos denominados **vasos linfáticos.**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Líquido seminal: Líquido formado por las secreciones de las **vesículas seminales** y de las secreciones prostáticas. Se mezcla con los espermatozoides provenientes de los testículos en el momento de la eyaculación para formar parte del semen.

Maligno: Se dice de un tumor canceroso. Ver **cáncer.**

Metástasis: Formación de un tumor debido a la migración de células cancerosas de un tumor primario localizado en otra parte del cuerpo a través de los **vasos linfáticos** o de los **vasos sanguíneos.** También se denomina enfermedad metastásica, cáncer generalizado, o cáncer de localización secundaria. Ver **extensión.**

Micción: Acción de orinar.

Microbio: Microorganismo invisible al ojo humano capaz de provocar enfermedades (bacteria, virus).

Microscopio: Instrumento óptico que sirve para examinar los objetos que no son visibles a simple vista.

Oncólogo médico. Médico especialista en el tratamiento de los cánceres con medicamentos. También llamado oncólogo.

Oncólogo radioterapeuta: Ver ***Radioterapeuta*.**

Opción o alternativa: Se habla de opciones terapéuticas cuando, para una misma situación, es posible ofrecer distintos tratamientos. En esta situación, los estudios no han podido identificar un único tratamiento que presente ventajas respecto a los demás. Ver **estándar.**

Próstata: Glándula del aparato genital masculino que juega un importante papel en la producción del **esperma.**

PSA (antígeno prostático específico): Sustancia liberada por las células de la próstata. Numerosos factores pueden producir un aumento del PSA, como por ejemplo la edad, una **infección** de la próstata, la presencia de un **adenoma** de próstata o la presencia de células cancerosas.

Radiaciones: Ver **radioterapia.**

Radioterapia: Tratamiento local del cáncer mediante la ayuda de un aparato que emite radiaciones. Estas radiaciones se dirigen hacia el tumor con el objetivo de destruirlo. Pueden ser emitidas por una fuente interna o externa. Se habla tanto de radiaciones como de sesiones de rayos.

Radioterapeuta: Médico especialista en el tratamiento de los cánceres por **radioterapia.** También llamados oncólogos radioterapeutas.

Recaída o recidiva o progresión: Reaparición de **signos** o **síntomas** que ponen de manifiesto la presencia de cáncer tras una **remisión** previa de la enfermedad.

Remisión: Disminución o desaparición de **signos** y **síntomas** de una enfermedad. En el caso del cáncer, se habla de remisión desde el momento en que toda señal del cáncer ha desaparecido. Tras un cierto periodo de tiempo, la remisión pasa a denominarse curación.

Resección transuretral: Intervención quirúrgica consistente en quitar la próstata a través del canal de la **uretra.**

Retención de orina: Acumulación de orina en la vejiga, impidiendo que se evacúe.

Signo: Manifestación anómala observada por el paciente o por el médico.

Síntoma: Manifestación anómala provocada por la enfermedad sobre el organismo. Un síntoma puede ser percibido de manera diferente de un paciente a otro (sensación de ahogo, quemazón al orinar, molestias, dolor).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Sonda: Tubo rígido o flexible destinado a explorar un canal o una cavidad, a evacuar un contenido o a introducir un producto. Una sonda urinaria permite la evacuación de la orina.

Tacto rectal: Examen de la próstata, palpando con un dedo a través de la pared del recto.

Tejido: Conjunto de **células** que tienen una misma función (por ejemplo, tejido muscular, tejido óseo).

Testículos: Órganos masculinos que producen espermatozoides y testosterona.

Tratamiento general: Tratamiento que actúa sobre el tumor y sobre el conjunto del cuerpo por vía general (vía intravenosa, vía oral). La **hormonoterapia** es un tratamiento del cáncer por vía general.

Tratamiento local (locorregional): Tratamiento que consiste en retirar o actuar directamente sobre el **tumor** de la próstata. El objetivo de este tratamiento es el de eliminar todas las **células** cancerosas de la región del tumor. La **cirugía** y la **radioterapia** son tratamientos locorregionales del **cáncer.**

Tumor benigno: Tumor que no es canceroso. Un **adenoma** de la próstata es un tumor benigno.

Tumor maligno: Masa de células cancerosas. Ver **cáncer.**

Ultrasonidos: Vibración de sonido no audible por el oído humano utilizado para la realización de ciertos exámenes de imagen (ecografía) o ciertos tratamientos (HIFU, ultrasonidos de alta intensidad).

Uretra: Canal que parte de la vejiga hasta el extremo del pene. La uretra permite la evacuación de la orina y sirve también como canal para el **esperma.**

Urólogo: Médico especialista en problemas urinarios y genitales y en particular, de los cánceres urológicos (diagnóstico, tratamiento, vigilancia). Es quien opera al paciente para quitar el tumor.

Vasos linfáticos: Canales por los que circula la **linfa.** Forman, junto con los **ganglios**, el sistema linfático.

Vasos sanguíneos: Canales por los que circula la sangre (**arterias** o **venas**).

Venas: Vasos que transportan la sangre hacia el corazón.

Vesículas seminales: Glándulas genitales masculinas que producen la mayor parte del **líquido seminal.** Las vesículas se sitúan detrás de la vejiga y sobre la próstata.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 3. Abreviaturas

3D-CRT	Radioterapia conformada tridimensional.
ADN	DNA. Ácido desoxirribonucleico. Es el componente químico primario de los cromosomas, el material con el que los genes están codificados.
AEU	Asociación Española de Urología.
AEEU	Asociación Española de Enfermería en Urología.
AGREE	Es una colaboración internacional que diseñó una herramienta para evaluar la calidad metodológica de guías de práctica clínica.
AMP	Acetato de medroxiprogesterona.
ASCO	*American Society of Clinical Oncolgy,* sociedad científica estadounidense de Oncología Médica.
ASTRO	*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, sociedad científica estadounidense de Oncología Médica y Radioterápica.
BAC	Bloqueo androgénico completo.
BQ	Braquiterapia.
CHN	Conservación de haces neurovasculares.
CPAI	Cáncer de próstata andrógeno-independiente.
DARE	*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, base de datos que contiene resúmenes estructurados de revisiones sistemáticas que se consideran de buena calidad. Esta base de datos se mantiene gracias al *Centre for Reviews and Dissemination*, un departamento de la Universidad de York, que forma parte del *National Institute for Health Research* británico.
EAU	*European Association of Urology*, sociedad científica europea de Urología
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
ECOG	*Eastern Cooperative Oncologic Group*, una importante organización estadounidense dedicada a la investigación del cáncer. Este grupo ha diseñado un índice, la escala ECOG, que sirve para medir de forma práctica la calidad de vida de un paciente oncológico.
GPC	Guía de práctica clínica.
HDR	Braquiterapia de alta tasa de dosis.
HIFU	Ultrasonidos focalizados de alta intensidad.
HR	Hazard ratio.
HT	Hormonoterapia.
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%.
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada.
LHRH	GnRH. Hormona liberadora de gonadotropina.
LNF	Linfadenectomía.
MSAC	*Medical Services Advisory Committee*, organismo asesor del Ministerio de Sanidad australiano sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de nuevas tecnologías y procedimientos.
NICE	*National Institute for Health and Clinical Excellence*, organización británica independiente que proporciona recomendaciones en salud pública, tecnologías sanitarias y práctica clínica.
NNT	Número necesario a tratar.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

OR	Odds ratio.
PB	Progresión bioquímica.
PR	Prostatectomía radical.
PRA	Prostatectomía radical abierta.
PRL	Prostatectomía radical laparoscópica.
PLTP	Prostatectomía radical laparoscópica transperitoneal.
PLEP	Prostatectomía radical laparoscópica extraperitoneal.
PLAR	Prostatectomía radical laparoscópica asistida robóticamente.
PSA	Antígeno específico prostático.
RR	Riesgo relativo.
RT	Radioterapia.
RTE	Radioterapia externa.
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica.
SEOR	Sociedad Española de Oncología Radioterápica.
SG	Supervivencia global.
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, organización escocesa dedicada a las guías de práctica clínica basadas en la evidencia.
SLPB	Supervivencia libre de progresión bioquímica.
Sm-153	Samario-153.
SNS	Sistema Nacional de Salud.
Sr-89	Estroncio-89.
TNM	Clasificación del tumor en función del tamaño del tumor (T), la situación de los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M).
TRUS	Punción transperineal guiada por ultrasonidos.
VMP	Volumen (de irradiación) minipelvis.
VP	Volumen (de irradiación) pélvica.
VPT	Volumen (de irradiación) pelvis total.
VPVS	Volumen (de irradiación) de próstata + vesículas seminales.
VSP	Volumen (de irradiación) sólo próstata.
WW	Esperar y ver.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 4. Glosario

Active surveillance/monitoring: Vigilancia activa.

Agonistas LHRH: Son hormonas que inhiben la producción de andrógenos (testosterona) por parte de los testículos[16].

Andrógeno-independencia: Situación en la que el paciente sometido a supresión androgénica o bloqueo androgénico completo (hormonoterapia de primera línea) existe progresión bioquímica o clínica.

Análogos LHRH: Agonistas LHRH.

Adyuvante: Aplicación del tratamiento hormonal después del principal[17].

Biopsia por punción: aspiración con aguja fina de tejido prostático. El método estándar es la vía transrrectal guiada por ultrasonidos[4].

Bloqueo androgénico completo: Utilización de agonistas de LHRH + antiandrógenos[16].

Braquiterapia: Forma de radioterapia en la que se insertan semillas radiactivas directamente dentro de la próstata[17].

Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR, *high dose rate brachytherapy*): aplicación de la braquiterapia de forma combinada con radioterapia externa para conseguir un estímulo (*boost*) de alta dosis en la próstata[126].

Cáncer de próstata avanzado: Muchos estudios utilizan este término para referirse de manera global a los que tienen afectación localmente avanzada, ganglionar o metastásica[25-30].

Castración química: Utilización de agonistas LHRH.

Castración quirúrgica: Orquiectomía[17].

Crioterapia: Utilización de técnicas de congelación (crioablación de la próstata) para eliminar completamente el tejido prostático[17].

Dosis (en radioterapia): cantidad de energía procedente de radiación que se deposita en un volumen o punto de un tejido biológico y es absorbida.

Esperar y ver (*Watchful waiting*): Consiste en no hacer nada hasta que aparezca progresión de la enfermedad o aparición de síntomas, momento en el que puede plantearse la aplicación de un tratamiento paliativo[4,120].

Fraccionamiento (en radioterapia): descripción del reparto de la dosis, especificando la dosis que se aplicará al día y a la semana. El fraccionamiento estándar habitual en cáncer de próstata es de 200 cGy al día, 5 sesiones a la semana (1000 cGy/semana).

Hazard ratio: HR. Indicador que expresa la diferencia relativa entre dos resultados de supervivencia.

HIFU: Utilización de ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) para alcanzar temperaturas >65ºC que provoquen la destrucción del tejido prostático[17].

Hipofraccionamiento (en radioterapia): fraccionamiento que se realiza con mayor dosis por sesión que el fraccionamiento estándar, lo que disminuye el número de sesiones y normalmente también la dosis total.

Hormonorrefractariedad: En algunos documentos se considera sinónimo de andrógeno-independencia. En esta guía, con este término nos referimos al tumor prostático refractario a tratamientos hormonales de primera y segunda línea[17].

Hormonoterapia de primera línea: En esta guía, con este término nos referimos al tratamiento con supresión androgénica o con bloqueo androgénico completo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Hormonoterapia de segunda línea: En esta guía, con este término nos referimos a las posibilidades de tratamiento hormonal no incluidas en la primera línea (ketoconazol, progestágenos como el AMP, estrógenos, corticoides, bicalutamida a altas dosis –150 mg/día– y otras maniobras hormonales).

Linfadenectomía: Procedimiento quirúrgico en el que se extraen ganglios linfáticos para su análisis. En el cáncer de próstata se hace habitualmente junto con la prostatectomía radical[17].

Metástasis: Extensión del cáncer más allá de su sitio primario vía sanguínea o linfática[17].

Mortalidad cáncer-específica: Muerte debida al cáncer de próstata.

Mortalidad global: Muerte debida a cualquier causa.

Nadir del PSA: Se trata del valor del PSA más bajo alcanzado tras cualquier tratamiento para el cáncer de próstata[275].

Neoadyuvante: Tratamiento que se aplica antes que el tratamiento principal[17].

Órgano-confinación: Tumor que se encuentra en los estadios T1- T2[4].

Orquiectomía: Orquidectomía. Castración quirúrgica. Extracción quirúrgica de los testículos con el objetivo de reducir los niveles de testosterona[17].

Progresión biológica: Empeoramiento del grado histológico en biopsia confirmada[277].

Progresión bioquímica: Situación en la que el paciente que había recibido un tratamiento con intención curativa para el cáncer de próstata supera determinado nivel de PSA, lo que indica un riesgo significativamente alto de morbilidad o mortalidad debida al tumor.

Progresión clínica: No existe una definición única, pero normalmente se considera que es la situación en la que el paciente con cáncer de próstata experimenta progresión en el estadio TNM, aumento del tamaño de la lesión primaria en el tacto rectal, evidencia radiológica de metástasis a distancia y/o cuadro clínico relacionado con empeoramiento de la enfermedad, como hematuria por invasión vesical, obstrucción uretral, necesidad de resección transuretral de la próstata, etc.[276,277].

Progresión de la enfermedad: No existe una definición única, pero normalmente se considera que es la situación en la que el paciente con cáncer de próstata experimenta progresión clínica, progresión biológica o aumento del PSA (valorado según el tiempo de duplicación del PSA y/o el valor del PSA total)[277].

Progresión local: En pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa, presencia de tumor en la zona de origen de la neoplasia. En pacientes con tratamiento expectante, crecimiento del tumor existente[121,163].

Prostatectomía radical: Extracción completa de la próstata, de ambas vesículas seminales y de las ampollas de los conductos deferentes. Se puede hacer junto con linfadenectomía pélvica[144].

PSA (antígeno específico prostático): Proteína producida por la próstata y que se identifica en sangre. Existen tres formas de PSA circulante: PSA libre, PSA unido covalentemente a la alfa-1 antiquimotripsina (PSA-ACT) y PSA combinado con la alfa-2 macroglobulina (PSA-MG). El PSA total es la suma de estos 3 valores y es el que se detecta con los análisis de sangre habituales[33].

PSA nadir: Nadir del PSA.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Radioterapia externa: Forma de radioterapia en la que se utiliza radiación ionizante (por ejemplo, rayos X de alta energía) producida en una máquina y dirigida hacia el tumor desde fuera del paciente[17].

Recaída bioquímica: Progresión bioquímica.

Recidiva bioquímica: Progresión bioquímica.

Radioterapia radical: Utilización de técnicas radioterápicas próximas al límite de tolerancia de los tejidos normales, con el objetivo de eliminar completamente el tumor[17].

Supervivencia cáncer específica: Pacientes que, tras un periodo de tiempo, no han muerto debido al cáncer de próstata.

Supervivencia libre de progresión bioquímica: Pacientes que, tras un periodo de tiempo, no han experimentado progresión bioquímica.

Supervivencia libre de progresión clínica: Personas que, tras un periodo de tiempo, no han experimentado progresión clínica.

Supervivencia general: Supervivencia global.

Supervivencia global: Personas que continúan vivas tras un periodo de tiempo.

Supresión androgénica: Bloqueo androgénico.

Tacto rectal: Examen físico en el que el profesional sanitario introduce un dedo protegido por un guante y lubricado en el recto del paciente para detectar anormalidades[17].

Tratamiento con intención curativa: Tratamiento radical.

Tratamiento de rescate: Se ofrece a pacientes en los que aparece progresión bioquímica con la intención de prevenir la aparición de resultados adversos producidos por el cáncer de próstata diseminado[200].

Tratamiento expectante: Observación del paciente, normalmente siguiendo la estrategia "esperar y ver", aunque a veces se refiere a otra actitud que no es un estándar de actuación, la "vigilancia activa"[4,120].

Tratamiento general: Consiste en aplicar un tratamiento de forma sistémica (vía intravenosa, vía oral), no dirigida a una zona específica del cuerpo. Para el cáncer de próstata, los tratamientos generales más utilizados son la hormonoterapia o la quimioterapia con antineoplásicos[17].

Tratamiento hormonal: En el cáncer de próstata consiste en eliminar y/o bloquear las hormonas que estimulan el crecimiento de las células prostáticas malignas[17].

Tratamiento hormonal continuo: Tratamiento hormonal no interrumpido[218].

Tratamiento hormonal intermitente: Aquel tratamiento hormonal que se interrumpe durante un tiempo, hasta que se decide su reinicio, normalmente debido a que su evolución clínica o variaciones en su nivel de PSA aconsejan su reinicio[218].

Tratamiento local: Consiste en actuar directamente sobre las células tumorales localizadas en una zona determinada[17].

Tratamiento radical o con intención curativa: el que tiene el objetivo de eliminar completamente el tumor[17].

Valor nadir: Nadir del PSA.

Vigilancia activa: *Active surveillance/monitoring*. Consiste en no hacer nada hasta que aumente la agresividad del tumor, momento en el que se inicia un tratamiento con intención curativa[4,120].

Watchful waiting: Esperar y ver.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 5. Declaración de interés

Todos los miembros del grupo elaborador, colaboradores expertos y revisores externos han realizado una declaración de interés.

Joaquín Carballido, Ricardo Escó, Elvira García, Antoni Gelabert, Francisco Gómez, Juan Ignacio Martín, José María Mengual, Luis Plaza, Pedro José Prada, Ana Quintanilla, Luis Ángel Rioja, Isabel Rodríguez, Milagros Sagüillo y Martín Tejedor han declarado ausencia de intereses.

Antonio Antón ha recibido financiación de Merck Serono, Roche Farma y Lilly para acudir a reuniones, cursos y congresos, honorarios como ponente por parte de Sanofi-Aventis y Roche Farma, financiación de programas y cursos de Sanofi-Aventis, Roche Farma, Jansen Cilag, Schering-Plough, Lilly, Amgen, Bayer, Merck Serono, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, GlaxoSmithKline y Pierre Fabre. Pertenece a comités asesores de Roche Farma, Jansen Cilag, Schering Plough y Pfizer, ha recibido dotación de material para una unidad de RT-PCR por parte de Roche Farma y ayudas económicas para contratar personal en la unidad de Roche Farma y Sanofi-Aventis.

Joaquim Bellmunt ha recibido financiación de Pfizer para acudir a reuniones y congresos, y honorarios como ponente por parte de Bayer.

Ángel Borque ha recibido financiación de GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Pisen Pharma, Novartis, MSD y Astellas para acudir a reuniones, cursos y congresos, y honorarios como ponente por parte de Sanofi-Aventis. También ha recibido apoyo económico de AstraZeneca, Pisen Pharma y Astellas Pharma para realizar encuestas de documentación clínica, de MSD para inscripción a revistas científicas y de Boehringer Ingelheim España para adquirir diversa bibliografía.

Verónica Calderero ha recibido financiación de Jansen Cilag, Novartis, Roche Farma, Sanofi-Aventis y Pfizer para acudir a reuniones, cursos y congresos, honorarios como ponente por parte de Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Schering-Plough y Pierre Fabre y financiación por parte de Pfizer de programas educativos o cursos.

Mª Jesús Gil ha recibido apoyo de GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, AstraZeneca y Astellas Pharma para acudir a reuniones, cursos y congresos y ha recibido ayuda económica de la Fundación para la Investigación en Urología para la financiación de una investigación.

José López ha recibido honorarios como ponente por parte de Roche Farma y Astellas Pharma.

Mercedes Martín ha recibido apoyo de Coloplast para acudir a un congreso.

Agustina Méndez ha recibido apoyo de Astellas Pharma y AstraZeneca para acudir a reuniones, cursos y congresos.

Juan Morote ha recibido apoyo de Novartis y Astellas Pharma para acudir a congresos, honorarios como consultor para Amgen, ha recibido ayuda económica de Ipsen Pharma y AstraZeneca para la creación de una Unidad de Laparoscopia Experimental y ha participado en diferentes ensayos clínicos con apoyo económico de la industria farmacéutica.

Alfredo Rodríguez ha recibido apoyo de Novartis, AstraZeneca y Astellas Pharma para acudir a congresos, y honorarios como ponente por parte de Astellas Pharma y GlaxoSmithKline.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Alberto Sáenz ha recibido financiación para reuniones, cursos y congresos de Jansen Cilag y de Novartis Pharma para la asistencia a un congreso.

Carlos Tello ha recibido financiación de AstraZeneca para acudir a reuniones, cursos y congresos, honorarios como ponente por parte de Sanofi-Aventis, Pfizer y Astellas, y honorarios como consultor para Boehringer Ingelheim España. También ha recibido ayuda para la financiación de una investigación en forma de proyecto financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS).

Carmen Velilla ha recibido financiación para reuniones, cursos y congresos de Jansen Cilag, AstraZeneca y Astellas Pharma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bibliografía

1 Granado de la Orden S, Saá Requejo C, Quintás Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. Actas Urol Esp. 2006;30(6):574-82.

2 Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. 2005.

3 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer. 2001;37 Suppl 8:S4-66.

4 European Association of Urology, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Van Poppel H., et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2007.

5 Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izarzugaza MI, Paci E. A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. Ann Oncol. 2002;13(7):1128-39.

6 Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer. 1997;33(7):1075-107.

7 Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica. Ariadna: Mortalidad por cáncer y otras causas. Gráficas. Última actualización: 6 de febrero de 2008 [consultada 10 marzo de 2008]. Disponible en: http://cne.isciii.es.

8 Chong CC, Austen L, Kneebone A, Lalak A, Jalaludin B. Patterns of practice in the management of prostate cancer: results from multidisciplinary surveys of clinicians in Australia and New Zealand in 1995 and 2000. BJU Int. 2006;97(5):975-80.

9 Fleshner N, Rakovitch E, Klotz L. Differences between urologists in the United States and Canada in the approach to prostate cancer. J Urol. 2000;163(5):1461-6.

10 Harlan L, Brawley O, Pommerenke F, Wali P, Kramer B. Geographic, age, and racial variation in the treatment of local/regional carcinoma of the prostate. J Clin Oncol. 1995;13(1):93-100.

11 Cazzaniga LF, Marinoni MA, Bossi A, Bianchi C, Cagna E, Cosentino D, et al. Interphysician variability in defining the planning target volume in the irradiation of prostate and seminal vesicles. Radiother Oncol. 1998;47(3):293-6.

12 Ellison LM, Trock BJ, Poe NR, Partin AW. The effect of hospital volume on cancer control after radical prostatectomy. J Urol. 2005;173(6):2094-8.

13 The Center for the Evaluative Clinical Sciences. Darthmouth Medical School. The Quality of Medical Care in the United States: A report on the Medicare Program. The Darthmouth Atlas of Health Care. 1999.

14 Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I.

15 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer. Practice Guidelines in Oncology. 2008. Report No: v.1.2008.

16 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline. 2008 Feb.

17 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Evidence review. 2008 Feb.

18 AATRM (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques), CatSalut, Departament de Sanitat i Seguretat Social (Generalitat de Catalunya). OncoGuía de Próstata. 2004 Nov. Report No.: OG02/2004.

Han transcurrido más de 5 años sin la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

19 Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. 2006.

20 The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. Última actualización: septiembre de 2001 [consultada 10 marzo de 2008]. Disponible en: http://www.agreecollaboration.org.

21 Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M, et al. Descripción de la metodología de elaboración- adaptación- actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe nº: Osteba D-05-03.

22 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Edinburgh. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Revised edition. Última actualización: enero de 2008 [consultada 10 marzo de 2008]. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html.

23 Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;111(1):58-64.

24 Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.

25 Wallen MJ, Linja M, Kaartinen K, Schleutker J, Visakorpi T. Androgen receptor gene mutations in hormone-refractory prostate cancer. J Pathol. 1999;189(4):559-63.

26 Segawa N, Mori I, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Shan L, et al. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation, proliferation activity and androgen receptor expression in prostate cancer. Pathol Int. 2001;51(6):452-9.

27 Miyoshi Y, Ishiguro H, Uemura H, Fujinami K, Miyamoto H, Miyoshi Y, et al. Expression of AR associated protein 55 (ARA55) and androgen receptor in prostate cancer. Prostate. 2003;56(4):280-6.

28 Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. Cancer Res. 1994;54(20):5474-8.

29 Sadi MV, Barrack ER. Image analysis of androgen receptor immunostaining in metastatic prostate cancer. Heterogeneity as a predictor of response to hormonal therapy. Cancer. 1993;71(8):2574-80.

30 Magi-Galluzzi C, Xu X, Hlatky L, Hahnfeldt P, Kaplan I, Hsiao P, et al. Heterogeneity of androgen receptor content in advanced prostate cancer. Mod Pathol. 1997;10(8):839-45.

31 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-74.

32 D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2002;20(23):4567-73.

33 Buhmeida A, Pyrhonen S, Laato M, Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. Diagn Pathol. 2006;1:4.

34 McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. Am J Surg Pathol. 1990;14(3):240-7.

35 Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. J Urol. 1993;149(6):1478-81.

36 Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Irani J, De La TA, Saint F, et al. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. Eur Urol. 2003;43(1):39-44.

Han transcurrido más de 5 años sin que se haya publicado una actualización de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

37 Bostwick DG. Grading prostate cancer. Am J Clin Pathol. 1994;102(4 Suppl 1):S38-S56.

38 Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, Lesser ML, Whitmore WF, Jr. Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. Urology. 1985;25(3):223-7.

39 Rioux-Leclercq NC, Chan DY, Epstein JI. Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma. Urology. 2002;60(4):666-9.

40 Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. J Urol. 1993;149(5):1040-5.

41 Björk T, Lilja H, Christensson A. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. BJU Int. 1999;84(9):1021-7.

42 D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. N Engl J Med. 2004;351(2):125-35.

43 Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int. 2005;95(6):751-6.

44 Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999;281(17): 1591-7.

45 D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. JAMA. 2005;294(4): 440-7.

46 Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, Blute ML, Cox R, Middleton RG, et al. Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostactectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. Cancer. 2001;91(12):2302-14.

47 Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA. 2005;293(17):2095-101.

48 Cheng L, Koch MO, Juliar BE, Daggy JK, Foster RS, Bihrle R, et al. The combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005;23(13):2911-7.

49 Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. Eur Urol. 1998;33(3):261-70.

50 Ross JS, Figge H, Bui HX, del Rosario AD, Jennings TA, Rifkin MD, et al. Prediction of pathologic stage and postprostatectomy disease recurrence by DNA ploidy analysis of initial needle biopsy specimens of prostate cancer. Cancer. 1994;74(10):2811-8.

51 Koksal IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. Eur Urol. 2000;37(6):670-4.

52 Shen BY, Tsui KH, Chang PL, Chuang CK, Hsieh ML, Huang ST, et al. Correlation between the Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens. Chang Gung Med J. 2003;26(12):919-24.

53 Bloom KD, Richie JP, Schultz D, Renshaw A, Saegaert T, D'Amico AV. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. Urology. 2004;63(2):333-6.

54 Zagars GK. Prostate-specific antigen as a prognostic factor for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;23(1):47-53.

55 Kuriyama M, Obata K, Miyagawa Y, Nishikawa E, Koide T, Takeda A, et al. Serum prostate-specific antigen values for the prediction of clinical stage and prognosis in patients with prostate cancer: an analysis of 749 cases. Int J Urol. 1996;3(6):462-7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

56 McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol. 1988;12(12):897-906.

57 Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. J Urol. 1991;146(4):1069-76.

58 Augustin H, Hammerer PG, Blonski J, Graefen M, Palisaar J, Daghofer F, et al. Zonal location of prostate cancer: significance for disease-free survival after radical prostatectomy? Urology. 2003;62(1):79-85.

59 Jack GS, Cookson MS, Coffey CS, Vader V, Roberts RL, Chang SS, et al. Pathological parameters of radical prostatectomy for clinical stages T1c versus T2 prostate adenocarcinoma: decreased pathological stage and increased detection of transition zone tumors. J Urol. 2002;168(2):519-24.

60 Djavan B, Susani M, Bursa B, Basharkhah A, Simak R, Marberger M. Predictability and significance of multifocal prostate cancer in the radical prostatectomy specimen. Tech Urol. 1999;5(3):139-42.

61 Wheeler TM, Dillioglugil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. Hum Pathol. 1998;29(8):856-62.

62 Halvorsen OJ, Haukaas S, Hoisaeter PA, Akslen LA. Independent prognostic importance of microvessel density in clinically localized prostate cancer. Anticancer Res. 2000;20(5C): 3791-9.

63 Theiss M, Wirth MP, Manseck A, Frohmuller HG. Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. Prostate. 1995;27(1):13-7.

64 Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Terris MK, Trock B, et al. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. Cancer. 2004;100(8):1633-8.

65 Bostwick DG, Graham SD, Jr., Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index. Urology. 1993;41(5):403-11.

66 Debras B, Guillonneau B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. Eur Urol. 1998;33(3):271-7.

67 Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? J Urol. 2004;172(2):508-11.

68 Herold DM, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Age-related prostate cancer metastases. Urology. 1998;51(6):985-90.

69 Obek C, Lai S, Sadek S, Civantos F, Soloway MS. Age as a prognostic factor for disease recurrence after radical prostatectomy. Urology. 1999;54(3):533-8.

70 Freedland SJ, Presti JC, Jr., Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Dorey F, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? Urology. 2004;63(3):518-22.

71 Gronberg H, Damber E, Jonsson H, Lenner P. Patient age as a prognostic factor in prostate cancer. J Urol. 1994;152(3):892-5.

72 Austin JP, Convery K. Age-race interaction in prostatic adenocarcinoma treated with external beam irradiation. Am J Clin Oncol. 1993;16(2):140-5.

73 Hall MC, Troncoso P, Pollack A, Zhau HY, Zagars GK, Chung LW, et al. Significance of tumor angiogenesis in clinically localized prostate carcinoma treated with external beam radiotherapy. Urology. 1994;44(6):869-75.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

74 Borre M, Offersen BV, Nerstrom B, Overgaard J. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. Br J Cancer. 1998;78(7):940-4.

75 Strohmeyer D, Rossing C, Strauss F, Bauerfeind A, Kaufmann O, Loening S. Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2/pT3 prostate cancer. Prostate. 2000;42(1):26-33.

76 Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E, Sharir S, Neugut A, Benson M, et al. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome. Urology. 1999;53(3):542-7.

77 Eichenberger T, Mihatsch MJ, Oberholzer M, Gschwind R, Rutishauser G. Are nuclear shape factors good predictors of the disease course in patients with carcinoma of the prostate. Prog Clin Biol Res. 1987;243A:533-7.

78 Partin AW, Walsh AC, Pitcock RV, Mohler JL, Epstein JI, Coffey DS. A comparison of nuclear morphometry and Gleason grade as a predictor of prognosis in stage A2 prostate cancer: a critical analysis. J Urol. 1989;142(5):1254-8.

79 Aragona F, Franco V, Rodolico V, Dardanoni G, Cabibi D, Melloni D, et al. Interactive computerized morphometric analysis for the differential diagnosis between dysplasia and well differentiated adenocarcinoma of the prostate. Urol Res. 1989;17(1):35-40.

80 Vesalainen S, Lipponen P, Talja M, Kasurinen J, Syrjanen K. Nuclear morphometry is of independent prognostic value only in T1 prostatic adenocarcinomas. Prostate. 1995;27(2):110-7.

81 Buhmeida A, Kuopio T, Collan Y. Nuclear size and shape in fine needle aspiration biopsy samples of the prostate. Anal Quant Cytol Histol. 2000;22(4):291-8.

82 Martínez-Jabaloyas JM, Ruiz-Cerdá JL, Hernández M, Jiménez A, Jiménez-Cruz F. Prognostic value of DNA ploidy and nuclear morphometry in prostate cancer treated with androgen deprivation. Urology. 2002;59(5):715-20.

83 Martínez Jabaloyas JM, Jiménez Sánchez A, Ruiz Cerdá JL, Sanz Chinesta S, Sempere A, Jiménez Cruz JF. Valor pronóstico de la ploidía del ADN y la morfometría nuclear en el cáncer de próstata metastásico. Actas Urol Esp. 2004;28(4):298-307.

84 Maffini MV, Ortega HH, Stoker C, Giardina RH, Luque EH, Munoz de Toro MM. Bcl-2 correlates with tumor ploidy and nuclear morphology in early stage prostate carcinoma. A fine needle aspiration biopsy study. Pathol Res Pract. 2001;197(7):487-92.

85 Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma HE, Karthaus HF, Oosterhof GO, et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. Cancer Res. 1994;54(14):3929-33.

86 Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Xue Y, Debruyne FM, Schalken JA. Relation between aberrant alpha-catenin expression and loss of E-cadherin function in prostate cancer. Int J Cancer. 1997;74(4):374-7.

87 Aaltomaa S, Lipponen P, la-Opas M, Eskelinen M, Kosma VM. Alpha-catenin expression has prognostic value in local and locally advanced prostate cancer. Br J Cancer. 1999;80(3-4):477-82.

88 De Marzo AM, Knudsen B, Chan-Tack K, Epstein JI. E-cadherin expression as a marker of tumor aggressiveness in routinely processed radical prostatectomy specimens. Urology. 1999;53(4):707-13.

89 Rhodes DR, Sanda MG, Otte AP, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(9):661-8.

90 Mita K, Nakahara M, Usui T. Expression of the insulin-like growth factor system and cancer progression in hormone-treated prostate cancer patients. Int J Urol. 2000;7(9):321-9.

91 Figueroa JA, De RS, Tadlock L, Speights VO, Rinehart JJ. Differential expression of insulin-like growth factor binding proteins in high versus low Gleason score prostate cancer. J Urol. 1998;159(4):1379-83.

Han transcurrido desde 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

92 Yu H, Nicar MR, Shi R, Berkel HJ, Nam R, Trachtenberg J, et al. Levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding proteins 2 and 3 in serial postoperative serum samples and risk of prostate cancer recurrence. Urology. 2001;57(3):471-5.

93 Thomas DJ, Robinson M, King P, Hasan T, Charlton R, Martin J, et al. p53 expression and clinical outcome in prostate cancer. Br J Urol. 1993;72(5 Pt 2):778-81.

94 Shurbaji MS, Kalbfleisch JH, Thurmond TS. Immunohistochemical detection of p53 protein as a prognostic indicator in prostate cancer. Hum Pathol. 1995;26(1):106-9.

95 Moul JW, Bettencourt MC, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, et al. Protein expression of p53, bcl-2, and KI-67 (MIB-1) as prognostic biomarkers in patients with surgically treated, clinically localized prostate cancer. Surgery. 1996;120(2):159-66.

96 Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. J Urol. 1996;156(4):1511-6.

97 Grignon DJ, Caplan R, Sarkar FH, Lawton CA, Hammond EH, Pilepich MV, et al. p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. J Natl Cancer Inst. 1997;89(2):158-65.

98 Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF, Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. J Urol. 1997;158(1):131-7.

99 Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, Machtens S, Minssen A, Bathke W, et al. The prognostic value of p53 for long-term and recurrence-free survival following radical prostatectomy. Eur J Cancer. 1998;34(5):679-86.

100 Scherr DS, Vaughan ED, Jr., Wei J, Chung M, Felsen D, Ailbright R, et al. BCL-2 and p53 expression in clinically localized prostate cancer predicts response to external beam radiotherapy. J Urol. 1999;162(1):12-6.

101 Stricker HJ, Jay JK, Linden MD, Tamboli P, Amin MB. Determining prognosis of clinically localized prostate cancer by immunohistochemical detection of mutant p53. Urology. 1996;47(3):366-9.

102 Yang RM, Naitoh J, Murphy M, Wang HJ, Philipson J, Dekernion JB, et al. Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. J Urol. 1998;159(3):941-5.

103 Baretton GB, Klenk U, Diebold J, Schmelier N, Lohrs U. Proliferation- and apoptosis-associated factors in advanced prostatic carcinomas before and after androgen deprivation therapy: prognostic significance of p21/WAF1/CIP1 expression. Br J Cancer. 1999;80(3-4):546-55.

104 Agnantis NJ, Constantinidou AE, Papaevagelou M, Apostolikas N. Comparative immunohistochemical study of ras-p21 oncoprotein in adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the prostate gland. Anticancer Res. 1994;14(5B):2135-40.

105 Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Farrow GM, Myers RP, Lieber MM, et al. Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. Evidence for favorable survival in patients with DNA diploid tumors. Cancer. 1992;70(1 Suppl):311-23.

106 Forsslund G, Esposti PL, Nilsson B, Zetterberg A. The prognostic significance of nuclear DNA content in prostatic carcinoma. Cancer. 1992;69(6):1432-9.

107 Blute ML, Nativ O, Zincke H, Farrow GM, Therneau T, Lieber MM. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. J Urol. 1989;142(5):1262-5.

108 Forsslund G, Zetterberg A. Ploidy level determinations in high-grade and low-grade malignant variants of prostatic carcinoma. Cancer Res. 1990;50(14):4281-5.

109 Stephenson RA, James BC, Gay H, Fair WR, Whitmore WF, Jr., Melamed MR. Flow cytometry of prostate cancer: relationship of DNA content to survival. Cancer Res. 1987;47(9):2504-7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

110 Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. J Urol. 1998;159(2):357-64.

111 Lee SE, Currin SM, Paulson DF, Walther PJ. Flow cytometric determination of ploidy in prostatic adenocarcinoma: a comparison with seminal vesicle involvement and histopathological grading as a predictor of clinical recurrence. J Urol. 1988;140(4):769-74.

112 Frankfurt OS, Chin JL, Englander LS, Greco WR, Pontes JE, Rustum YM. Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation, and tumor spread in human prostate cancer. Cancer Res. 1985;45(3):1418-23.

113 Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Moul JW. K-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 1996;156(3):1064-8.

114 Bubendorf L, Sauter G, Moch H, Schmid HP, Gasser TC, Jordan P, et al. Ki67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. J Pathol. 1996;178(4):437-41.

115 Aaltomaa S, Lipponen P, Vesalainen S, la-Opas M, Eskelinen M, Syrjanen K. Value of Ki-67 immunolabelling as a prognostic factor in prostate cancer. Eur Urol. 1997;32(4):410-5.

116 Astrom L, Weimarck A, Aldenborg F, Delle U, Hanson C, Verbiene I, et al. S-phase fraction related to prognosis in localised prostate cancer. No specific significance of chromosome 7 gain or deletion of 7q31.1. Int J Cancer. 1998;79(6):553-9.

117 Bratt O, Anderson H, Bak-Jensen E, Baldetorp B, Lundgren R. Metaphase cytogenetics and DNA flow cytometry with analysis of S-phase fraction in prostate cancer: influence on prognosis. Urology. 1996;47(2):218-24.

118 van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002;415(6871):530-6.

119 van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med. 2002;347(25):1999-2009.

120 Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: For whom? J Clin Oncol. 2005;23(32):8165-9.

121 Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352(19):1977-84.

122 Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med. 2002;347(11):790-6.

123 Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. J Urol. 2006;176(2):439-49.

124 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline. Draft for consultation. 2007 Jul.

125 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Evidence review. Draft for consultation. 2007 Jul.

126 Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol. 2004;43(4):316-81.

127 Medical Services Advisory Committee and Minister for Health and Ageing (MSAC). Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. MSAC application 1089. Assessment report. 2005.

128 Norderhaug I, Dahl O, Hoisaeter PA, Heikkila R, Klepp O, Olsen DR, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur Urol. 2003;44(1):40-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

129 Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. J Natl Cancer Inst. 2004;96(18):1358-67.

130 Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(4):1063-8.

131 Morris DE, Emami B, Mauch PM, Konski AA, Tao ML, Ng AK, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(1):3-19.

132 Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet. 1999;353(9149):267-72.

133 Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(4):727-34.

134 Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(3):635-42.

135 Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2007;8(6):475-87.

136 Maceira Rozas, García Caeiro, Rey Liste, Castro Bernárdez. Radioterapia de intensidad modulada. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2005. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Investigación avaliativa; IA2005/01.

137 Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol. 2006;24(13): 1990-6.

138 Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(4):1151-61.

139 Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol Assess. 2003;7(33):iii, ix-iii,157.

140 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure overview of high intensity focused ultrasound (HIFU) for prostate cancer.

141 Shelley M, Wilt T, Coles B, Mason M. Cyrotherapy for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD005010.

142 Llanos Méndez A, Villegas Portero R. Cirugía robótica mediante el sistema de telemanipulación robótica da Vinci® en la prostatectomía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 2007.

143 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure overview of laparoscopic radical prostatectomy. 2006.

144 Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. Guideline for the management of clinically localized Prostate cancer: 2007 update. J Urol. 2007; 177(6):2106-31

145 Blute ML. Radical prostatectomy by open or laparoscopic/robotic techniques: an issue of surgical device or surgical expertise? J Clin Oncol. 2008;26(14):2248-9.

146 Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2008;26(14):2278-84.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

147 Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, Riva M, Centemero A, Zanoni M, et al. Intra- and perioperative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. Eur Urol. 2006;50(1):98-104.

148 Sofer M, Hamilton-Nelson KL, Schlesselman JJ, Soloway MS. Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2002;20(7):1853-8.

149 Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. J Urol. 2006;175(6): 2011-7.

150 Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2004;172(5 Pt 1): 1840-4.

151 Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol. 2003;169(3):849-54.

152 Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER, Jr., Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2003;169(1):145-7.

153 Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. Urology. 2004;63(3):528-31.

154 Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3.477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol. 2004;172(6 Pt 1):2227-31.

155 Wille S, Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann U. Preoperative erectile function is one predictor for post prostatectomy incontinence. Neurourol Urodyn. 2007;26(1):140-3.

156 Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. Radiother Oncol. 2007;84(2):197-215.

157 Khuntia D, Reddy CA, Mahadevan A, Klein EA, Kupelian PA. Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? Cancer. 2004;100(6):1283-92.

158 Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA. Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason <or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen <or = 10). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(3):621-5.

159 Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2000;18(23):3904-11.

160 Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(2):427-35.

161 Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(3):695-701.

162 Roach M, III, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, et al. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(3):647-53.

163 Roach M, III, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol. 2003;21(10):1904-11.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

164 Vargas CE, Galalae R, Demanes J, Harsolia A, Meldolesi E, Nurnberg N, et al. Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(5):1474-82.

165 Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz MJ, Gil Martínez P, García de Jalón A, et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. Arch Esp Urol. 2006;59(10):989-1000.

166 Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, III, Uhl V, Kirsch R, Seider M, 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(3):646-55.

167 Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23(25):6132-8.

168 Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(4):1072-83.

169 Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68(5):1424-30.

170 Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR, Elliott T, Howard GC. Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):982-9.

171 Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD006019.

172 McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standar care alone for early prostate cancer. BJU Int. 2005;97(2):247-54.

173 D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(7):821-7.

174 Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am. 2001;28(3):555-65.

175 Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. Urology. 2006;68(3):593-8.

176 American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(5):1035-41.

177 Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2005;6(11):841-50.

178 Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(5):1243-52.

179 Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advan-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

ced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet. 2002;360(9327): 103-6.

180 Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, 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(5):1285-90.

181 Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. Radiother Oncol. 2005;76(1):4-10.

182 Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA. 2005;294(2):238-44.

183 Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(12):789-93.

184 Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, et al. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. BJU Int. 2004;93(7):975-9.

185 Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol. 2006;24(24):3973-8.

186 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Intervencional procedures overview of cryotherapy as a primary treatment for prostate cancer. 2005.

187 Bolla M, Van PH, Collette L, van CP, Vekemans K, Da PL, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005;366(9485):572-8.

188 Bolla M, Van PH, Collette L. Résultats préliminaires de l'essai EORTC 22911 : prostatectomie radicale suivie ou non de radiothérapie postopératoire dans les cancers de la prostate à haut risque de récidive. Cancer Radiother. 2007;11(6-7):363-9.

189 Lennernas B, Edgren M, Haggman M, Norlen BJ, Nilsson S. Postoperative radiotherapy after prostatectomy--a review. Scand J Urol Nephrol. 2003;37(1):10-5.

190 MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki DE, et al. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or locally palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? Urology. 2004;64(4):760-4.

191 El-Galley RES, Keane TE, Petros JA, Sanders WH, Clarke HS, Cotsonis GA, et al. Evaluation of staging lymphadenectomy in prostate cancer. Urology. 1998;52(4):663-7.

192 Han M, Pound CR, Potter SR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Isolated local recurrence is rare after radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancer and positive surgical margins: therapeutic implications. J Urol. 2001;165(3):864-6.

193 Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. J Urol. 2002;168(2):536-41.

194 Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol. 2005;173(3): 797-802.

195 Taylor JA, III, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. BJU Int. 2006;98(3):540-3.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

196 Roach M, III, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-74.

197 Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(5):1487-93.

198 Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Kupelian P, Martinez A, et al. Failure definition-dependent differences in outcome following radiation for localized prostate cancer: can one size fit all? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(2):409-14.

199 Quero L, Mongiat-Artus P, Ravery V, Maylin C, Desgrandchamps F, Hennequin C. Salvage radiotherapy for patients with PSA relapse after radical prostatectomy: a single institution experience. BMC Cancer. 2008;8(1):26.

200 Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. J Urol. 2005;174(4 Pt 1):1282-6.

201 Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, Kattan MW, Butler EB, Teh BS, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. JAMA. 2004;291(11):1325-32.

202 Brooks JP, Albert PS, Wilder RB, Gant DA, McLeod DG, Poggi MM. Long-term salvage radiotherapy outcome after radical prostatectomy and relapse predictors. J Urol. 2005;174(6): 2204-8, discussion.

203 Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2005;294(4):433-9.

204 D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. J Urol. 2004;172(5 Pt 2):S42-S46.

205 Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol. 2004;171(3):1141-7.

206 Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. J Urol. 2005;173(4):1156-60.

207 Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database. J Urol. 1998;160(4):1398-404.

208 Faria SL, Mahmud S, Souhami L, David M, Duclos M, Shenouda G, et al. No immediate treatment after biochemical failure in patients with prostate cancer treated by external beam radiotherapy. Urology. 2006;67(1):142-6.

209 Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. Cancer. 2003;97(4):1127-33.

210 Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Stephenson AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(2):448-53.

211 Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, Jr., DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol. 2004;172(6 Pt 1):2239-43.

212 Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. Urology. 1999;53(1): 2-10.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

213 Pisters LL, Leibovich BC, Izawa J, Blute ML, Madsen L, Scott S, et al. A comparison of biochemical outcome following salvage prostatectomy or cryosurgery for locally recurrent prostate cancer after radition therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006;51:294.

214 Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. J Urol. 1997;157(3):921-5.

215 Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. J Urol. 1997;157(1):237-40.

216 Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouviere O, Curiel L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. Urology. 2004;63(4):625-9.

217 Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD003506.

218 Conti P, Atallah A, Arruda H, Soares B, El DR, Wilt T. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005009.

219 de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. Clin Prostate Cancer. 2002;1(3):163-71.

220 Calais F, Bono A, Wkealan P. Phase III study of intermittent MAB versus continuous MAB international cooperative study. Eur Urol. 2002;419(Suppl):A 531.

221 García JR, Simó M, Pérez G, Soler M, López S, Setoain X, et al. Diagnóstico y valoración de la respuesta terapéutica de las metástasis óseas mediante gammagrafía ósea y estudio PET. Rev Esp Med Nucl. 2004;23(3):197-201.

222 Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sarnor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. Urology. 2001;57(4):727-32.

223 Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertsen PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evid Rep Technol Assess (Summ). 1999;(4):i-$x_1$1-246,I1-36, passim.

224 Dalesio O, Van Tinteren H, Clarke M, Peto R, Schroder FH. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9214):1491-8.

225 Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2);CD001526.

226 Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer. 2002;95(2):361-76.

227 Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. Prostate. 2001;48(1):29-39.

228 Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int. 2004;93(9):1177-82.

229 Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, Veith RW, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. J Natl Cancer Inst. 1998;90(20):1537-44.

Han transcurrido más de 5 años desde la Publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

230 Jordan WP, Jr., Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. South Med J. 1977;70(12):1411-3.

231 Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol. 2007;25(12):1596-605.

232 Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med. 1999;341(24):1781-8.

233 Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer. 1973;32(5):1126-30.

234 Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chinegwundoh F, et al. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. Urol Int. 2004;73(2):117-22.

235 Hering F, Rodrigues PRT, Lipay MA, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparation between continuos and intermittent hormonal treatment. Braz J Urol. 2000;26:276-82.

236 Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data from Southwest Oncology Group trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006;24(24):3984-90.

237 Shelley M, Harrison C, Coles B, Staffurth J, Wilt TJ, Mason MD. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD005247.

238 Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L. High-dose medroxyprogesterone acetate versus estramustine in therapy-resistant prostatic cancer: a randomised study. Br J Urol. 1991;68(1): 67-73.

239 Dreicer R, Carducci M. E-1899: An Eastern Cooperative Oncology Group Study Comparing Ketoconazole Plus Hydrocortisone with Docetaxel Plus Estramustine for Asymptomatic, Androgen-Independent, Nonmetastatic Prostate Cancer Patients with Rising PSA Levels. Rev Urol. 2003;5 Suppl 2:S35-41.

240 Carducci MA. What is more exciting? The activity of docetaxel in early prostate cancer or the successful collaboration between urologists and medical oncologists to complete a study in early prostate cancer? J Clin Oncol. 2005;23(15):3304-7.

241 Ryan CJ, Eisenberger M. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: now it's a question of "when?". J Clin Oncol. 2005;23(32):8242-6.

242 Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). J Clin Oncol. 2004;22(6):1025-33.

243 Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1513-20.

244 Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15): 1502-12.

245 Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol. 1999;17(8):2506-13.

246 Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Urol. 2002;168(6):2439-43.

Han transcurrido más de 5 años desde la finalización de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

247 Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol. 1996;14(6):1756-64.

248 Oudard S, Banu E, Beuzeboc P, Voog E, Dourthe LM, Hardy-Bessard AC, et al. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol. 2005;23(15):3343-51.

249 Eymard JC, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Lepille D, Kerbrat P, et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol. 2007;18(6):1064-70.

250 Moreau JP, Delavault P, Blumberg J. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer: A review of their discovery, development, and place in therapy. Clin Ther. 2006;28(10):1485-508.

251 Zerbib M. Contribution of LHRH analogs in prostate cancer treatment. Ann Urol (Paris). 2007;41 Suppl 3:S83-6.

252 Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD006250.

253 Cózar Olmo JM, Carballido Rodríguez J, Luque Gálvez P, Tabernero Gómez AG, Barretro Mouro A, Sánchez Sánchez E, et al. Efectividad y tolerabilidad del ácido zoledrónico en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Actas Urol Esp. 2008;32(5):492-501.

254 Diamond TH, Winters J, Smith A, De SP, Kersley JH, Lynch WJ, et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. Cancer. 2001;92(6):1444-50.

255 Nelson JB, Greenspan SL, Resnick NM, Trump DL, Parker RA. Once weekly oral alendronate prevents bone loss in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer. ASCO 2006 Prostate Cancer Symposium, Abstract 139. 2006.

256 Magno C, Anastasi G, Morabito N, Gaudio A, Maisano D, Franchina F, et al. Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with neridronate. Eur Urol. 2005;47(5):575-80.

257 Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2001;345(13):948-55.

258 Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol. 2003;169(6):2008-12.

259 Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002;94(19):1458-68.

260 Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004;96(11):879-82.

261 Saad F. Bisphosphonates Can Prevent Skeletal Complications of Malignant Bone Disease from Prostate Cancer and Renal Cell Carcinoma. Eur Urol Suppl. 2007;6(11):683-8.

262 Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol. 2008;19(3):420-32.

263 Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther. 2007;29(8):1548-58.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

264 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bifosfonatos de Administración Parenteral y Osteonecrosis del Maxilar. Nota informativa sobre Bifosfonatos. Ref: 2008/17. Última actualización: 8 de noviembre de 2005 [consultada 31 marzo de 2008]. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/bisfosfonatos.htm

265 Roqué M, Martínez MJ, Alonso P, Catalá E, García JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003347.

266 Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. Eur J Cancer. 1991;27(8):954-8.

267 Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, Schnorr D, Lips H, Sydow K. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. Eur J Nucl Med. 1988;14(7-8):349-51.

268 Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;25(5):805-13.

269 Smeland S, Erikstein B, Aas M, Skovlund E, Hess SL, Fossa SD. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56(5):1397-404.

270 Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. Eur Urol. 2003;44(5):519-26.

271 Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. Radiother Oncol. 1994;31(1):33-40.

272 Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. Urology. 2004;63(5):940-5.

273 Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Pagliaro LC, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. Lancet. 2001;357(9253):336-41.

274 Carretier J, Coloby P, Pommier P, Richaud P, Ruffion A, Villers A. Comprendre le cancer de la prostate. Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches, 2005 © FNCLCC [consultada 31 de marzo de 2008]. Disponible en: http://www.sor-cancer.fr.

275 Kuban DA, Thames HD, Shipley WU. Defining recurrence after radiation for prostate cancer. J Urol. 2005;173(6):1871-8.

276 Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. J Urol. 2002;167(4):1664-9.

277 Lujan Galán M, García Jello A, Pascual Mateo C, Llanes González L, García Mediero JM, Ángulo Cuesta J, et al. Prevalencia y significado clínico de los cánceres de próstata focales e incidentales. Actas Urol Esp. 2007;31(8):819-24.

Han transcurrido [ ] desde la finalización de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ISBN 84-612-5322-1
9 788461 253227

P.V.P.: 6 €

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

www.msc.es