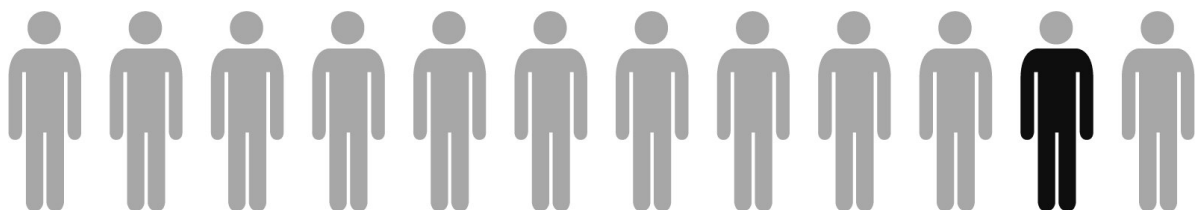




Manejo clínico del paciente con cáncer de próstata





1.1



Tratamiento del cáncer de próstata en fases precoces

José Gregorio Pereira Arias

Sección de Urología
Hospital San Eloy. Barakaldo, Bizkaia

INTRODUCCIÓN

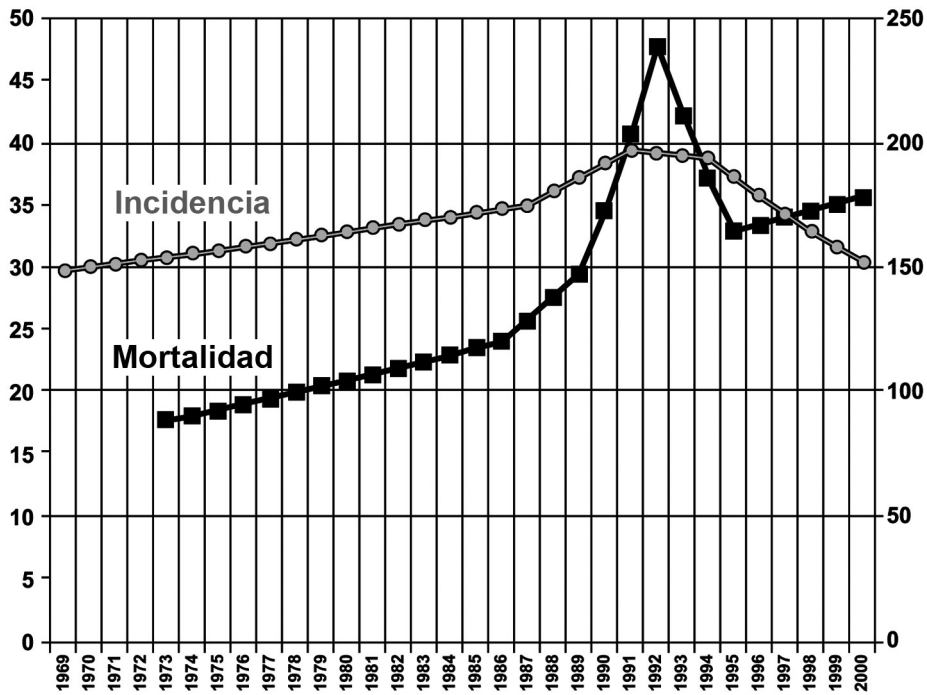
En este capítulo se pretende ofrecer una idea general y actualizada de los distintos aspectos implicados en el manejo clínico individualizado y adaptado de un paciente diagnosticado de un cáncer de próstata (CaP) en fase precoz.

Datos actuales de la evolución natural, diagnóstico y efectos de la detección sistemática en el CaP

Durante las dos últimas décadas se ha modificado el escenario de presentación del CaP. Así, desde la introducción del antígeno prostático específico (PSA) en 1986 y la instauración de la detección sistemática (*screening*), el CaP se diagnostica en varones más jóvenes, en estadios más precoces y con tumores localizados de menor volumen y grado. Según datos del SEER, la incidencia de CaP en EE.UU. (161,2/100.000 habitantes/año) se

incrementó con la introducción del PSA, alcanzando un pico en 1992-1993 con un posterior descenso hasta estabilizarse desde 1998. La mortalidad del CaP (28,1/100.000 hab./año) aumentó hasta 1993 (debido a cambios en los registros y codificación de la causa de mortalidad), con descenso progresivo del 9% (1994-1998) al 16,5% (1999-2002) hasta un 27% actual; en probable relación con la detección sistemática, al descenso de los casos prevalentes y a la eficacia de las terapias curativas¹⁻³ (fig. 1). En Europa, según datos del European Network of Cancer Registries (ENCR) se registra una incidencia de 67,5/100.000 hab./año (España 45,33/100.000 hab./año). Datos recientes del CaPSURE (*Cancer of Prostate Strategic Urologic Research Endeavour*) sobre 10.385 pacientes con CaP localizados reflejaban la siguiente distribución: 41,6% son de bajo riesgo, 26,6% de moderado riesgo y 31,8% de alto riesgo, con tendencia constante desde el año 2001 hasta la

Figura 1



Mortalidad e incidencia del cáncer prostático, 1989-2000.

actualidad. Así, los CaP de bajo riesgo han aumentado del 27,5% (1990-1994) al 46,4% (2000-2001), mientras que los de alto riesgo han descendido de 46% (1990-94) a 29,9% (2000-2001) y 25,1% (2004-2006). De manera que los CaP estadio T1c han pasado del 29,9% (1990-1994) al 78,3% (2004-2006) en una década⁴ (fig. 2).

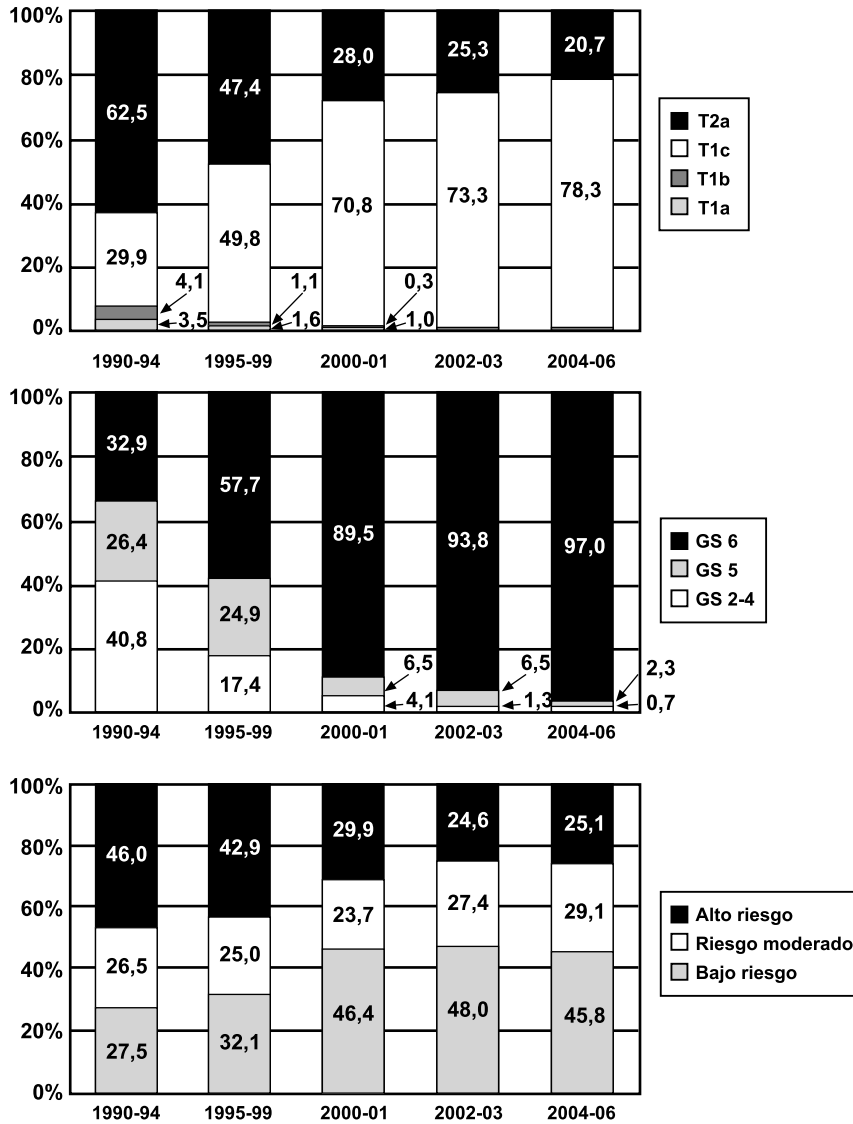
Tendencias en el tratamiento

El cambio en el escenario diagnóstico del CaP y el mejor conocimiento de la evolución natural de la enfermedad han modificado las tendencias terapéuticas. El refinamiento en la técnica de la *prostatectomía radical* (PR) en 1982 por Walsh *et al.*, y el incremento de la incidencia del

CaP con pico en 1992-1993 condicionó un aumento en la cirugía radical hasta 1994-1996 (del 7% en 1983 al 32% en 1992), experimentando una estabilización y un ligero retroceso en 1998-1999, para aumentar de nuevo desde el año 2000 (60%) hasta la actualidad con el advenimiento de la cirugía laparoscópica (1997-1998) y posteriormente con la introducción de la robótica (2001)^{5,6}.

Ese descenso de la PR en 1998-1999 puede ser debido a la edad más joven de los pacientes y a la presencia de tumores de bajo riesgo; donde en un afán por reducir las secuelas de la cirugía en la calidad de vida, determinó la selección de terapias menos agresivas como la *braqui-*

Figura 2



Tendencias clínicas de estadio, grado histológico y grupo de riesgo del cáncer prostático desde 1990 a 2006. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary Trends in Low Risk Prostate Cancer: Risk Assessment and Treatment. J Urol. 2007; 178: S14-S19.

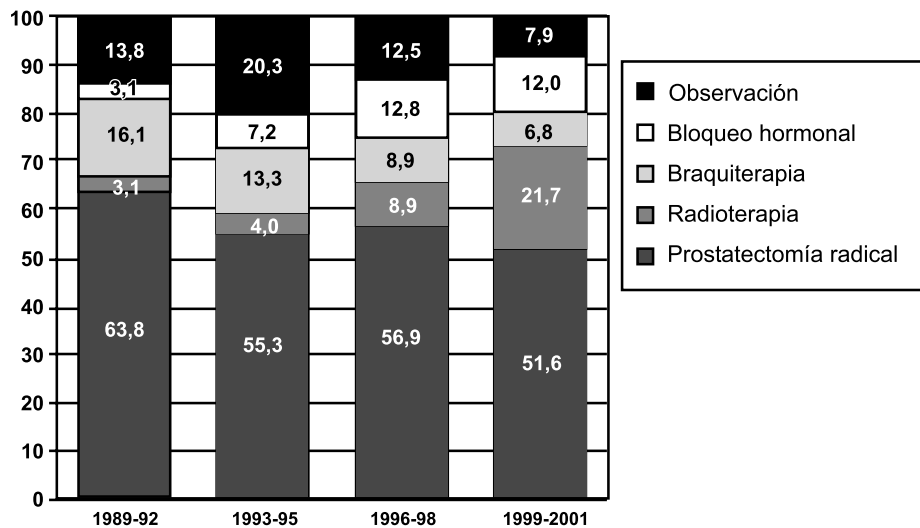
terapia (BQT) con incremento de 1,5% en 1992 a 2,7% en 1996; y posterior descenso desde el 19% (2000) al 13% (2004-2006)⁴. Este descenso probablemente sea debido al refinamiento de la técnica quirúrgica y a la reducción de las secuelas de la misma.

La *radioterapia externa* (RDT) se ha mantenido estable, con descenso en 1993-1997 e incremento en varones de edad avanzada y expectativa de vida más corta. Así, en 1992 se empleaba en el 10,3%, pasando al 26% en 1995⁷. Al igual que la cirugía, también se ha refinado la técnica de la RDT (intensidad modulada, escalonado de dosis, conformacional) y se han incrementado las indicaciones ante la recidiva local de la cirugía y en tumores de alto riesgo.

El empleo del *bloqueo androgénico* (BA) ha aumentado en las dos últimas décadas por preferencia frente a la castración qui-

rúrgica, como tratamiento adyuvante a la RDT, tras fracaso de la PR y en los varones de edad avanzada como terapia diferida en la vigilancia activa. Así, se han referido incrementos en la terapia hormonal desde 1989 a 2001 en el CaP de bajo (4,6% al 14,2%), intermedio (8,9% a 19,7%) y alto riesgo (de 32,8% a 48,2%) en el CaPSURE⁸. De igual modo, algunos autores destacan su papel en el tratamiento de los CaP avanzados, de alto riesgo y la oportunidad de "eliminar" los tumores insignificantes⁹. La *actitud expectante* se vio reducida en 1991-1992, con ligero ascenso en 1994 (14,8-20,3%) y posterior descenso hasta 2001 (6,2-7,9%). En la actualidad, el incremento en el diagnóstico de tumores de bajo riesgo en varones de edad avanzada ha relanzado esta modalidad de vigilancia activa (10,2% en 2004-2006) con posibilidad de terapia de rescate diferida ante la progresión sin menoscabo en la oportunidad de curación^{4,10} (fig. 3).

Figura 3



Tendencias del tratamiento en el cáncer prostático de bajo riesgo, 1989-2001. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. J Clin Oncol. 2004; 22: 2141-9.

Sobrediagnóstico y sobretratamiento

La mayoría de autores define sobrediagnóstico como los CaP detectados por la detección sistemática que de otra manera no se hubiesen manifestado clínicamente a lo largo de la vida. Se estima una tasa de sobredetección entre el 15-84% (50%); y se puede medir por el porcentaje de incremento en la incidencia del CaP derivado de la detección sistemática, por la detección de CaP no letal y por la diferencia entre la probabilidad de detección y de morir por otras causas^{11,12}. La detección sistemática avanza el momento del diagnóstico (*lead time*) a la expresión clínica y se sitúa en la mayoría de las series entre 7-10 años¹³. Así, resultados del ERSPC en 42.376 pacientes, calcula tasas de sobredetección y *lead time* según la franja etaria de: 55 años (27% y 12,3 años), 55-67 años (48% y 11,2 años) y 75 años (56% y 6 años); concluyendo que los test PSA pueden realizarse con una periodicidad superior al año y que su utilidad en varones mayores de 70 años es dudosa, incrementando el riesgo de sobretratamiento¹³.

La sobredetección conlleva un riesgo de tratamiento agresivo sobre tumores indolentes (sobretratamiento). En una revisión del SEER sobre 71.602 varones (24.405 de bajo riesgo) se cifra el sobretratamiento en un 55% (45% de RDT y 10% de PR), especialmente en varones mayores de 70 años con tumores moderados y bien diferenciados¹⁴. Basado en series que comparan PR y vigilancia, se sugiere que el número de pacientes que se deben tratar para evitar una muerte por ese tumor sería de 73 casos, y esto se traduce en tres o cuatro semanas de beneficio en la supervivencia¹⁵. De acuerdo con la mayoría de autores, el beneficio de las terapias curativas se daría en varones jóvenes y con tumores de alto riesgo¹⁶. Nuestro objetivo final sería evitar este sobretrata-

miento y adaptar e individualizar la terapia en cada caso concreto, sin olvidar que la mayoría de CaP detectados en la detección sistemática pueden manifestarse clínicamente a lo largo de la vida del paciente^{12,13}.

CÁNCER PROSTÁTICO EN FASES PRECOCES

Limitaciones en la estadificación

La determinación del estadio local del CaP consiste en la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4). Su discriminación es necesaria, habida cuenta del diferente pronóstico y de la importancia en la decisión terapéutica. Todavía no disponemos de las técnicas de imagen y biopsia adecuadas, de modo que el porcentaje de infraestadificación en estadio y grado de Gleason en piezas de PR sigue siendo elevado.

El *tacto rectal* infravalora la extensión en un 50% y solo detecta lesiones superiores a 0,5 ml, periféricas y en glándulas no muy grandes¹⁷.

El PSA y sus distintas formas correlacionadas (PSA densidad [$> 0,15$], PSA rango edad; PSA libre/total $< 20-24\%$; PSA velocidad $> 0,75$ ng/ml/año, PSA DT [< 3 años] y el PCA3 > 35 en orina) han demostrado su utilidad aunque su capacidad predictiva todavía resulta contradictoria y subóptima^{18,19}. No existe un punto de corte de PSA aceptado universalmente, aunque PSA > 4 ng/ml es el más empleado. No obstante, en varones jóvenes, la tasa de detección de CaP con PSA entre 3-4 ng/ml es del 13,2%, siendo la mayoría de los CaP detectados insignificantes. Así, el riesgo de CaP según el rango de PSA sería PSA $< 0,5$ (6,6%); 0,6-1 (10,1%); 1,1-2 (17%); 2,1-3 (23,9%) y 3,1-4 (26,9%) para este grupo²⁰.

La *ecografía transrectal* no detecta un 60% de tumores pT3; por ello, se están evaluando nuevas modalidades como la *ecografía power-doppler* con nuevos agentes de contraste y la *sonoelastografía* (sensibilidad 75,4% y especificidad 87,8%)²¹.

La *resonancia magnética* (RM) parece ser más eficaz que la *tomografía computarizada* (TC) en la detección de enfermedad localmente avanzada. La combinación de RM con realce de contraste y la *espectroscopia* parecen mejorar la capacidad predictiva²².

Los *protocolos de biopsia prostática* eco guiada se están modificando. Se recomienda incrementar a un mínimo de diez muestras, con ello se ha reducido la *infraestadificación* en el grado de Gleason a un 12% y ha permitido conocer mejor el volumen y la extensión del tumor^{23,24}. No obstante, la *infraestadificación* sigue siendo elevada; así, en una serie de 451 piezas de PR analizadas con grado de Gleason 6 en la biopsia; el 41% son grados superiores, el 8% inferiores y solo coincide el 51% con las piezas de PR²⁵.

¿Existe el cáncer de próstata insignificante?

El concepto de cáncer insignificante fue acuñado por Epstein *et al.* en 1994, definiéndolo como un CaP organoconfinado con volumen inferior a 0,5 cc y sin patrones Gleason 4 o 5²⁶. También ha sido referido como: *insignificante < 0,2 cc, mínimo 0,2-0,5 cc, indolente, diminuto y de bajo grado y volumen*. Descripciones que pretenden definir un grupo de CaP de menor agresividad biológica que no hubieran sido diagnosticados de no ser por la detección sistemática, que pueden no suponer una amenaza para el paciente y donde una actitud expectante o un tratamiento diferido pueden ser suficientes.

Aunque son muchos los datos analizados, los estudios de los CaP insignificantes tienen el sesgo de estar exclusivamente basados en piezas de PR, es decir aplicado a pacientes que han recibido un tratamiento quirúrgico con intención curativa. Su incidencia se estima entre 2-31% (9-29%) de los estadios T1c en las series consultadas, y en la actualidad se ha visto incrementada por la detección sistemática del 20% al 49%^{26,27}. Así, en una serie de 1.000 PR analizadas, el CaP indolente pasó de 9% (1983-1995) a 14,7% (1996-1998) y al 27,4% (1999-2007) y se incrementa con el número de biopsias realizadas (primera biopsia 14,6% y el 50% en segunda biopsia)²⁸. En otro estudio sobre 163 especímenes de PR en tumores T1c no palpables, 30,7% eran insignificantes, 49,7% moderados y 19,6% avanzados²⁹.

Esta variabilidad en la incidencia probablemente se deba a los distintos criterios de inclusión, al diferente procesado de la pieza y medición del volumen tumoral. Lo que resulta obvio es la necesidad de sistemas que permitan predecir su presencia previa a la PR y determinar si el tratamiento debe ser o no diferido. Se han realizado muchos esfuerzos, e incluso se han ideado normogramas predictivos de enfermedad de bajo volumen donde los criterios histológicos de las biopsias extendidas y los datos bioquímicos se han correlacionado con distinto valor predictivo positivo (75-94%)^{26,30,31}. El objetivo final sería mejorar ese valor predictivo para evitar que pacientes con biopsia "insignificante" pero con enfermedad relevante sean infratratados.

Los diferentes criterios predictivos de CaP insignificante evaluados en la biopsia son: *volumen tumoral < 0,5 cc y ausencia de patrón Gleason 4 o 5*^{24,26,28,31-33}; *% de tumor en los cilindros < 50%*^{26,32,33}; *longitud de tumor en el cilindro < 2 o < 3 mm*^{26,31} y *un solo cilindro positivo o < 2*³²

y variable (1+ [42,5% insignificante], 2+ [16,4%] y > 3 [5,5%]³⁰. Entre los datos bioquímicos, el valor sérico del PSA preoperatorio no tiene valor predictivo absoluto de CaP insignificante, aunque a menor cifra mayor posibilidad. Algunos autores emplean el *PSA-densidad* < 0,1-0,15²⁶, el cociente *PSA libre/total* > 0,15^{26,29}, la *velocidad del PSA inferior a 1 ng/ml/año*³⁴ y los niveles de *PCA3 en orina inferiores a 35*¹⁹ como factores predictivos de CaP insignificante.

Las limitaciones predictivas se deben a: multifocalidad del CaP (80%), coexistencia de diferentes patrones Gleason en el mismo tumor y en lesiones satélites a la lesión dominante, discordancia del 42% entre Gleason de biopsia y pieza de PR (infraestadificación) y falta de consenso entre patólogos. De igual modo, algunos criterios no pueden ser aplicados por igual a todas las poblaciones; así, en un estudio europeo (2.580 piezas de PR) que empleaba los criterios de Epstein, se infraestadificó el 24% de los CaP en la serie y el 8,3% fueron tumores no organoconfinados³⁵. Resultados de un programa de detección sistemática de CaP en 35.661 varones, reflejan que el 99,8% eran localizados (70% organoconfinados) y menos del 10% insignificantes, de lo que se desprende que la mayoría de los CaP diagnosticados en la detección sistemática eran clínicamente significantes y precisaban adoptar medidas terapéuticas³⁶. Esto hace difícil seleccionar pacientes con CaP insignificante. Estos datos solo ofrecen información pero no aclaran el dilema y serán necesarios nuevos marcadores de genómica y proteómica para resolverlo.

Discriminación de grupos de riesgo

El reto de seleccionar el tratamiento óptimo para el CaP en estadios precoces sigue abierto. El camino a seguir para evitar limitaciones en la estadificación, sobre-

diagnóstico y sobretratamiento, es emplear normogramas para clasificar grupos de riesgo y asignarles la terapia adecuada. Así, D'Amico *et al.*, en 1998 popularizaron una clasificación definiendo CaP de *bajo riesgo*: (Gleason ≤ 6, PSA < 10 ng/ml y estadio ≤ T2a); *riesgo intermedio* (T2b o PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7) y *alto riesgo* (≥ T2c, PSA > 20 ng/ml y Gleason 8-10)³⁷. Según datos del CaPSURE sobre 10.385 pacientes, el 41,6% (4.322) eran de bajo riesgo, el 26,6% (2.761) de riesgo intermedio y el 31,8% (3.301) de alto riesgo.

El *grupo de bajo riesgo* representa casi la mitad, y de estos un tercio son de bajo grado y volumen y en varones más jóvenes, lo que ha incrementado la incidencia de CaP insignificantes hasta el 25%^{4,32}. Estos tumores son de crecimiento lento y progresión infrecuente (supervivencia libre de progresión bioquímica [SLPB] 90% a los cinco años), por ello algunos pacientes se pueden beneficiar de una vigilancia activa y un tratamiento diferido. No obstante, los criterios disponibles predictivos no permiten discernir con precisión los tumores que no evolucionarán; así y reconociendo que la mayoría de ellos tiene relevancia clínica la terapia es aconsejable, dejando la actitud expectante para varones de edad avanzada o corta esperanza de vida.

El *grupo intermedio*, donde existe un riesgo de progresión si la enfermedad no es tratada, aconseja ofrecer una monoterapia (prostatectomía radical, RDT, BQT, crioterapia o ultrasonidos enfocados de alta intensidad [HIFU]) con alta probabilidad de curación.

Y el tercer *grupo de alto riesgo*, son aquellos que progresarán sin tratamiento y donde la recurrencia después del mismo es elevada (SLPB a cinco años del 40-50%) ameritando las terapias multimodales o combinadas³⁸. No obstante, la línea para discernir el grupo 1 del 2 y el 2 del 3

está por definir, así los datos siguieran que una actitud expectante en el grupo 1 sería extremadamente conservadora y una monoterapia en el grupo 3 es probable que fracase. Muchos son los normogramas predictivos (*Tablas de Partin, normogramas de Kattan, fórmula de Roach*) empleados para asignar el grupo de riesgo y ayudar en la toma de decisiones, todos ellos están siendo validados (exactitud predictiva 70-80%) y calibrados (capacidad predictiva en todos los grupos) y serán comentados en otro capítulo del libro³⁹⁻⁴¹.

Cáncer de próstata familiar y hereditario

Dentro de los factores de riesgo del CaP están los genéticos y los ambientales. Se estima que el antecedente de historia familiar de CaP está presente en el 11-26% de los casos, y su riesgo se incrementa de 5 a 11 veces. De modo que tener un familiar de primer grado multiplica por 2,2 el riesgo relativo de padecer la enfermedad, tener dos lo multiplica por 4,9, y tener tres por 10,9⁴².

Carter *et al.* definen un componente hereditario autónomo dominante implicado en el CaP hereditario (CaPH) constituido por familias con tres casos de CaP, familias con un CaP en uno de cada tres generaciones y familias con dos diagnósticos antes de los 55 años. Este concepto es diferente del CaP familiar que implica tener al menos un familiar de primer grado con CP⁴³. En los distintos estudios evaluados se acentúa el interés por recomendar una detección a edades más precoces (45 años) en pacientes con antecedentes familiares de CaP.

Así, el estudio PCGP (*Prostate Cancer Genetic Project*), que valora 141 varones con historia familiar de CaP, detecta que el 95% sigue una detección sistemática y que las cifras del primer PSA son discretamente superiores a la población con CaP esporádico, reflejando que valores entre

2,5 y 4 ng/ml de PSA presentan biopsias positivas en el 34% frente al 22% del colectivo sin historia familiar^{43,44}. No obstante, existe disparidad sobre si los CaPH tienen un comportamiento más agresivo, son de aparición más precoz y con peor respuesta a las opciones terapéuticas. Así, algunos autores reflejan peores supervivencias libres de progresión (52% frente al 29%) a los cinco años en los CaPH tratados frente a los CaP esporádicos. Por el contrario, otros grupos reflejan supervivencias similares a los diez años en CaP tratados mediante cirugía entre varones con antecedentes familiar y esporádico (97% frente al 98%), las cifras de PSA pretratamiento eran superiores en el CaPH (8,7 frente al 7,9 ng/ml), no existiendo diferencias en el estadio local ni otros datos histológicos⁴⁵.

Hasta la actualidad se han identificado 15 variantes genéticas hereditarias implicadas en el CaP. De ellas, destacan distintos genes implicados en diferentes cromosomas: 1, 8, 17, 20 y X. Así, se han referido HPC1 (1q24), PCAP (1q24), HPCX (Xq27), CAPB (1p36), HPC20 (20q13), ELAC2 (17p11) y CYP17 (10q24) con diferentes mutaciones en ARNs a L gen, BRCA1, BRCA2 y genes de la 5-alfa-reductasa 2(AR2)⁴⁶. El futuro reclama una mejor caracterización de la expresión genética del CaP, identificar su expresión molecular correspondiente y su utilidad como nuevos marcadores que permitan clasificar el CaP. A día de hoy, el CaPH no parece ser más agresivo que el esporádico pero sí más frecuente, por lo cual no debemos olvidar recomendar seguimiento y anticiparlo, aunque no todos los autores comparten estas recomendaciones.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DECISIÓN TERAPÉUTICA

El tratamiento óptimo del CaP localizado permanece sin resolver; este dilema se

debe a la heterogeneidad de la evolución natural de esta enfermedad. El tratamiento debe ser *consensuado e individualizado*, habida cuenta de las distintas alternativas existentes. Los factores implicados en la decisión terapéutica son bien conocidos y están presentes en nuestra práctica clínica diaria al abordar un nuevo diagnóstico de CaP. Estos factores dependen del paciente, de las características de su enfermedad tumoral y de la experiencia del profesional^{47,48}.

Paciente

Edad en el momento del diagnóstico y expectativa de vida. El CaP es un tumor de crecimiento lento en la mayoría de las ocasiones; por ello, pacientes con expectativas de vida inferiores a diez años pueden ser candidatos a actitudes terapéuticas menos agresivas.

Comorbilidad. Los antecedentes de *cirugía intraabdominal previa, herniorrafia inguinal y la patología intestinal inflamatoria crónica* pueden dificultar el abordaje laparoscópico, con mayor riesgo de lesiones intestinales por presencia de adherencias. La *enfermedad pulmonar restrictiva crónica severa, la enfermedad cardíaca severa, el glaucoma, el accidente cerebrovascular, el aneurisma cerebral, y la hipertensión endocraneal* desaconsejan el abordaje laparoscópico transperitoneal por intolerancia a la posición de Trendelenburg y al neumoperitoneo. En estos casos se opta por abordajes laparoscópicos extraperitoneales, cirugía abierta u otras modalidades que no precisen anestesia general, Trendelenburg ni neumoperitoneo.

Función urinaria. La clínica miccional irritativa u obstructiva puede empeorar tras la RDT y BQT, y en ocasiones precisar de tratamiento con alfa-bloqueantes o resección endoscópica desobstructiva, con el riesgo adicional de incontinencia. De igual

modo, en ocasiones la crioterapia o HIFU generan obstrucción urinaria por el tejido necrótico, requiriendo resección endoscópica posterior. *La edad avanzada, la patología neurológica (Parkinson, ACV,...) diabetes, RTU de próstata, RDT, BQT, crioterapia o HIFU previas*, incrementan el riesgo de incontinencia tras una prostatectomía radical, y son consideraciones a tener presentes en el momento de decidir un tratamiento.

Función sexual. Dado que un tercio de los pacientes diagnosticados de CaP en la actualidad son menores de 65 años, las expectativas por su calidad de vida (erectión y continencia) son más elevadas y esto influye en la decisión terapéutica⁴⁹. Los pacientes incluidos para un abordaje quirúrgico con conservación nerviosa deben ser seleccionados para minimizar el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos. Así, los candidatos para preservación neurovascular deben ser varones jóvenes con función eréctil conservada y tumores de bajo riesgo (< T2a, PSA < 10 ng/ml, Gleason < 7 con afectación unilateral y poco volumen tumoral).

Índice de masa corporal (IMC). La obesidad (IMC > 30 kg/m²) parece estar relacionada con mayor número de complicaciones postoperatorias, mayor incidencia de incontinencia e impotencia con recuperación tardía de las mismas, aunque la información es contradictoria y estos resultados no se reflejan en otros estudios.

Volumen y morfología prostática. El tamaño de la glándula puede condicionar aspectos técnicos de las distintas modalidades. Así, la BQT, la crioterapia y los HIFU, requieren próstatas entre 30-50 g, siendo preciso en ocasiones aplicar un bloqueo androgénico previo al tratamiento con objeto de garantizar un adecuado abordaje perineal para las dos primeras y un completo acceso a la totalidad de la glándula

para la tercera modalidad. De igual modo, la cirugía laparoscópica puede ser más laboriosa en *próstatas voluminosas* (> 100 g) dado el escaso espacio periprostático para su adecuada movilización y su mayor vascularización. La *morfología prostática* puede condicionar el tratamiento. Así, la presencia de un *lóbulo medio* dificulta la conservación del cuello vesical y condiciona su reconstrucción en la cirugía prostática, mermando la recuperación de la continencia urinaria al no poder preservar el esfínter uretral interno. Un lóbulo medio prostático desaconseja la crioterapia, puesto que su congelación pondría en peligro el trigono y los meatos ureterales, siendo una alternativa planificar su resección endoscópica previa o posterior a la congelación. El *antecedente de RTU-P* y la presencia de una celda prostática amplia dificultaría la crioterapia (imposibilidad de colocación de las criosondas al no existir tejido de soporte para la congelación) y condiciona el implante de semillas en la braquiterapia (mayor riesgo de migración de las semillas y peor dosimetría). No obstante, la resección prostática transuretral previa no limita la elección para la PR, la RDT y la HIFU, aunque sí incrementa el riesgo de incontinencia.

Tumor

Antígeno prostático específico (cinética, PSA V, PSADT, PSA libre, PCA3), grado histológico, estadio, infiltración perineural, porcentaje de tumor en los cilindros, volumen tumoral en biopsia: todos estos factores que determinan la caracterización de agresividad biológica del tumor y su estadio permiten establecer el grupo de riesgo de progresión y calcular con los diferentes normogramas las posibilidades de enfermedad local, afectación extracapsular y ganglionar; y determinar la opción terapéutica más adaptada e individualizada^{30,39-41}. Este apartado será revisado con detalle en capítulos posteriores. De

igual modo, la experiencia de los patólogos, el incremento en el número de biopsias y el empleo de nuevas modalidades de imagen están permitiendo reducir las elevadas tasas de infraestadificación existentes. Así, antes de 1995 la tasa de concordancia entre la biopsia y la pieza era del 31% comparada con el 52% en el año 2001⁵⁰.

Urólogo

Experiencia. Diferentes estudios muestran que uno de los factores de mayor importancia en los resultados oncológicos y funcionales del tratamiento del CaP es la experiencia del equipo médico, y más concretamente del cirujano. Así, los mejores resultados se consiguen en grupos con experiencias (> 1.000 o 3.000 casos) difíciles de lograr salvo en grandes instituciones⁵¹.

Información. El paciente bien informado adopta mejor la decisión y asume mejor las secuelas de las distintas terapias. Por ello, la información realista e individualizada del caso concreto reduce el desencuentro de las elevadas expectativas. Así, un reciente estudio que compara 219 PR abiertas frente a 181 PR robóticas, refleja un grado menor de satisfacción en las últimas por las elevadas expectativas de las nuevas tecnologías a pesar de reportar mejores resultados funcionales (potencia sexual del 78% frente al 52% de la cirugía abierta)⁵². Por ello, se debe ser cuidadoso y veraz con la información y las expectativas. De igual modo, el paciente debería estar informado de la experiencia concreta del equipo en casuística, complicaciones y resultados del procedimiento ofrecido.

Preferencias. No es infrecuente que los urólogos ofrezcamos cirugía a los mejores casos y dejemos los tumores de mayor riesgo para otras modalidades terapéuticas; lo que luego nos obliga a ser cautos

con la valoración de los resultados. De igual modo, se debe aconsejar al paciente pero respetando sus preferencias, dado que algunos desean incrementar su calidad de vida a expensas de perder un poco de supervivencia.

OPCIONES TERAPÉUTICAS Y RECOMENDACIONES

Las distintas modalidades terapéuticas en el CaP en estadio precoz que vamos a desarrollar a continuación son: vigilancia activa para tumores de bajo riesgo, tratamiento local con intención curativa en tumores de bajo y moderado riesgo, tratamiento multimodal en tumores de alto riesgo y ¿tratamiento focal del cáncer prostático?

Vigilancia activa en tumores de bajo riesgo y bajo volumen

¿Por qué una persona sana con CaP diagnosticado recientemente decidiría no hacer un tratamiento con intención curativa? No existe ningún precedente en oncología donde a un tumor localizado diagnosticado de forma precoz no se le ofrezca un tratamiento local con intención curativa. La vigilancia activa (VA) no es una opción permanente, pudiéndose optar por un tratamiento con intención curativa después de un periodo de observación⁵³. En datos del CaPSURE (1989-2000) en registros de CaP de 5.365 varones, solo 402 (7%) eligieron vigilancia activa⁵⁴, y en datos del SEER (1995-1999) de 97.769 varones solo 30.506 (32%) seleccionaron esta opción terapéutica, aunque eran varones de mayor edad⁵⁵. Estas series reflejan que el perfil de paciente que elige actitud expectante es un varón de edad avanzada, nivel educativo menor, con nivel de PSA más bajo y con características histológicas más favorables que el grupo de tratamiento activo. Entre las razones para seleccionar la VA están: prefe-

rencias del paciente (37%), recomendación del urólogo (42%), esperanza de vida corta (19%) y contraindicación para radioterapia o cirugía (2%)^{54,56}.

La respuesta a la cuestión de por qué mantener una actitud expectante deriva de los resultados de distintos grupos con seguimientos de actitud expectante: escandinavos^{16,57,58}, canadienses⁵⁹ y americanos: Conéctica⁶⁰, Miami⁶¹, Baltimore⁶² y California³⁸. Estos trabajos ofrecen resultados que sugieren que la *vigilancia activa con tratamiento diferido es el único mecanismo para aprovechar los beneficios de la detección sistemática y evitar el sobretatamiento*. El estudio PRIAS europeo seleccionó 293 varones de 1.014 en la detección sistemática (28,9%) posibles candidatos a VA, de los cuales solo el 21,8% (64) optó por actitud expectante, el 46,4% decidió la realización de PR y el 31,1% RDT, presentando una supervivencia global a los ocho años del 85,4% y cáncer-específica (SCE) del 99%. Del grupo de observación, el 23% recibió tratamiento radical y el 6% hormonoterapia, sólo tres pacientes fallecieron de CaP y ninguno de ellos de este grupo⁶³.

En contra de la vigilancia activa: datos de estudios de actitud expectante a largo plazo (21 años) en 223 pacientes (T0-T2 Nx M0) reflejan un incremento en la mortalidad cáncer-específica y en la progresión a partir de los 15 años. Así, la SLPB pasa de 45% a 36%, la supervivencia sin metástasis de 76,9% a 51,2% y la SCE de 78,7% a 54,4%. De manera que disminuye un 25% la SCE y se multiplica por tres la mortalidad a partir de 15 años en los pacientes no tratados, especialmente en los de alto riesgo⁶⁴.

Otros grupos con seguimientos largos (24 años) de actitud expectante, ratifican que la mortalidad a los 20 años fue 2,5 veces superior en los CaP de intermedio riesgo

frente a los de bajo riesgo; aunque se requerirían de 80 a 100 PR para evitar una muerte por CaP en este último grupo. Así, solo encuentran beneficio de las terapias agresivas en los CaP de alto e intermedio riesgo⁶⁵.

De igual modo, son muchos los autores que se oponen a esta modalidad terapéutica de la VA, argumentando mejores resultados con las terapias de intención curativa⁶⁶⁻⁶⁸. Así, en 5.845 varones con CaP localizado, la supervivencia libre de enfermedad a los 11 años según la opción terapéutica seleccionada fue favorable a la PR (81%), seguido de PR + RDT (67,6%), RDT (60,5%) y observación (50,7%)⁶⁶. Otros autores refieren una mortalidad superior a los 12 años entre VA (37%) frente a PR (23,8%)⁶⁷ y una mayor incidencia de metástasis entre pacientes no tratados y tratados (27% frente a 13%)⁶³.

Diferenciación entre vigilancia activa y vigilancia expectante

La primera alusión al concepto de vigilancia activa se la debemos a Choo *et al.*, en 2001⁶⁹. La diferencia entre la VA frente a la vigilancia observacional (VO), o actitud expectante, es que la primera pretende *seleccionar los pacientes con CaP significativos para una terapia curativa* y así reducir las secuelas de las terapias agresivas en dos terceras partes de los pacientes sin comprometer la supervivencia⁷⁰. El objetivo final sería *individualizar el tratamiento* frente a la idea de evitarlo de la VO. Otras diferencias de la VA es que esta va dirigida a *varones entre 50-80 años* (frente a los varones mayores de 70 años con expectativa de vida inferior a diez años de la VO); *selecciona pacientes con CaP localizado de bajo riesgo y volumen* (Gleason < 6 y PSA < 15), requiere un *seguimiento intenso con PSA y realización de biopsias prostáticas sistemáticas* (frente a un seguimiento clínico y con PSA

de la VO). De igual modo, en la VA se selecciona un *tratamiento precoz con intención radical ante criterios de progresión* (bioquímica e histológica); frente a un tratamiento retardado, con intención paliativa y sobre criterios de progresión sintomática de la actitud expectante (VO).

Selección de candidatos

Según Klotz *et al.*, los candidatos a VA se contemplan en tres escenarios distintos. El *primero* y que no alberga dudas, serían pacientes con esperanza de vida inferior a diez años con tumores precoces de bajo volumen y grado, donde es probable que el curso lento e indolente de su CaP no condicione su desenlace final (especialmente en varones con importante comorbilidad asociada). En un *segundo grupo*, tumores de riesgo intermedio (Gleason 7 y PSA > 10) en varones jóvenes en los que se puede retrasar la terapia definitiva en caso de progresión biológica o local. Y un *último escenario* serían los tumores intermedios en varones con deseos de mantener su QL (función eréctil) o deseo de sacrificar cantidad de vida por calidad, o pacientes con tumores de alto riesgo donde la terapia curativa local pueda fracasar y decidan un tratamiento conservador⁵⁹.

Los *criterios de inclusión* clínicos, bioquímicos e histológicos deben predecir enfermedad de bajo grado, bajo volumen, bajo riesgo y organo-confinada. Se han desarrollado normogramas predictivos, ya referidos en el apartado del CaP insignificante^{27,28} (tabla I). Así, seleccionaremos pacientes con adenocarcinoma prostático confirmado histológicamente, candidatos a terapia curativa, dispuestos a mantener un protocolo de seguimiento y que no hayan recibido ninguna terapia previa para su cáncer⁷¹. *Tumores en estadio T1c o T2a, PSA < 10 ng/ml⁶⁷ o < 15 ng/ml⁶³ PSA Densidad < 0,15 ng/ml/cc²⁶ o < 0,2⁶³,*

Tabla I. Protocolo de vigilancia activa

Criterios de inclusión

Varones con corta esperanza de vida o jóvenes que así lo deseen con CaP organo-confinados de bajo riesgo, grado y volumen (rebiopsia si la muestra previa es inferior a 10 cilindros, antes de inclusión)
 Tumores estadio T1c-T2a, PSA < 10 ng/ml (< 15 ng/ml), Gleason < 6 (ausencia de patrón 4 o 5 en la biopsia), volumen tumoral < 0,5 cc (1 cilindro positivo o < de 2, con longitud tumoral < 2 mm o < 50% de afectación del cilindro por tumor)
 Opcional: PSA densidad < 0,15 (< 0,2); PSA-V < 1 ng/ml, PSA libre/total > 0,15 y PCA3 en orina < 35

Protocolo de seguimiento

Examen rectal y PSA cada tres meses los dos primeros años y bianual a partir del segundo año
 Biopsia prostática al año y cada 3 o 5 años hasta los 80 años (o por indicación de cinética de PSA)
 Opcional: ecografía transrectal o RM-DCE (realce de contraste) o RNMS (espectroscopia)

Criterios de progresión

Clinicos: aumento estadio (> T2b) (otros: metástasis, clínica obstructiva uretral o ureteral, etc.)
Bioquímicos: PSA > 2 ng/ml del basal. PSA-Doubling Time < 3 años
Histológicos: aumento grado Gleason (predominio 4 o 5), aumento volumen tumoral (aumento número de cilindros > 2 o 3, > 50% de afectación de un cilindro)

*Gleason < 6 (sin patrón Gleason 4 o 5 en la biopsia), volumen tumoral < 0,5 cc (1 o 2 cilindros positivos o < 2 mm de longitud de tumor, o < 50% de afectación)*²⁹.

Un estudio en 170 especímenes de PR en pacientes con un solo cilindro positivo de 10 muestras y < 2 mm de longitud tumoral (longitud tumoral = % de tumor en el cilindro x 15 mm [longitud media del cilindro]) refleja una incidencia de CaP de bajo grado y volumen del 59,4% frente al 8,3-30,7% en CaP en varios cilindros, anunciando el valor predictivo de este parámetro en la selección de candidatos posibles a VA⁷². De igual modo, se ha empleado el cociente PSA libre/total > 0,15²⁹, la velocidad del PSA inferior a 1 ng/ml/año³⁴ y los niveles de PCA3 inferiores a 35^{19,65} como predictores de volumen tumoral y enfermedad indolente.

No obstante, sabemos que el 30% de los CaP son infraestadiados en la biopsia, y el grado de Gleason 6 en el 41% de los casos es superior²⁵. De modo y manera que la mayoría de autores aconseja repetir la biopsia a las ocho semanas, antes de incluir a un paciente joven de bajo riesgo en un protocolo de vigilancia activa cuando la primera muestra es inferior a 10 cilindros^{63,73}. De esta manera, las biopsias extendidas aumentan un 30% la tasa de detección sobre la biopsia sextante sistemática. De hecho, son distintos los grupos que aconsejan una biopsia de saturación (20 cilindros) por considerar que < 10 cilindros infraestadia el grado de Gleason en el 13-38% de los casos⁷⁴.

Protocolo de seguimiento

Las posibilidades de seguir en un protocolo de VA disminuyen con el tiempo; así, en

un estudio en 457 varones la proporción de pacientes que permanecían en el programa al año, dos, tres y cinco años era de 91, 74, 63 y 49%, respectivamente⁷⁵. El protocolo debe garantizar la oportunidad de detectar la progresión del CaP y no perder la oportunidad de curación. Así, la mayoría de autores aconseja determinaciones de *PSA* y *exploración rectal cada tres meses los dos primeros años y luego bianual hasta los diez años o más*. Realizar *biopsias prostáticas al año y cada tres o cinco años hasta los 80 años* (1, 4, 7 y 10 años). La muestra debe contener un mínimo de 10-12 cilindros y se puede ajustar al volumen de la glándula (8 cilindros en < 40 cc; 10 cilindros en 40-60 cc y 12 cilindros en > 60 cc)^{59,71}.

El empleo de técnicas de imagen como la *ecografía transrectal* y la *RM* en el seguimiento son opcionales. Algunos grupos han tratado de demostrar la utilidad de la *RM* combinada con espectroscopia para seleccionar candidatos a *VA* sin obtener resultados con valor pronóstico. No pudieron correlacionar ni predecir en 92 pacientes con *CaP* en *VA* los hallazgos de la imagen con la evolución posterior a los 4,8 años de seguimiento⁷⁶.

Criterios de progresión y rescate terapéutico

Se cifra en torno al 30-40% (33-37%) los pacientes que cumplen criterios de progresión en los dos primeros años de la vigilancia activa. Los criterios de progresión pueden ser clínicos, bioquímicos e histológicos y difieren según los autores. El incremento de estadio > T2b, la presencia de metástasis clínicas, la aparición de síntomas obstructivos que precisen resección, la obstrucción ureteral y el aumento del volumen tumoral son indicadores de progresión, pero interesa detectar la progresión cuando se pueden ofrecer opciones curativas, especialmente en varones jóvenes⁶⁸.

La interpretación de la cinética del *PSA* puede permitir su correlación con el crecimiento del tumor. Así, la individualización del *PSA-DT* (tiempo duplicación del *PSA*) es uno de los criterios más empleados para definir este crecimiento tumoral⁷⁷. Los parámetros de *PSA-DT* predictivos de crecimiento tumoral reflejados en la literatura científica difieren entre los distintos autores y oscilan entre 3 y 10 años. Así, se refieren *PSA-DT* < 2 años^{69,78}, < 3 años^{59,71}, < 4 años⁷⁹ y < 5,5 años⁸⁰.

Pero, *¿cual es el PSA-DT ideal?* Si se emplea un valor bajo se evitaría sobretratar a los pacientes y sus efectos secundarios; pero si es demasiado corto puede que sea tarde y se presente enfermedad diseminada. Por el contrario, si empleamos un *PSA-DT* largo se puede seleccionar mejor el candidato a terapia radical pero no evitaríamos tratamientos innecesarios y sus secuelas. Por tanto, lo ideal sería individualizar el *PSA-DT* de cada paciente según su esperanza de vida. Así, suponiendo que un tumor de bajo grado y bajo volumen en un paciente con un *PSA* de 6 ng/ml y esperanza de vida de diez años y suponiendo que su *CaP* se vuelve clínicamente con cifras de *PSA* de 50 ng/ml, se necesitaría duplicar tres veces para llegar a esos valores (6-12-24-48), siendo el *PSA-DT* de tres años en este caso concreto⁷⁷. Datos del estudio *PRIAS* aconsejan realizar biopsia con *PSA-DT* entre tres y diez años (zona gris)⁷¹. Otros aspectos de la cinética del *PSA*, como el *PSA-Velocidad* superior a 0,75 ng/ml⁸¹ o > 2 ng/ml^{59,74} han sido referidos como criterio de progresión, aunque no es compartido por todos los grupos.

Se define como progresión histológica la presencia en la biopsia prostática de control de: *incremento en el grado histológico o predominio grado 4; incremento del volumen tumoral (incremento del número de cilindros afectados > 2 o 3⁶² o incremento > 50% de la afectación de un cilindro* ⁸⁰. El

volumen tumoral se puede asimilar al número de cilindros afectados multiplicado por el porcentaje de afectación entre el número total de cilindros⁷⁴. De manera adicional, el resultado de la primera rebiopsia parece tener valor predictivo de progresión. Así, en un estudio en 186 pacientes en VA, se realizaron biopsias al año en 92 pacientes (52,2% positivas), donde la SLPB a los cinco años fue del 82% en pacientes con la primera biopsia negativa frente al 50% con resultado positivo⁸⁰.

En líneas generales, aunque existe una falta de consenso en la definición de los criterios de progresión en el seguimiento de VA, la *indicación para iniciar una terapia local de rescate* se establece con incrementos en el PSA > 2 ng/ml del basal, cambios en la exploración rectal, incremento del grado de Gleason o del volumen tumoral o deseo expreso del paciente. En un estudio observacional en varones incluidos en protocolo de VA, el 44% recibió tratamiento con intención curativa a los 1,7 años. La mayoría optó por un tratamiento hormonal (72%), seguido de RDT (10%), PR (10%), BQT (5%) y crioterapia (2%)⁷⁵.

El tratamiento secundario más comúnmente elegido tras salir de un programa de VA es la terapia hormonal, seguido de la radioterapia externa⁵⁶. Algunos autores han constatado que el tratamiento diferido no disminuye la oportunidad de rescate en pacientes en vigilancia activa. Así, comparando varones intervenidos a los dos años de VA por presentar criterios de progresión con un grupo control de similares características oncológicas intervenidos inicialmente, no apreciaron diferencias en el volumen tumoral (1,35 frente a 1,05 cc), ni en el grado de Gleason, ni en afectación extracapsular ni en progresión postPR⁸².

Valoración y atenuación del impacto psicológico de la vigilancia activa

¿La VA puede afectar la calidad de vida de los pacientes? La idea de un diagnóstico de CaP y la oportunidad de un “no tratamiento” puede conllevar alteraciones psicológicas (16% ansiedad y 6% depresión), como reflejan algunos trabajos⁸³. En un estudio comparativo entre VA y PR otros autores no encuentran diferencias psicológicas significativas a los cinco años de seguimiento⁸⁴. No obstante, la convivencia con un CaP puede tener efectos psicológicos. Así, la ansiedad es mayor en varones jóvenes, en el momento del diagnóstico y en los controles con el PSA. La mejor manera de reducirla es desarrollar en el paciente un sentimiento de control de su enfermedad. Por ello, muchos autores recomiendan un plan de educación-comunicación-información para garantizar un conocimiento continuado de la situación de su CaP, una participación activa mediante recomendaciones dietéticas y en estilo de vida (dietas bajas en grasas, incremento en carotenoides y verduras, actividad física y control del estrés) y participación en grupos de apoyo^{85,86}. No obstante, un 10-50% abandona el protocolo de VA por razones personales, que van desde la inaceptación de un protocolo estricto con biopsias, factores psicológicos por miedo a que se desarrolle su CaP y por preferir una opción más agresiva⁷⁰.

A modo de conclusión, sabemos que algunos pacientes están destinados a no morir de su CaP. Ahora tenemos que saber quiénes son, “negociar” el seguimiento y explicar qué significa una elevación en el PSA y las alternativas de rescate que tenemos. Debemos mantener una comunicación constante para minimizar el impacto psicológico. Mientras esperamos el refinamiento de las distintas modalidades terapéuticas y los avances en marcadores biomoleculares, la opción de la vigilancia

activa con tratamiento diferido puede ser un nuevo paradigma en el manejo del CaP en fases precoces de bajo riesgo y en varones de mayor edad^{81,87}.

Tratamiento local con intención curativa

Este apartado será tratado con mayor extensión en capítulos posteriores, si bien representa en la actualidad el tratamiento más empleado en los pacientes diagnosticados con CaP en estadios precoces, siendo la prostatectomía radical y la radioterapia los más habituales.

En la actualidad, según datos del SEER, el 33% de los nuevos diagnósticos de CaP son varones menores de 65 años y la mayoría tumores organoconfinados (90%) de bajo y moderado riesgo, candidatos a una terapia local con intención curativa. Los CaP estadio T1c representan el colectivo más frecuente en el diagnóstico actual. Estudios en piezas de PR reflejan un 11-30,7% de CaP insignificantes, 49,7-55% de organoconfinados y 19,6-30% de localmente avanzados en este grupo^{29,88}. El problema radica en cómo diferenciar los CaP clínicamente significantes que van a precisar un tratamiento local con intención curativa de los insignificantes. No obstante, debemos mantener la idea de que la mayoría de estos T1c son tumores con relevancia clínica y organoconfinados (84%)^{26,29}.

El 33-55% de los estadios T2a progresan en cinco años si no son tratados frente al 70% de los T2b; por ello es aconsejable ofrecer un tratamiento con intención curativa. Al no disponer de una modalidad terapéutica 100% efectiva, han surgido otras alternativas menos invasivas con objeto de reducir la morbilidad y su impacto en la calidad de vida (braquiterapia, crioterapia, HIFU).

No obstante, en la actualidad el refinamiento de la cirugía mediante el abordaje laparoscópico y más recientemente el robot-asistido, con resultados funcionales reproducibles y esperanzadores, ha vuelto a incrementar el tratamiento quirúrgico en detrimento de la braquiterapia y otras modalidades aparecidas en los últimos años. En el año 2007 en EE.UU. el 63% de la cirugía radical del CaP se realizó con el sistema DaVinci, frente al 36,8% de cirugía abierta y el 0,2% de abordaje laparoscópico. Las diferentes alternativas: prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia, crioterapia, HIFU y otras terapias serán desarrolladas con mayor detalle en otros capítulos.

Tratamiento multimodal en tumores de alto riesgo

La idea de la terapia multimodal es la combinación de un tratamiento local con uno general con el fin de conseguir una citorreducción con mejora en estadio local y simultáneamente poder actuar sobre las micrometástasis.

Opciones y resultados en el tratamiento de los tumores de alto riesgo

Los tumores de alto riesgo representan el 26% según datos del CaPSURE, de los cuales al 36% se realizó PR, al 22% RDT, el 29% recibió hormonoterapia, el 5% BQT y el 4% RDT + BQT. Las opciones terapéuticas en estos tumores son diversas y se contemplan los siguientes escenarios: hormonoterapia precoz o diferida, RDT asociada a hormonoterapia, PR, crioterapia o HIFU asociada o no a hormonoterapia y en determinados casos la conducta expectante. La cirugía radical es adecuada en ciertos casos (varones jóvenes con PSA < 20 ng/ml, < T3a, Gleason < 8) y deben asociar una linfadenectomía pélvica extendida. Los estadios T3 son tu-

mores de alto riesgo con tasas de 33,5-60% de márgenes positivos y 7,9-49% de afectación ganglionar, precisando el 56-78% tratamiento adyuvante. No obstante, la supervivencia libre de progresión biológica es del 50% a los cinco años^{89,90}. La RDT asociada a BA ha sido una de las opciones más empleadas en este grupo de pacientes. No obstante, algunos autores reflejan mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad (90,5% vs 81,2%) y de SCE (supervivencia cáncer específica) a los cinco años (96,6% vs 84,6%) de la combinación PR + BA neoadyuvante frente a la RDT + neoadyuvancia⁹¹.

¿Es útil la neoadyuvancia o adyuvancia con bloqueo androgénico asociada a cirugía radical o radioterapia?

La primera descripción de neoadyuvancia previa a PR se la debemos a Vallet *et al.*, en 1944. El primer estudio aleatorizado que refleja neoadyuvancia asociada a PR se realizó en 161 pacientes distribuidos aleatoriamente con o sin tratamiento; los márgenes quirúrgicos (MQ) se reducen de 33% a 7,8% y aumenta la organoconfinidad en 32%⁹². Otros autores, han comunicado descensos de márgenes quirúrgicos de 45,5% a 23,6% en 126 pacientes, pero sin beneficio en la SLPB (49,8% frente a 51,5%) con BA neoadyuvante durante tres meses⁹³. La ausencia de beneficio de la neoadyuvancia en la supervivencia, a pesar de mejorar el estadio local, parece estribar en la dificultad del patólogo en la interpretación de los cambios morfológicos posthormonoterapia con imposibilidad de asignar un grado de Gleason adecuado⁹⁴.

Algunos autores han sugerido que el BA neoadyuvante de tres meses puede no ser suficiente y abogan por ocho meses, puesto que a los tres meses el PSA se hace indetectable en 22%, frente al 84% a los ocho meses. En ese estudio que comparó BA tres meses frente a ocho meses

previo a la PR se vio reducida la tasa de MQ de 23% a 12%, mayor organoconfinidad (80% frente a 68%) y menor afectación ganglionar (0,4% frente a 3,1%)^{95,96}.

En conclusión, *la neoadyuvancia asociada a PR es segura, disminuye el volumen prostático, puede mejorar las variables patológicas locales como tasas de organoconfinidad, reducción de estadio, disminución de márgenes positivos y afectación ganglionar, pero no mejora la supervivencia global, ni la supervivencia cáncer-específica a los diez años y no puede ser recomendada en la actualidad*⁹⁷.

La RDT se ha asociado con BA neoadyuvante con mejor control local de la enfermedad (42% frente a 30%) y SLPB (24% frente a 10%)⁹⁸; se ha asociado terapia hormonal *concomitante y adyuvante* (tres años) con SLPB (78% frente a 40%) a los cinco años⁹⁹; también se ha empleado *adyuvancia* postRDT con supervivencia global a los diez años (53% frente a 38%)¹⁰⁰ y se ha empleado BA *neoadyuvante, concomitante y adyuvante* de curso largo (dos años) a la RDT con supervivencia total a los cinco años del 80% frente al 78,5% en los tumores de alto riesgo¹⁰¹. *La evidencia refleja que en tumores de alto riesgo se obtienen mejores resultados con la RDT y escalonado de dosis combinada con neoadyuvancia y adyuvancia hormonal prolongada de > 2 años* (SLPB, 48,2% frente a 7,4%). Se aconseja una detección precoz del fallo local (biopsia a los dos años) para disponer de opciones de rescate (cirugía, crioterapia o HIFU). La crioterapia también se ha empleadl en grupos de alto riesgo con resultados de 61% SLPB a los siete años¹⁰².

¿Tiene algún papel la quimioterapia neoadyuvante?

Son diversos los investigadores que han asociado distintos quimioterápicos a la

PR, constatando un descenso en el PSA sérico y en la incidencia de márgenes quirúrgicos, aunque los seguimientos son breves para valorar el impacto en la supervivencia¹⁰³. La mayoría de los estudios son en fase II y se han empleado distintas combinaciones: fosfato de estramustina, ketoconazol y doxorubicina¹⁰⁴, paclitaxel y estramustina¹⁰⁵, estramustina y etopósido¹⁰⁶ y más recientemente docetaxel¹⁰⁷.

¿Qué nos depara el futuro en neoadyuvancia en tumores de alto riesgo?

Las terapias combinadas disponibles en tumores de alto riesgo han ofrecido resultados subóptimos. Por ello, este colectivo es candidato a nuevas terapias experimentales como los inhibidores de la angiogénesis (talidomida)¹⁰⁸, VEGF (beracizumab), inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas¹⁰⁹, inhibidores de las proteínas-quinasas (imatinib [STI571], sorafenib) y terapia génica neoadyuvante con inyección intraprostática de adenovirus p53 previo a PR¹¹⁰... El futuro será la combinación de distintos agentes con funciones complementarias y distintas dianas terapéuticas (talidomida + docetaxel, bevacizumab + calcitriol, satraplatín + ixabepilone)¹¹¹.

Tratamiento focal del cáncer prostático

En los últimos tiempos hemos asistido a un creciente interés por reducir la agresividad de los procedimientos quirúrgicos sobre los tumores urológicos sin minimizar su eficacia oncológica; así, la nefrectomía parcial y el tratamiento endoscópico de los tumores uroteliales ha irrumpido y parecen sobrevivir a la prueba del tiempo, poniendo en entredicho clásicos axiomas. La glándula prostática se encuentra en una disposición anatómica muy accesible, pudiéndose abordar por vía perineal, transrectal y transuretral. Se puede acceder

con distintas fuentes de energía, y con el apropiado control de imagen dirigir las sobre el área tumoral siempre que esta sea identificada.

¿Estaremos asistiendo al ocaso de las terapias radicales en el CaP? Las principales limitaciones en la actualidad para una terapia focal del CaP son: la imposibilidad de delimitar con precisión el área tumoral, la multifocalidad del cáncer prostático (75-80%), las limitaciones en la estadificación, el curso impredecible de las lesiones satélites o tumores secundarios, la ausencia de una tecnología de ablación focal establecida y el difícil seguimiento biológico posterior al no disponer de adecuados marcadores con suficiente especificidad tumoral¹¹².

¿Existe el cáncer prostático focal?

La migración a estadios más precoces en el CaP con tumores de bajo volumen y grado y la elevada tasa de sobrediagnóstico ha permitido un incremento en los tumores unifocales unilaterales^{4,14}. Así, de las tasas de 13-18,3% de unilateralidad hemos pasado al 28-38% en la actualidad¹¹³. De igual modo, en los pacientes con tumores multifocales, el número, el volumen y el grado histológico de las lesiones secundarias no parecen tener impacto en la tasa de progresión global, por ello la población con CaP que padece enfermedad biológica unifocal parece mayor.

En los CaP multifocales, el 80% del volumen lo representa el tumor primario, y es el responsable de la afectación extracapsular en el 90% de las ocasiones, siendo el Gleason de las lesiones satélites sólo superior al primario en el 10% de los casos.

Este peculiar escaparate sugiere que una terapia sobre el tumor primario tendría un potencial efecto dramático en la disminu-

ción del volumen tumoral total y eliminaría la mayor fuente de enfermedad extracapsular. Aunque la relevancia a largo plazo de los tumores satélites secundarios es desconocida¹¹². La respuesta a la cuestión planteada al inicio de si existe el CaP focal parece clara y es afirmativa; aunque su incidencia es baja y el problema radica en identificarla.

Limitaciones en el diagnóstico por imagen y en el seguimiento biológico postterapia focal

Los métodos actuales de imagen y biopsia prostática han mejorado la caracterización del CaP en términos de localización, tamaño, extensión y potencial biológico. No obstante, todavía estamos lejos de la excelencia.

La RM con Coil endorrectal refleja una sensibilidad cercana al 85% en la detección de lesiones de 1 cm, de igual modo ha mejorado la localización del tumor frente a la ecografía transrectal en la biopsia guiada, en la predicción del CaP indolente y organoconfinado^{22,114}. Asimismo, la RM puede predecir el volumen tumoral, y la combinación con espectroscopia incrementa la eficacia en dicha estimación. El futuro en técnicas de imagen está en la fusión de la RM con realce dinámico de contraste (permite visualizar la neovascularización tumoral) y su combinación con la espectroscopia (permite aumentar la especificidad al detectar tejido neoplásico desde el punto de vista metabólico con VPP del 92% y VPN del 86%) y la TC tridimensional; permitiendo la clara definición de lesiones dominantes de 1,1 a 6,5 cc¹¹⁵.

En el horizonte se presentan técnicas como la tomografía por emisión de positrones, la tomografía con emisión simple o dual de fotones, la ecografía power-doppler tridimensional con nuevos agentes de contraste y la sonoelastografía navegando

a la búsqueda del santo grial en el diagnóstico por imagen del CaP focal.

Las *nuevas estrategias de biopsia prostática* con incremento en el número de muestras (mínimo de diez) ha permitido detectar tumores de menor volumen. Aun recurriendo a la combinación de factores como en los normogramas, la información de la biopsia en la predicción de enfermedad focal es subóptima^{30,31,39}. Se están realizando muchos esfuerzos para mejorar este rendimiento realizando un mapeo biopsico tridimensional vía transperineal con resultados esperanzadores, que reflejan mayor eficacia que la biopsia transrectal¹¹⁶.

De igual modo, el *seguimiento biológico tras una terapia focal conservadora* no puede sustentarse exclusivamente en el PSA, puesto que al poder persistir tejido prostático viable en la zona no tratada y dada la falta de especificidad de este marcador, no permite establecer un valor óptimo de eficacia oncológica. Sin embargo, la adecuada interpretación de la cinética del PSA y un protocolo estricto de rebiopsia postterapéutica pueden ser útiles a la espera de la llegada de nuevos marcadores moleculares más específicos.

Con todas estas limitaciones en la caracterización del cáncer unifocal, unilateral y de bajo grado y volumen, los *pacientes candidatos a terapia focal* deben cumplir unas premisas clínicas, biológicas y de imagen pendientes de consensuar: 1) *Clinicas*: CaP T1-T2a, PSA < 10 ng/ml, PSA-D < 0,15 ng/ml/cc y PSA-V < 2 ng/ml/año; 2) *biológicas*: mínimo 12 cilindros en biopsia, ausencia de patrón Gleason 4 o 5, < 20% de CaP en cada cilindro, < 7 mm de longitud tumoral por cilindro y < 33% del total de cilindros afectados, y 3) *imagen*: lesión única < 12 mm, alejada de la cápsula mínimo 10 mm y ausencia de extensión extracapsular o invasión de vesículas seminales¹¹².

Modalidades de terapia focal disponibles

Cualquier terapia focal específica para el tratamiento del CaP debe cumplir unas premisas: 1) mostrar la evidencia preclínica de actividad tumoral en la zona que se va a tratar; 2) permitir la monitorización en tiempo real de su aplicación; 3) acceso percutáneo transperineal, transrectal o transuretral a la glándula prostática; 4) afectar solo al foco tumoral dominante, causando la alteración mínima a las estructuras esenciales para la función sexual, urinaria e intestinal; 5) no ser demasiado cara; 6) permitir el retratamiento si fuese preciso, y 7) permitir la terapia de rescate de la glándula completa (cirugía o radioterapia) sin excesiva morbilidad¹¹².

Las distintas modalidades para la terapia focal del CaP con mayor proyección clínica son la crioterapia, HIFU, radioterapia (braquiterapia), radiofrecuencia intersticial, termoterapia láser intersticial y terapia fotodinámica. De ellas, la crioterapia refleja la mayor experiencia clínica en la literatura científica¹¹⁷⁻¹²⁰. El mecanismo de acción y otros aspectos de las distintas terapias se reflejan en la tabla II.

La *crioterapia* ha reflejado buenos resultados oncológicos con baja tasa de complicaciones. En una revisión de ocho series sobre 1.483 pacientes realizada desde 1996 a 2006 se informan SLPB del 71-89% y una baja tasa de biopsias positivas 1,4-13%¹¹⁸. Alentados por estos buenos resultados y con la finalidad de reducir la alta tasa de disfunción eréctil, distintos grupos han realizado, en pacientes seleccionados, crioterapia focal de un lóbulo con preservación nerviosa contralateral. Así, Onick *et al.* trataron a 55 pacientes con esta modalidad conservadora, y en un seguimiento medio de 3,6 años obtuvieron 95% SLPB (PSA estabilizado y biopsia

negativa) y preservación de la función eréctil en el 86,6% (44/51)¹¹⁹.

Katz *et al.*, consiguieron en 25 pacientes una SLPB a los tres años del 84%, con preservación de la función eréctil del 68%¹²⁰. El estricto seguimiento considera la biopsia y la oportunidad de retratamiento de la glándula completa en caso de recidiva tumoral.

Otra modalidad terapéutica para el tratamiento focal es el empleo de altas dosis de *radioterapia de intensidad modulada (IMRT)* 70-90 Gy sobre la lesión tumoral prostática dominante. Se planifica mediante soporte de imagen combinando TC, DCE-MRI (RM con realce de contraste) y RM espectroscópica (RMS) con resultados preliminares alentadores. Con esta planificación se ha permitido reducir un 30% la dosis y los efectos en la pared rectal^{115,121}. De igual modo, la braquiterapia mediante el soporte de nuevas modalidades de imagen (RM o Proscint®) para el implante de semillas radiactivas de altas dosis, ofrece una tecnología prometedora para el tratamiento focal del CP¹²².

Los *ultrasonidos enfocados de alta intensidad (HIFU)* se han empleado con buenos resultados en el tratamiento total de la glándula prostática neoplásica¹²³. Así, Gelet *et al.*, refieren en 227 pacientes tratados con seguimiento medio de 27 meses, una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los cinco años del 66%, con 86% de biopsias negativas y baja morbilidad (disfunción eréctil del 39% e incontinencia 6%)¹²⁴. Muto *et al.*, compararon HIFU total o focal en 75 pacientes seleccionados con tumor multifocal o unilateral, apreciando diferencias en la tasa de biopsias negativas (84,4% frente a 76,5%), con SLE a los dos años en tumores de bajo riesgo de 90,9% frente a 83,3% respectivamente¹²⁵.

Tabla II. Modalidades de terapia focal en el cáncer de próstata

	HIFU	Crioterapia	Radioterapia	Terapia fotodinámica
Mecanismo	Desnaturalización protéica y necrosis coagulativa inducida por calor	Disrupción de la membrana celular y lesión vascular por congelación	Lesión ADN, daño celular y apoptosis	Lesión celular oxígeno-dependiente y activada mediante luz y fotosensibilizadores
Aplicación	Transrectal	Transperineal	RDT externa, braquiterapia transperineal	Fibras láser transperineal
Sistemas disponibles	Ablatherm, Sonoblate 500	AccuProbe, SeedNet Cryocare	Numerosos	TooKad en fase I/II con objetivo vascular
Retratamiento	Sí	Sí	Depende de la dosis liberada a tejidos circundantes	Sí
Limitaciones	Próstatas pequeñas Tumores en parte anterior	Próstatas grandes y con lóbulo medio o postRTU-P	RDT (movimiento prostático y proximidad intestino) BQT (próstata grande y síntomas urinarios significativos)	Desconocidas
Anestesia	General o regional	General o regional	RDT (ninguna) BQT (general o regional)	General o regional
Monitorización	RM o ultrasonidos	Ultrasonidos y termosensores	TC, ultrasonidos, fluoroscopia y cistoscopia	RM o ultrasonidos

Otra alternativa en las terapias focales del CaP sería la *terapia fotodinámica*. El procedimiento consiste en producir daño vascular y celular con la administración de un agente fotosensibilizador (*derivados de las porfirinas: mTHPC, 5-ALA, SnET2 y WST09*) y la activación mediante la aplicación de una fuente de luz apropiada (*longitud de onda cerca de infrarrojos y penetración de 650-800 mm*). En la próstata se

han realizado ensayos en pacientes tras fracaso postradioterapia, con mejoría inicial del PSA pero posterior recurrencia¹²⁶. Gertner *et al.*, han completado un ensayo en fase I/II con dosis escalonadas de WST09 (TooKad) en 24 pacientes con recurrencia postRDT. Se insertan por vía perineal dos fibras de láser en la zona periférica, y dos electrodos adicionales en la uretra y el recto. No se presentaron com-

plicaciones, salvo un paciente que precisó resección transuretral desobstructiva¹²⁷. No obstante, todavía es necesaria una mejor planificación, dosimetría y nuevos agentes fotosensibilizadores.

La terapia focal del CaP está iniciando sus primeros pasos, y los resultados son preliminares. Pero no todo es oscuridad y es probable que en los próximos años, la oportunidad de disponer de nuevas modalidades diagnósticas en técnicas de imagen que nos permitan identificar con precisión la ubicación del CaP, así como el advenimiento de nuevos marcadores moleculares o genéticos específicos del tumor (*que faciliten un adecuado diagnóstico y un exquisito seguimiento de la evolución postoperatoria*), nos permitan planificar terapias focales en casos seleccionados y minimizar los efectos secundarios de las terapias radicales actuales.

ALGORITMO DE DECISIÓN

A modo de colofón, y aceptando las limitaciones de los algoritmos y la necesidad de un tratamiento individualizado del CaP, se presenta en la figura 4 el esquema general comentado en el texto^{47,48}.

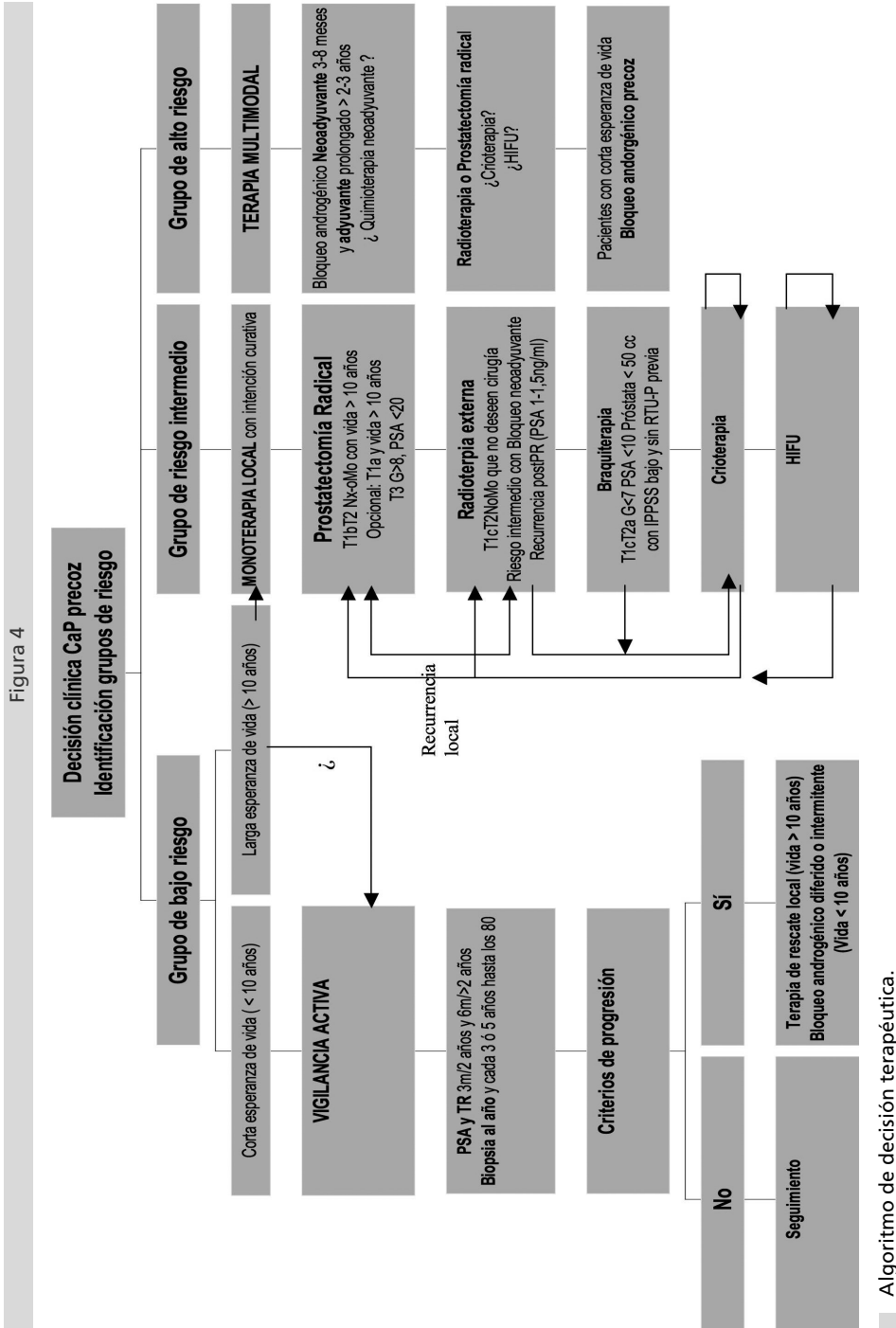
El *grupo de pacientes con CaP de bajo riesgo* representa en la actualidad el 40-50%. De ellos, un 30% son de bajo grado y volumen, lo que ha incrementado la incidencia de CaP “insignificantes” hasta el 25%^{4,32}. Estos tumores “insignificantes” son de crecimiento lento y progresión infrecuente, por ello algunos pacientes se pueden beneficiar de una *vigilancia activa* y una *terapia diferida*, evitando las secuelas del sobretratamiento.

No obstante, los criterios predictivos disponibles no permiten discernir con precisión los tumores que no evolucionarán³⁹⁻⁴¹, por ello y sabiendo que la mayoría de ellos tiene relevancia clínica, es aconsejable la

terapia con intención curativa (*PR, RDT sin necesidad de BA asociado, BQT, Crioterapia*,^{102,118} o *HIFU*¹²⁴), dejando la actitud expectante para varones de edad avanzada o corta esperanza de vida^{59,61,68,69,71}. No obstante, aquellos varones jóvenes que seleccionen vigilancia activa deben seguir un protocolo estricto con PSA y biopsias prostáticas, planteando un rescate terapéutico ante criterios de progresión.

En el *grupo de riesgo intermedio* (26,6%), donde la probabilidad de progresión de la enfermedad no tratada es habitual, se aconseja ofrecer una monoterapia (*PR, RDT asociada a BA neoadyuvante*⁹⁸, *BQT, crioterapia*^{102,118} o *HIFU*¹²⁴) con alta probabilidad de curación. Existe posibilidad de emplear terapias de rescate tras el fracaso de la primera alternativa empleada. Así, la RDT se puede emplear ante recidiva post-PR y ausencia de enfermedad diseminada. La crioterapia y la HIFU se pueden repetir ante el fracaso local con biopsia positiva; y se pueden emplear como rescate ante fallo de la RDT y la BQT. De igual modo, la RDT se puede emplear ante recidiva tras crioterapia e HIFU. La cirugía de rescate ante el fracaso local de RDT, crioterapia o HIFU se puede realizar en casos seleccionados y con alto riesgo de complicaciones.

Y el tercer *grupo de alto riesgo* (31,8%) son aquellos tumores que progresarán sin tratamiento y donde la recurrencia después del mismo es elevada (SLPB a cinco años del 40-50%) ameritando las terapias multimodales o combinadas³⁸. No existe una alternativa óptima, permaneciendo el tratamiento en debate. Así, en varones jóvenes con T3, PSA < 20 y grado de Gleason < 8, la PR es una alternativa con mejores resultados que la RDT, no recomendándose en la actualidad la neoadyuvancia hormonal asociada a la cirugía^{91,97}. Otra alternativa es la RDT asociada a BA neoadyuvante y adyuvante



prolongado (> 2 o 3 años)¹⁰¹. El grupo de pacientes de edad avanzada que no deseen RDT o tengan contraindicada la cirugía, pueden ser candidatos a crioterapia^{102,118} o HIFU¹²⁴ asociada a BA. De cualquier modo, la baja tasa de SLE de 30-50% a los cinco años, permitiría en pacientes añosos plantear directamente un BA precoz o diferido en ausencia de sintomatología asociada y vigilancia activa. Puede que en el futuro la combinación de diferentes agentes quimioterápicos mejore los resultados.

CONCLUSIONES

En las dos últimas décadas hemos asistido a un cambio en la forma de presentación del cáncer prostático condicionado por la introducción del PSA, la detección sistemática oportunística con migración a estadios más precoces, pacientes más jóvenes e incremento del cáncer inactivo con el consiguiente riesgo de sobretratamiento. El CaP tiene dos caras, una benevolente de pequeños tumores insignificantes en varones de mediana y avanzada edad, y otra agresiva en varones jóvenes con tumores de alto riesgo, convirtiéndolo en la segunda causa de muerte por enfermedad neoplásica.

Los CaP sintomáticos en la mayoría de ocasiones son incurables, por ello los esfuerzos diagnósticos van dirigidos a detectar enfermedad preclínica, asintomática y organo-confinada. Debemos saber quién es quién. *La vigilancia activa con tratamiento diferido es el único mecanismo para aprovechar los beneficios del screening y evitar el sobretratamiento.*

Así, la detección precoz de lesiones letales permitiría su curación evitando el sobretratamiento en los CaP inactivas. La adecuada selección de pacientes para la vigilancia activa puede evitar las secuelas del sobretratamiento sin perder la oportu-

nidad de curación ante la evidencia de progresión, precisándose un seguimiento estricto no fácilmente aceptado por médico ni paciente.

Nunca más que ahora la terapia debe ser adaptada, individualizada y consensuada con el paciente, y es nuestra labor facilitar la información y las opciones existentes para planificar la decisión adecuada. No obstante, y dado que no disponemos de metodología diagnóstica ni pronóstica para predecir con *exactitud* el comportamiento del CaP, debemos evitar que pacientes con *biopsia insignificante* pero con enfermedad relevante sean infratratados. Así, sabiendo que la mayoría de los CaP detectados con la detección sistemática son clínicamente relevantes, en todo varón con esperanza de vida larga debemos seguir ofreciendo terapia con intención curativa, ya que la mortalidad se multiplica por tres en seguimientos largos de actitud expectante frente a tratamiento con intención curativa.

La prostatectomía radical y en la actualidad la robótica, con menor número de secuelas, parecen asumir el testigo en esta nueva era pendiente de futuros avances¹²⁸. La terapia focal del CaP está iniciando su andadura, aunque las limitaciones son obvias en la actualidad. No obstante, en los próximos años, el avance de nuevas modalidades de diagnóstico de imagen que nos permitan identificar con precisión la ubicación del CaP, así como el advenimiento de nuevos marcadores moleculares o genéticos específicos del tumor (que faciliten un adecuado diagnóstico y un exquisito seguimiento de la evolución postterapéutica), nos permitan planificar terapias focales en casos específicos y minimizar los efectos secundarios de las terapias radicales actuales.

Se hace necesario generar evidencia de alta calidad para evaluar la efectividad de

las distintas terapias del CaP localizado; y así desarrollar guías de tratamiento adaptadas. *Las áreas de mejora pueden ser:* a) desarrollo de *biomarcadores* clínicos independientes para enfermedad inactiva *versus* tumor agresivo; b) planificar ensayos clínicos para valorar *nuevas terapias adyuvantes* a la cirugía y radioterapia con evidencia objetiva de mejor supervivencia global y cáncer-específica *en pacientes de alto y moderado riesgo*; c) identificar tratamientos y resultados para los distintos

grupos de pacientes en términos de supervivencia, secuelas y coste económico; d) determinar qué pacientes pueden requerir terapias adyuvantes en CaP localizado; e) seguimientos prolongados para evaluar y optimizar las terapias de esta enfermedad crónica, incluyendo *agentes que modulen los procesos metabólicos y actúen a diferentes niveles*; f) emplear estrategias de combinación de estos nuevos agentes con actuación complementaria, y g) adoptar *indicadores de calidad de vida*.

Bibliografía

1. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in Prostate cancer—Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Can Inst.* 1999; 91: 1017-24.
2. Feuer EJ, Merril RM, Hankey BF, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in Prostate cancer—Part II: cause of death misclassification and recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J Natl Can Inst.* 1999; 91: 1025-32.
3. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in Prostate cancer—Part III: Quantifying the link between population prostate specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. *J Natl Can Inst.* 1999; 91: 1033-103.
4. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, et al. Contemporary trend in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol.* 2007; 178 (Suppl 1): S14-S19.
5. Ellison LM, Heaney JA, Birkmeyer JD, et al. Trends in the use of radical prostatectomy for treatment of prostate cancer. *Eff Clin Pract.* 1999; 2: 228-33.
6. Menon M, Shrivastava A, Tewari A. Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol.* 2002; 168: 945-9.
7. Bubolz T, Wasson JH, Lu-Yao G, et al. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-1997. *Urology.* 2001; 58: 977-82.
8. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, et al. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 981-9.
9. Akaza H. Trends in primary androgen depletion therapy for patients with localized and locally advanced prostate cancer: Japanese perspective. *Cancer Sci.* 2006; 97: 243-7.
10. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol.* 2004; 172 (Supp 5): S48-S51.
11. Carrol PR. Early stage prostate cancer. Do we have a problem with overdiagnosis, overtreatment or both? *J Urol.* 2005; 173: 1061-2.
12. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol.* 2007; 25: 3-9.
13. Draisma G, Boer R, Otto S, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate specific antigen screening: estimates from the European randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Can Inst.* 2003; 95: 868-78.
14. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, et al. Incidence of initial local therapy among men with lower-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Can Inst.* 2006; 98: 1134-41.
15. Klotz L. Active surveillance versus radical treatment for favorable-risk localized prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2006; 7: 355-62.
16. Bill Axelson A, Holmberg L, Rutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1977-84.
17. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol.* 1986; 136: 1228-30.

18. Sengupta S, Myers RP, Slezak JM, et al. Preoperative prostate antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol.* 2005; 174: 2191-219.
19. Haese A, De la Taille A, Van Poppel H, et al. Clinical utility of PCA3 urine Assay in European men schedules for repeat biopsy. *Eur Urol.* 2008; 54: 1081-8.
20. Horninger W, Ressler A, Rogatsch H, et al. Prostate cancer screening in the Tyrol: Austria: experience and results. *Eur J Cancer.* 2000; 36: 1322-35.
21. Salomon G, Kollerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2008; 54: 1354-62.
22. Wang L, Hricak H, Kattan M, et al. Prediction of organ-confined prostate cancer incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms. *Radiology.* 2006; 238: 597.
23. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, et al. The percentage of cores positive for cancer in the prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol.* 2000; 163: 174-8.
24. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, et al. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. *J Urol.* 2005; 174: 2164-9.
25. Sved PD, Gómez P, Manoharan M, et al. Limitations of biopsy Gleason grade: implications for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol.* 2004; 172: 98-100.
26. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994; 271: 368-74.
27. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol.* 2003; 170: 1792-7.
28. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: Efficacy in contemporary urological practice. *J Urol.* 2008; 180: 150-4.
29. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol.* 1998; 160: 2407-11.
30. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology.* 2001; 58: 843-8.
31. Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, et al. Prediction of indolent cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol.* 2007; 177: 107-12.
32. Cheng L, Poulos CK, Pan CX, et al. Preoperative prediction of small volume cancer (less than 0.5 ml) in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2005; 174: 898-902.
33. Miyake H, Sakai I, Harada K, et al. Prediction of potentially insignificant prostate cancer in men undergoing radical prostatectomy for clinically organ-confined disease. *Int J Urol.* 2005; 12: 270-4.
34. Loeb S, Kettermann A, Ferruci L, et al. PSA doubling time versus PSA velocity to predict high risk prostate cancer: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Eur Urol.* 2008; 54: 1073-80.

35. Jeldres C, Suardi N, Waltz J, et al. Validation of the contemporary Epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol*. 2008; 54: 1306-13.
36. Loeb S, González CM, Roehl KA, et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*. 2006; 175: 902-6.
37. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 1998; 280: 969-74.
38. Thompson IM. Defining high risk prostate cancer. Where do we set the bar? A translational science approach to risk stratification. *J Urol*. 2006; 176: S21-S24.
39. Roach M. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*. 1993; 150: 1923-4.
40. Partin AW, Kattan MW, Subong EN. Combination of PSA, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA*. 1997; 277: 1445-51.
41. Chun FK, Karakiewicz PI, Huland H, et al. Role of nomograms for prostate cancer in 2007. *World J Urol*. 2007; 25: 131-42.
42. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990; 17: 337-47.
43. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci EE.UU*. 1992; 89: 3367-71.
44. Bock CH, Peyser PA, Gruber S, et al. Prostate cancer early detection practices among men with a family history of disease. *Urology*. 2003; 62: 470-5.
45. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, et al. Impact of familiar and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2006; 176: 1118-21.
46. Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet*. 2008; 40: 310-5.
47. Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: Clinical decision-making. *Lancet*. 2003; 361: 1045-53.
48. Fleming C, Wasson JH, Alberstsen PC, et al. A decision making analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate patient outcomes research team. *JAMA*. 1993; 269: 2650-8.
49. Greene KL, Cowan JE, Cooperberg MR, et al. Who is the average patient presenting with prostate cancer? *Urology*. 2005; 66: 76-82.
50. Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H, et al. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology*. 1998; 51: 525-9.
51. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency continence, and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 2004; 172: 2227-31.
52. Schroeck FR, Krupski TL, Sun L, et al. Satisfaction and regret after open retropubic or robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008; 54: 785-93.
53. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: An update of the Johns Hopkins experience. *J Urol*. 2007; 178: 2359-65.
54. Harlan SR, Coopenberg MR, Elkin EP, et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol*. 2003; 170: 1804.

55. Krupski TL, Kwan L, Afifi AA, et al. Geographic and socioeconomic variation in the treatment of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7881.
56. Koppie TM, Grossfeld GD, Millar D, et al. Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially managed with surveillance: results from the CPSURE database. *J Urol.* 2000; 164: 81-8.
57. Johanson JE, Holmberg L, Johanson S, et al. Fifteen-year survival in prostate cancer: A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA.* 1997; 277: 467-71.
58. Hugosson J, Aus G, Becker C, et al. Would prostate cancer detected by screening with prostate specific antigen develop into clinical cancer if left undiagnosed? A comparison of two population-based studies in Sweden. *BJU Int.* 2000; 85: 1078-84.
59. Klotz L. Active surveillance for favorable risk prostate cancer: What are the results, and how safe is it? *Semin Radiat Oncol.* 2008; 18: 2-6.
60. Albertsen PC, Hanley JA, Fine JBA. 20-year Outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2005; 293: 2095-101.
61. Soloway MS, Soloway C, Willians S, et al. Active surveillance; a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience. *BJU Int.* 2008; 101: 165-9.
62. Carter HB, Kettermann A, Warlick C, et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: An update of the Johns Hopkins experience. *J Urol.* 2007; 178: 2359-65.
63. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R. Management and survival of screen-detected prostate cancer who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol.* 2006; 50: 475-82.
64. Johanson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA.* 2004; 291: 2713-9.
65. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assays correlates with prostate cancer volume: implications in selecting candidates for active surveillance. *J Urol.* 2008; 179: 1804-10.
66. Liu L, Coker AL, Du XL, et al. Long-term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. *J Surg Oncol.* 2008; 97: 583-91.
67. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helegesen F, et al. Scandinavian Prostatic Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Eng J Med.* 2002; 347: 781-9.
68. Wong YN, Mitra N, Hudes G, et al. Survival associated with treatment versus observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA.* 2006; 296: 2683-93.
69. Choo R, Klotz L, Danjoux C, 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: 1664-9.
70. Parker C. Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer & Prostatic Dis.* 2004; 7: 184-7.
71. Van der Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: The PRIAS study. *Eur Urol.* 2007; 52: 1560-3.
72. Ochiai A, Trpkov K, Yilmaz A, et al. Validation of a prediction model for low volume/low grade cancer: Application in selecting patients for active surveillance. *J Urol.* 2007; 177: 907-91.
73. Bratt O. Watching the face of Janus. Active surveillance as a strategy to reduce overtreatment for localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2006; 50: 475-82.

74. Abouassalay R, Lane BR, Jones JS. Staging saturation biopsy in patients with prostate cancer on active surveillance protocol. *Urology*. 2008; 71: 573-7.
75. Meng MV, Elkin EP, Harlan SR, et al. Predictors of treatment after initial surveillance in men with prostate cancer: Results from CPSURE. *J Urol*. 2003; 170: 2279-83.
76. Cabrera AR, Coakley FV, Westphalen AC, et al. Prostate cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging favorable prognostic finding in patients who select active surveillance? *Radiology*. 2008; 247: 444-5.
77. Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2005; 95: 956-60.
78. Kakehi Y, Kamamoto T, Shiraishi T, et al. Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38: 122-8.
79. Khatami A, Aus G, Damber JE, et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening detected prostate cancer: results from European randomized Study of Screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*. 2007; 120: 170-4.
80. Al Otaibi M, Ross P, Fahmy N, et al. Role of repeated biopsy of the prostate in predicting disease progression in patients with prostate cancer on active surveillance. *Cancer*. 2008; 113: 286-92.
81. Dallera MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008; 112: 2664-7.
82. Khatami A, Damber JE, Holding P, et al. Does initial surveillance in early prostate cancer reduce the chance of cure by radical prostatectomy? A case control study. *Scand J Urol Nephrol*. 2003; 37: 213-7.
83. Burnet KL, Parker C, Dearnaley D, et al. Does active surveillance for men with localized prostate cancer carry psychological morbidity? *BJU Int*. 2007; 100: 540-3.
84. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Scandinavian Prostatic cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Eng J Med*. 2002; 347: 790-6.
85. Pickles T, Ruether JD, Weir L, et al. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and strategy for increased acceptance. *BJU Int*. 2007; 100: 544-51.
86. Parsons JK, Newman VA, Moler JL, et al. Dietary modification in patients with prostate cancer on active surveillance: a randomized, multicentre feasibility study. *BJU Int*. 2008; 101: 1227-31.
87. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2004; 5: 101-6.
88. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, et al. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: Characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens. A different view. *J Urol*. 1997; 157: 244-50.
89. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate specific testing: 15 year outcome. *BJU Int*. 2005; 95: 751-6.
90. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, et al. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol*. 2007; 51: 388-96.

91. Akura K, Isaka S, Akimoto S, et al. Long term results of a randomized trial for the management of stages B2 and C prostate cancer: Radical prostatectomy versus external beam radiation with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology*. 1999; 54: 313-8.
92. Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med*. 1993; 16: 499-509.
93. Aus G, Brandstedt S, Haggman M, et al. Effects of 3 months neoadjuvant hormonal treatment with analogue (triptorelin) prior to radical retropubic prostatectomy on prostate specific antigen and tumor volume in prostate cancer. *Eur Urol*. 1994; 26: 22-8.
94. Bazinet M, Zeng W, Begin LR, et al. Morphologic changes induced by neoadjuvant androgen ablation may result in underdetection of positive surgical margins and capsular involvement by prostatic adenocarcinoma. *Urology*. 1997; 49: 721-5.
95. Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al. Canadian Uro-Oncology Group. Randomized comparative study of 3 versus 8 month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: Biochemical and pathological effects. *J Urol*. 2001; 166: 500-6.
96. Studd RC, Sowery RD, Gleave ME. The best local therapy for unfavorable risk prostate cancer: the role of surgery. *Minerva Urol Nephrol*. 2006; 58: 99-118.
97. Pendelton J, Pisters L, Nakamura K, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: Where have we been? Where are we going? *Urol Oncol: Seminars and Original investigations*. 2007; 25: 11-8.
98. Pilepich MW, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. In *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50: 1243-52.
99. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, et al. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a Phase III randomized trial. *Lancet*. 2002; 360: 103-10.
100. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38: 931-9.
101. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. RTOG 92-02: Phase III trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3972-8.
102. Bahn DK, Lee F, Badalament R, et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7 year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology*. 2002; 60: 3-11.
103. Mazhar D, Waxman J. Early chemotherapy in prostate cancer. *Natl Clin Pract Urol*. 2008; 5: 486-93.
104. Pettaway CA, Pisters LL, Troncoso P, et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: Feasibility and preliminary results. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 1050-7.
105. Konety BR, Eastham JA, Reuter VE, et al. Feasibility of radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy for patients with high risk or locally advanced prostate cancer: Results of a phase I/II study. *J Urol*. 2004; 171: 709-13.
106. Clark PE, Peereboom DM, Dreicer R, et al. Phase II trial of neoadjuvant Estramustine and Etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2001; 57: 281-5.

107. Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 5233-40.
108. Figg WD, Dahut W, Duray P, et al. A randomized phase II trial of Thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 1888-93.
109. Ko YJ, Small EJ, Kabbinavar F, et al. A multi-institutional phase II study of SU101, a platelet-derived growth factor receptor inhibitor for patients with hormone refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 800-5.
110. Pisters L, Pettaway C, Troncoso P, et al. Evidence that transfer of functional p53 protein results in increased apoptosis in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 2587-93.
111. Harzstark AL, Ryan CL. Novel therapeutic strategies in development for prostate cancer. *Expert Opin Invest Drugs.* 2008; 17: 13-22.
112. Eggener SE, Scardino PT, Carrol PR, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *J Urol.* 2007; 178: 2260-7.
113. Moraviev V, Mayers JM, Madden JF, et al. Analysis of laterality and percentage tumor involvement in 1386 prostatectomized specimens for selection of unilateral focal cryotherapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2007; 6: 91-5.
114. Mullerad M, Hricak H, Kuriowa K, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol.* 2005; 174: 2158-63.
115. Van Lin EN, Futterer JJ, Heijmink SW, et al. IMRT boost dose planning dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and H-spectroscopic MRI. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2006; 65: 291-303.
116. Barzell WE, Relamed MR. Appropriate patient selection in the focal treatment of prostate cancer: the role of transperineal 3-dimensional pathologic mapping of the prostate-a 4 year experience. *Urology.* 2007; 70: 27-35.
117. Polascik TJ, Mouraviev V. Focal therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2008; 18: 269-74.
118. Shelly M, Kilt TJ, Coles B, et al. Cryotherapy for localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18: CD005010.
119. Onick G, Vaughan D, Lotenfoe R, et al. "Male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation. *Urology.* 2007; 70: 16-21.
120. Lambert EH, Bolte K, Masson P. Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology.* 2007; 69: 1117-20.
121. Pickett B, Vigneault E, Kurhanewicz J, et al. Static field intensity modulation to treat a dominant intra-prostatic lesion to 90 Gy compared to seven field 3-dimensional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44: 921-92.
122. Pouliot J, Kim Y, Lessard E, et al. Inverse planning for HDR prostate brachithery used to boost dominant intraprostatic lesions defined by magnetic resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 1196-207.
123. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol.* 2007; 51: 381-7.
124. Aus G. Current Status of HIFU and Cryotherapy in prostate cancer. A review. *Eur Urol.* 2006; 50: 927-34.

125. Muto S, Yod T, Saito K, et al. Focal therapy with High intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jap J Clin Oncol*. 2008; 38: 192-9.
126. Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, et al. Photodynamic therapy for urological malignancies: Past to current approaches. *J Urol*. 2006; 175: 1201-7.
127. Gertner MR, Bogaards A, Weersink RA, et al. Inicial results of a phase I/II trial of WSTO9-mediated photodynamic therapy (WSTO9-PDT) for recurrent prostate cancer following failed external beam radiation therapy (EBRT). *Eur Urol*. 2004; 3: 212.
128. Albertsen P. Should men with low risk, localized prostate cancer choose active surveillance or undergo a robotic prostatectomy? *Curr Urol Rep*. 2008; 9: 1-2.