



ARTÍCULO ESPECIAL

Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte II: tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración[☆]

N. Mottet^a, J. Bellmunt^b, M. Bolla^c, S. Joniau^d, M. Mason^e, V. Matveev^f, H.P. Schmid^g, T. van der Kwast^h, T. Wiegelⁱ, F. Zattoni^j y A. Heidenreich^{k,*}

^a Departamento de Urología, Clinique Mutualiste de la Loire, Saint Etienne, Francia

^b Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

^c Departamento de Radioterapia, C.H.U. Grenoble, Grenoble, Francia

^d Departamento de Urología, Hospital Universitario, Lovaina, Bélgica

^e Departamento de Oncología y Medicina Paliativa, Velindre Hospital, Cardiff, Reino Unido

^f Departamento de Urología, Academia Rusa de Ciencia Médica, Centro de Investigación del Cáncer, Moscú, Rusia

^g Departamento de Urología, Kantonspital St. Gallen, St. Gallen, Suiza

^h Departamento de Patología, Red Universitaria de Salud, Toronto, Canadá

ⁱ Departamento de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Ulm, Ulm, Alemania

^j Departamento de Urología, Universidad de Padua, Padua, Italia

^k Departamento de Urología, Universidad RWTH Aachen, Aachen, Alemania

Recibido el 14 de marzo de 2011; aceptado el 14 de marzo de 2011

Accesible en línea el 14 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Guía de la EAU;
Revisión;
Seguimiento;
Radioterapia
de rescate;
Prostatectomía
radical de rescate;
Privación
androgénica;
Quimioterapia;

Resumen

Objetivos: Nuestro objetivo es presentar un resumen de la guía de 2010 de la Asociación Europea de Urología (EAU) respecto al tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración (CPRC).

Métodos: El grupo de trabajo hizo una revisión de la literatura en relación con los nuevos datos que habían surgido entre 2007 y 2010. Se actualizó la guía y se añadieron niveles de evidencia y/o grados de recomendación al texto, basándonos en una revisión sistemática de la literatura, lo que incluyó una búsqueda de bases de datos en línea y revisiones bibliográficas.

Resultados: Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) constituyen el tratamiento estándar en cáncer de próstata (CP) metastático. Aunque los agonistas de la LHRH reducen la testosterona sin que se den picos en la testosterona, sus ventajas clínicas aún están por determinar. El bloqueo androgénico total proporciona una pequeña ventaja en la supervivencia de aproximadamente el 5%. La privación intermitente de andrógenos produce una eficacia oncológica equivalente a la conseguida con la terapia de privación androgénica

[☆] La traducción de este artículo se ha llevado a cabo con el permiso de la Asociación Europea de Urología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aheidenreich@ukaachen.de (A. Heidenreich).

MDV3100;
Abiraterona;
Docetaxel;
Ácido zoledrónico;
Denusomab

KEYWORDS

Prostate cancer;
EAU guidelines;
Review;
Follow-up;
Salvage radiation
therapy;
Salvage radical
prostatectomy;
Androgen
deprivation;
Chemotherapy;
MDV3100;
Abiraterone;
Docetaxel;
Zoledronic acid;
Denusomab

continua (TPA) en poblaciones bien seleccionadas. En el CP metastático y localmente avanzado, la TPA temprana no produce una ventaja significativa en términos de supervivencia en comparación con la TPA tardía. La recidiva tras la terapia local está definida por valores del antígeno prostático específico (APE) > 0,2 ng/ml tras la prostatectomía radical (PR) y > 2 ng/ml por encima del nadir tras la radioterapia (RT). La terapia para la recidiva del APE tras PR incluye RT de rescate a niveles de APE < 0,5 ng/ml y PR de rescate o ablación crioquirúrgica de la próstata en caso de fracaso de la radiación. La resonancia magnética endorrectal y la tomografía axial computarizada/tomografía de emisión de positrones con 11C-colina son de poca relevancia si el APE es < 2,5 ng/ml; se pueden omitir la gammagrafía ósea y la TAC, excepto cuando el APE es > 20 ng/ml. El seguimiento tras la TPA debe incluir el cribado del síndrome metabólico y un análisis de los niveles de APE y de testosterona. El tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) incluye tratamiento hormonal de segunda línea, nuevos fármacos y quimioterapia con 75 mg/m² de docetaxel cada tres semanas. Es posible que en el futuro se pueda emplear cabazitaxel como tratamiento de segunda línea para recidiva tras docetaxel. Pueden utilizarse ácido zoledrónico y denusomab en hombres con CPRC y metástasis óseas, a fin de prevenir complicaciones relacionadas con el esqueleto.

Conclusión: Está cambiando rápidamente lo que se sabe en el ámbito del CPRC avanzado y metastático. Esta guía de la EAU sobre CP resume los resultados más recientes y los sitúa en la práctica clínica.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer

Abstract

Objectives: Our aim is to present a summary of the 2010 version of the European Association of Urology (EAU) guidelines on the treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer (CRPC).

Methods: The working panel performed a literature review of the new data emerging from 2007 to 2010. The guidelines were updated, and the levels of evidence (LEs) and/or grades of recommendation (GR) were added to the text based on a systematic review of the literature, which included a search of online databases and bibliographic reviews.

Results: Luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonists are the standard of care in metastatic prostate cancer (PCa). Although LHRH antagonists decrease testosterone without any testosterone surge, their clinical benefit remains to be determined. Complete androgen blockade has a small survival benefit of about 5%. Intermittent androgen deprivation (IAD) results in equivalent oncologic efficacy when compared with continuous androgen-deprivation therapy (ADT) in well-selected populations. In locally advanced and metastatic PCa, early ADT does not result in a significant survival advantage when compared with delayed ADT. Relapse after local therapy is defined by prostate-specific antigen (PSA) values > 0.2 ng/ml following radical prostatectomy (RP) and > 2 ng/ml above the nadir after radiation therapy (RT). Therapy for PSA relapse after RP includes salvage RT at PSA levels < 0.5 ng/ml and salvage RP or cryosurgical ablation of the prostate in radiation failures. Endorectal magnetic resonance imaging and 11C-choline positron emission tomography/computed tomography (CT) are of limited importance if the PSA is < 2.5 ng/ml; bone scans and CT can be omitted unless PSA is >20 ng/ml. Follow-up after ADT should include screening for the metabolic syndrome and an analysis of PSA and testosterone levels. Treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) includes second-line hormonal therapy, novel agents, and chemotherapy with docetaxel at 75 mg/m² every 3 wk. Cabazitaxel as a second-line therapy for relapse after docetaxel might become a future option. Zoledronic acid and denusomab can be used in men with CRPC and osseous metastases to prevent skeletal-related complications.

Conclusion: The knowledge in the field of advanced, metastatic, and CRPC is rapidly changing. These EAU guidelines on PCa summarise the most recent findings and put them into clinical practice. A full version is available at the EAU office or online at www.uroweb.org.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El último resumen de la guía de la Asociación Europea de Urología (EAU) sobre cáncer de próstata (CP) fue publicado en 2008¹. Este artículo resume la actualización de 2010 de la guía de la EAU con respecto al tratamiento del CP avanzado, metastático y resistente a la castración (CPRC). Se ha publicado en un artículo diferente la guía sobre el cribado, el diagnóstico y el tratamiento del CP clínicamente localizado. A fin de facilitar la evaluación de la calidad de la información facilitada, incluimos niveles de evidencia (NE) y grados de recomendación según un sistema de clasificación modificado a partir de los niveles de evidencia del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*².

Tratamiento hormonal

Hormona liberadora de gonadotropina: análogos y antagonistas

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) se han convertido en la opción estándar en el tratamiento hormonal porque con estos fármacos:

1. Es posible invertir sus efectos y permiten la utilización de la terapia de privación intermitente de andrógenos (PIA).
2. Se evitan el malestar físico y psicológico asociado a la orquiectomía.
3. Existe un menor riesgo de cardiotoxicidad que el observado con dietilestilbestrol.
4. Se produce una eficacia oncológica equivalente^{3,4}.

Al contrario que los agonistas, los antagonistas de la LHRH producen una rápida caída en los niveles de la hormona luteinizante, de la hormona foliculoestimulante y de testosterona sin recrudescimiento. En un reciente ensayo prospectivo aleatorizado de fase 3, 610 hombres con CP que precisaban terapia de privación de andrógenos (TPA) fueron divididos en dos grupos, tratándose a los pacientes del primero durante 12 meses con degarelix y los del segundo grupo con leuprolide⁵. Al final del periodo de observación degarelix no resultó inferior a leuprolide, pero consiguió una supresión más rápida de la testosterona dentro de los tres primeros días y evitó todo recrudescimiento. En un análisis adicional de criterios de valoración secundarios se describió un riesgo significativamente menor de avance del antígeno prostático específico (APE), y del fallecimiento específico por CP a favor de degarelix en pacientes con un grado avanzado de enfermedad y altos niveles de APE de partida⁶. No obstante, sólo el 11% de los pacientes tratados con leuprolide recibieron protección frente al recrudescimiento con bicalutamida, y el número de pacientes incluido en el análisis del subgrupo era demasiado reducido para poder extraer ninguna conclusión clínicamente relevante.

La castración rápida y efectiva de los antagonistas de la LHRH tiene un papel importante en pacientes con CPa metastático sintomático (metástasis óseas, síntomas neurológicos debidos a compresión inminente de la médula espinal, obstrucción subvesical). Su beneficio en otras situaciones clínicas aún no está demostrado.

Antiandrógenos

El empleo de antiandrógenos esteroideos ha dado lugar a datos de supervivencia significativamente más pobres en comparación con goserelina. Los antiandrógenos no esteroideos nilutamida y flutamida han producido resultados contradictorios, por lo que estos fármacos no tienen un papel clínicamente importante en el tratamiento hormonal del CPa en forma de monoterapia.

Se comparó el tratamiento con 150 mg/día de bicalutamida como monoterapia antiandrogénica primaria con la castración médica o quirúrgica en dos grandes ensayos prospectivos aleatorizados con un idéntico diseño, comprendiendo 1.435 pacientes con CP M0 o M1⁷. Un análisis combinado mostró que:

1. En los pacientes con M1 se producía una mejora significativa en la supervivencia global (SG) con la castración⁸.
2. En los pacientes con M0 (n = 480) no se observaban diferencias significativas en SG en función de la prueba Kaplan-Meier, pero la supervivencia media era inferior en el grupo con bicalutamida, siendo de 63,5 meses en comparación con los 69,9 meses en el grupo tratado con castración⁹.

A modo de conclusión, la monoterapia con antiandrógenos no esteroideos puede ser una opción con bicalutamida en dosis altas en pacientes metastáticos con un avance localizado o altamente seleccionados y bien informados (APE bajo). No obstante, las ventajas clínicas siguen siendo marginales si es que existen y, por tanto, la monoterapia con bicalutamida no constituye el estándar de tratamiento recomendado. La **tabla 1** resume las indicaciones actuales para la privación de andrógenos.

Bloqueo androgénico máximo

A partir de las revisiones y los metaanálisis sistemáticos más recientes se deduce que, en un seguimiento a 5 años, el bloqueo androgénico máximo (BAM) con antiandrógenos no esteroideos proporciona una pequeña ventaja en la supervivencia, si bien es estadísticamente significativa (< 5%) en comparación con la monoterapia con LHRH^{10,11}. Aún se puede debatir si esta pequeña ventaja puede ser significativa al aplicarla a la práctica clínica diaria. Además, es preciso reconocer que los pacientes con BAM sufren un deterioro significativo de su calidad de vida (CdV) en los ámbitos de la sexualidad, la función cognitiva y la termorregulación (LE: 3)¹².

Privación intermitente de andrógenos

La privación intermitente de andrógenos (PIA) alterna el bloqueo androgénico con el cese del tratamiento para permitir la recuperación hormonal entre los ciclos de tratamiento, con lo que se mejora potencialmente la tolerancia y la CdV¹³. Varios ensayos de fase 3 han demostrado que la PIA no es inferior al bloqueo androgénico combinado (BAC) en CPa metastático o bioquímicamente recidivante (LE: 1b). El ensayo de mayor envergadura, realizado por el *Southwest Oncology Group* (SWOG) 9346, en el que se aleatorizaron

Tabla 1 Indicaciones para el tratamiento hormonal

Tratamiento hormonal	Indicaciones para la castración	Beneficios	NE
Directrices generales		En CP avanzado, todas las formas de castración utilizadas como monoterapia (por ejemplo orquiectomía, LHRH, dietilestilbestrol) tienen una eficacia equivalente. En CP metastático, al añadir un antiandrógeno no esteroideo a la castración (BAT) se consigue una pequeña ventaja en la SG con respecto a la sola castración, pero se asocia a mayores efectos negativos, una menor CdV y costes elevados. Se debe dejar de considerar la PIA como tratamiento experimental, aunque aún se esperan datos a largo plazo de los ensayos clínicos prospectivos. Sin embargo, la TPA «mínima» debe seguir considerándose como experimental	1
M1 sintomático		A fin de paliar los síntomas y reducir el riesgo de secuelas potencialmente catastróficas de la enfermedad avanzada (compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, obstrucción del uréter, metástasis fuera del esqueleto). Incluso sin un ensayo controlado aleatorizado este es el tratamiento estándar y debe emplearse y considerarse como evidencia de nivel 1.	1
		Pueden utilizarse antagonistas de la LHRH para obtener una rápida reducción de la testosterona en sangre	1
M1 asintomático		Castración inmediata para retrasar la evolución a una fase sintomática y prevenir complicaciones graves relacionadas con el avance de la enfermedad.	1b
		Un protocolo de vigilancia clínica activa puede ser una opción aceptable en pacientes claramente informados si la supervivencia no es el objetivo principal	3
N+		Castración inmediata para prolongar la SSPE e incluso la SG.	1b
		Se puede cuestionar en caso de metástasis única tras una amplia disección de ganglios linfáticos y una prostatectomía radical	3
M0 localmente avanzado		Castración inmediata para mejorar la supervivencia sin progresión de la enfermedad	1b
CP localmente avanzado tratado con radioterapia		TPA complementaria para mejorar la supervivencia sin cáncer	1b
CP localizado tratado con radioterapia Alto riesgo según clasificación de d'Amico		TPA complementaria para mejorar la supervivencia sin cáncer	1b
CP localizado tratado con radioterapia Riesgo intermedio según clasificación de d'Amico		Si se emplea radioterapia de baja dosis (< 75 Gy): 6 meses de TPA Si se emplea radioterapia de dosis alta (> 75 Gy): se puede cuestionar la TPA	2
CP localmente avanzado asintomático		Mejora limitada de la SG no relacionada con un beneficio de SEC	1

Tabla 1 (continuación)

Tratamiento hormonal	Indicaciones para la castración	Beneficios	NE
Antiandrógenos	Administración a corto plazo	Para reducir el riesgo del fenómeno de «recrudescimiento» en pacientes con CP metastático avanzado a los que se va a administrar un agonista de la LHRH ^{89,90}	1b
Monoterapia con antiandrógenos no esteroideos		Monoterapia primaria como alternativa a la castración en pacientes con CP localmente avanzado (T3-4, cualquier N, o cualquier T). No tiene cabida en CP localizado como modalidad de tratamiento único. Combinada con radioterapia: según el ensayo de CPT, mejora en SSPE y SG en CP localmente avanzado. Combinada con PR: no tiene cabida por ahora en un contexto complementario	2

BAT: bloqueo androgénico total; CdV: calidad de vida; CP: cáncer de próstata; CPT: grupo de Ensayistas del Cáncer de Próstata Temprano (*Early Prostate Cancer Trialists' Group*); LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante; NE: nivel de evidencia; PIA: privación intermitente de andrógenos; PR: prostatectomía radical; SEC: supervivencia específica del cáncer; SG: supervivencia global; SSPE: supervivencia sin progresión de la enfermedad; TPA: terapia de privación de andrógenos.

1.124 hombres con CP estadio D2 entre un grupo tratado con PIA y un grupo tratado con TPA, continúa tras 7 meses de TPA de inducción con una reducción del APE < 4 ng/ml¹⁴. Se identificó una reducción del APE < 0,2 ng/ml, < 4 ng/ml y > 4 ng/ml como puntos de referencia significativos para el pronóstico con respecto a la supervivencia media, llegando a los 75 meses, 44 meses y 13 meses respectivamente. Estos importantes resultados son la única información disponible de esta amplia cohorte, aún a la espera de la comparación formal de las supervivencias. En otro pequeño ensayo que incluía 100 hombres con progresión del APE tras un tratamiento local, se asoció la duración del primer intervalo sin tratamiento menor de 40 semanas con una marcada reducción del tiempo de espera hasta el desarrollo del CPRC (proporción de riesgo [HR]: 2,9; p = 0,03) y un mayor índice de mortalidad específica del CPa (HR: 3,8; p = 0,04)¹⁵.

Los datos de eficacia en términos de equivalencia oncológica se obtuvieron de un ensayo aleatorizado prospectivo que incluía 478 pacientes con CP M1 (40%) o N+ (N1-3)¹⁶. Tras un seguimiento medio de 50,5 meses no se observó ninguna diferencia significativa en la supervivencia media sin progresión de la enfermedad (SSPE) (16,6 meses en PIA en comparación con 11,5 meses en BAT; p = 0,17) en la población general ni en la población N+ o M1. El ensayo del Grupo Urológico del Sur de Europa (*European Urological Group*), que cubría 766 pacientes y tuvo un seguimiento medio de 55 meses, observó la misma ausencia de diferencias en cuanto a supervivencia y beneficios globales en CdV en el grupo con PIA¹⁷.

Se debe reconocer que, hasta el momento, el umbral en el que se interrumpe o se prosigue con la TPA es empírico^{13,17}. Sin embargo, varios puntos están claros¹⁸:

1. La PIA se basa en una castración intermitente, y por lo tanto sólo se deben considerar fármacos que conduzcan a la castración.
2. El ciclo inicial (inducción) debe durar entre 6 y 9 meses.

3. El tratamiento se detiene sólo si los pacientes presentan una reacción de APE clara, empíricamente definida como un nivel de APE < 4 ng/ml en pacientes metastáticos, o de 0,5 ng/ml en pacientes con recidivas.
4. El tratamiento se retoma al producirse una progresión clínica o cuando el valor de APE sube por encima de un umbral fijado empíricamente (normalmente 4 ng/ml en pacientes no metastáticos y 10-15 ng/ml en situaciones metastáticas). El tratamiento se mantiene del mismo modo que en el ciclo de inducción, entre 6 y 9 meses, en función del tiempo necesario para alcanzar un nadir de APE.
5. Se debe aplicar un seguimiento estricto, con un examen clínico cada 3-6 meses, realizando a la vez análisis de APE y siempre en el mismo laboratorio.

Como conclusión, la PIA se ofrece actualmente a los pacientes con CPa en varios contextos clínicos, y su estatus debería dejar de considerarse como experimental (LE: 2).

Privación androgénica inmediata frente a diferida

El momento más apropiado para introducir la terapia hormonal en pacientes con CP avanzado sigue sin estar definido. Según el ensayo 30891 de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), la TPA inmediata para tratar el CP localmente avanzado y asintomático, en hombres no susceptibles de ser tratados exclusivamente con terapia local, tuvo un impacto positivo en la supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSPE), pero no tuvo una influencia positiva en la supervivencia específica ni en la CdV¹⁹. En un subanálisis de este ensayo, sin embargo, se demostró que los pacientes con un APE inicial > 50 ng/ml y/o un tiempo de duplicación del APE (TD APE) < 12 meses presentaban un alto riesgo de fallecer por el CP y, por lo tanto, podrían ser buenos candidatos para la TPA inmediata a fin de evitar o retrasar las complicaciones derivadas de

la progresión de la enfermedad²⁰. No obstante, la supervivencia fue significativamente mejor al compararla con el grupo de pacientes de TPA diferida hasta que aparecieron los síntomas producidos por la progresión de la enfermedad. Con un enfoque similar, el ensayo 30846 de la EORTC aleatorizó 235 hombres con CP positivo en cuanto a afectación de nódulos linfáticos, pero sin tratamiento local en un grupo con TPA temprana mediante castración médica o quirúrgica y en un grupo con TPA diferida²¹. Tras un seguimiento medio de 13,4 años, la incidencia acumulativa a los 10 años de muerte específica por CP era similar en ambos grupos (el 55,6 y el 52,1% en el grupo con TPA diferida y en el grupo con TPA inmediata respectivamente). No obstante, el ensayo no cuenta con el suficiente valor estadístico (cierre anticipado) como para poder extraer conclusiones clínicas fiables.

Con respecto al aumento del APE tras prostatectomía radical (PR) no existen ensayos clínicos aleatorizados prospectivos al respecto. Sólo está disponible un análisis retrospectivo de 1.352 pacientes con un aumento del APE tras la PR²². De estos 1.352 hombres, 355 empezaron la TPA con distintos niveles de APE en sangre; 997 continuaron sin manipulación hormonal hasta la detección de metástasis. La TPA temprana mejoró el intervalo sin metástasis óseas sólo en pacientes con puntuación Gleason > 7 o un TD del APE < 12 meses; no se encontraron diferencias significativas en la SG ni en la supervivencia específica del cáncer (SEC).

La revisión de la Cochrane Library dio como resultado 4 ensayos controlados aleatorizados de buena calidad²³⁻²⁶, que se realizaron en la época anterior a la utilización del APE y que incluyeron pacientes con CP avanzado, siendo el tratamiento principal la TPA temprana frente a la TPA diferida. Según el análisis, la supresión androgénica temprana reduce significativamente la progresión de la enfermedad y las complicaciones por progresión de la enfermedad, pero no mejora la SEC, y sus ventajas en cuanto a SG son limitadas, con una reducción absoluta del riesgo de un 5,5%, que no se constata hasta pasados 10 años²⁷.

Desde 2002 se han cuestionado los resultados del ensayo EST3886 que sugerían TPA inmediata en todos los pacientes con pN+ tras la PR²⁸. Recientemente, un análisis de 719 pacientes procedentes de la base de datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer (*US National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results*) estadounidense cuestionó el impacto real de la TPA inmediata en pacientes con pN+ tras la PR²⁹.

A partir de una revisión sistemática de la literatura, no es posible hacer ninguna recomendación sobre el momento en el que se debe introducir el tratamiento hormonal en CP avanzado asintomático³⁰.

Seguimiento de pacientes con cáncer de próstata

Durante el tratamiento a largo plazo, la TPA reduce la densidad mineral ósea (DMO) e incrementa el riesgo de fracturas³¹. A falta de factores de riesgo asociados es aconsejable una medición periódica de la DMO en función de la puntuación T inicial³² (LE: 3):

1. Cada dos años si la puntuación inicial T es inferior a -1,0.
2. Cada 12 meses si la puntuación T está entre -1,0 y -2,5.

Existe poca información relativa al nivel óptimo de testosterona que se debe alcanzar en el tratamiento del CP³³. Estudios recientes sugieren que unos niveles de testosterona más bajos pueden estar asociados a mejores resultados. En un estudio de 73 hombres con CP no metastático, tratados con supresión androgénica de la LHRH³⁴, los pacientes que experimentaron aumentos de la testosterona intratratamiento tuvieron una tasa de supervivencia bioquímica reducida. La supervivencia media sin progresión, independiente de los andrógenos en pacientes con aumentos de la testosterona (aumento > 32 ng/dl) fue de 88 meses (intervalo de confianza del 95% [IC], 55-121) frente a 137 meses (IC 95%, 104-170) en aquellos que no presentaron aumentos intratratamiento (p < 0,03). En una serie retrospectiva de 129 hombres con CPa metastático tratado con agonistas de la LHRH pudo relacionarse el riesgo de muerte con la puntuación Gleason de forma significativa (p=0,01), el nivel de APE a los 6 meses (p=0,01) y el nivel de testosterona en sangre a los 6 meses (HR: 1,32; p < 0,05)³⁵. Aunque este análisis retrospectivo demostró una correlación entre la testosterona en sangre a los 6 meses, sigue sin estar claro porqué sólo aproximadamente el 70% de los pacientes experimentó una reducción de sus niveles de testosterona por debajo de 50 ng/dl, ya que en múltiples estudios anteriores aproximadamente el 97% de los pacientes experimentó un descenso de su nivel de testosterona por debajo de 50 ng/dl.

Teniendo en cuenta estos resultados debería considerarse la medición de los niveles de testosterona en sangre, así como de los niveles de APE en sangre, como parte de la práctica clínica en hombres tratados con terapia de LHRH. No se ha definido claramente el momento en el que se debe medir la testosterona. La primera evaluación del nivel de testosterona puede recomendarse tres meses después del inicio de la terapia de LHRH para comprobar el nivel nadir de testosterona alcanzado antes de la readministración del fármaco agonista. Se puede realizar una evaluación del nivel de testosterona a los 6 meses para evaluar la eficacia del tratamiento y asegurarse de que se está alcanzando el nivel de castración.

Si no es así, se puede intentar cambiar a otro fármaco de LHRH, la orquiectomía quirúrgica o añadir un antiandrogénico. En pacientes con aumento del APE y/o signos clínicos de progresión de la enfermedad se debe evaluar la testosterona en sangre en todos los casos para confirmar un estado resistente a la castración.

No se recomiendan procedimientos rutinarios de diagnóstico por imágenes en pacientes estables, debiéndose realizar sólo en situaciones específicas. La tabla 2 resume las directrices para los procedimientos de seguimiento tras el tratamiento hormonal.

Además del seguimiento oncológico, los urólogos deben buscar en los pacientes el desarrollo de secuelas metabólicas asociadas a la TPA. La castración médica o quirúrgica produce cambios en la composición del cuerpo, alteraciones en los perfiles lipídicos y una sensibilidad reducida a la insulina³⁶. Aunque se sabe poco sobre la estrategia óptima para mitigar los efectos metabólicos adversos, el grupo de trabajo recomienda una especial atención a las estrategias de tratamiento existentes, a fin de reducir el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares³⁷.

Tabla 2 Directrices para el seguimiento tras el tratamiento hormonal

Recomendación	GR
Se debe evaluar a los pacientes a los 3 y a los 6 meses del inicio del tratamiento. Como mínimo, se debe incluir el nivel del APE en sangre, un TR, la testosterona en sangre y una cuidadosa evaluación de los síntomas para evaluar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios	B
Si los pacientes están tratados con PIA se debe hacer un seguimiento de los niveles de APE y de testosterona cada tres meses durante el periodo de descanso del tratamiento	C
Se debe adaptar el seguimiento a cada paciente, en función de los síntomas, los factores pronóstico y el tratamiento	C
En pacientes con CPa en fase M0 y una buena respuesta al tratamiento el seguimiento se programa cada 6 meses y debe incluir (como mínimo) una historia específica de la enfermedad, un TR y la determinación del APE en sangre	C
En pacientes con CP en fase M1 y una buena respuesta al tratamiento el seguimiento se programa cada 3-6 meses. Como mínimo el seguimiento debe incluir una historia específica de la enfermedad, un TR y la determinación del APE en sangre, y a menudo se complementa con mediciones de hemoglobina, creatinina en sangre y fosfatasa alcalina	C
Se debe informar a los pacientes (especialmente a aquellos con un estatus M1b) sobre los síntomas que podrían sugerir compresión de la médula espinal	-
Si la enfermedad avanza o si el paciente no responde al tratamiento se debe adaptar el seguimiento a cada individuo	C
No se recomiendan las pruebas rutinarias de imagen de los pacientes estables	B

APE: antígeno prostático específico; TR: tacto rectal; GR: grado de recomendación; PIA: privación intermitente androgénica.

Diagnóstico y tratamiento de recidivas tras las terapias curativas

Definición de recaída

Después de una PR un valor confirmado de APE > 0,2 ng/ml (es decir, dos incrementos consecutivos) representa un cáncer recidivante³⁸. Después de una radioterapia (RT) un valor de APE de 2 ng/ml por encima del nadir tras la RT representa un cáncer recidivante³⁹.

Puede predecirse el fracaso de la terapia local con una probabilidad del 80% por un aumento del APE > 3 años después de la PR, un TD del APE > 11 meses, una puntuación Gleason < 7 y una fase ≤ pT3a pN0, pTx R1. Es posible predecir un fallo sistémico después de una PR con una precisión > 80% por un aumento del APE < 1 año después de la PR, un TD del APE de 4-6 meses, una puntuación Gleason de 8-10 y una fase pT3b, pTxpN1. En una cohorte de

Tabla 3 Directrices sobre las opciones de tratamiento para la recaída del antígeno prostático específico después del tratamiento local

Recomendaciones	GR
Las recidivas locales se tratan mejor con RT de rescate con 64-66 Gy a un nivel de APE en sangre de 0,5 ng/ml	B
La gestión expectante es una opción para los pacientes con una presunta recidiva local que no pueden o no desean someterse a RT	B
La recaída del APE indicativa de una recidiva sistémica se trata mejor con TPA temprana, resultando en una menor frecuencia de metástasis clínicas si se dan malos factores pronósticos de riesgo, como TD APE < 12 meses o una puntuación de Gleason de 8-10	B
Análogos de la hormona de liberación de hormona luteinizante/orquiectomía o bicalutamida 150 mg/d cuando está indicado el tratamiento hormonal. No obstante, se debe tener en cuenta que la bicalutamida 150 mg/d es inferior a la castración en pacientes con M0 y M1	A
Se debe considerar la prostatectomía radical de rescate en pacientes con una muy alta probabilidad de recidivas locales limitadas al órgano. La PR de rescate debe realizarse únicamente en centros experimentados	B

APE: antígeno prostático específico; GR: grado de recomendación; RT: radioterapia; TD APE: tiempo de duplicación del antígeno prostático específico; TPA: terapia de privación de andrógenos.

148 hombres con aumentos del APE y un TD APE < 12 meses tras el tratamiento local, se asoció la SSPE con el grado de Gleason (p = 0,006), el APE en el momento del tratamiento (p < 0,001) y el TD APE (p < 0,001)⁴⁰. La SSPE media fue de 19 meses, con una SSPE con metástasis a los 3 y 5 años del 32 y el 16%, respectivamente.

Sólo es necesario realizar una biopsia de la próstata después de RT cuando los procedimientos locales como la PR de rescate estén indicados en un paciente concreto. Entonces se puede dirigir el tratamiento en función del lugar supuesto del fracaso, la condición general del paciente y las preferencias personales (tabla 3).

Los estudios de imagen, como la gammagrafía ósea o la tomografía axial computarizada (TAC), no ofrecen ningún valor diagnóstico adicional para determinar el lugar de la recaída excepto cuando los niveles de APE en sangre sean >20 ng/ml, o cuando la velocidad del APE sea > 2 ng/ml al año⁴¹⁻⁴³. La resonancia magnética endorrectal puede ser una técnica útil para detectar recaídas locales tras la PR cuando los niveles del APE estén por encima de 2 ng/ml⁴⁴. Se obtuvieron datos similares en una cohorte de 64 pacientes con aumento del APE tras la radioterapia de haz externo (EBRT)⁴⁵. La precisión diagnóstica para detectar el CP localmente recidivante fue mayor con un nivel de APE > 2 ng/ml.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con 11C-colina no está indicada como estudio rutinario de imagen en la situación clínica de aumento del APE después del tratamiento local con intención curativa⁴⁶. El índice de detección de la TAC-PET con 11C-colina parece depender en gran medida de los niveles de APE en el momento del diagnóstico, de la fase de la enfermedad en el momento del diagnóstico inicial, de un fallo bioquímico previo y de una edad más avanzada. Esto fue recientemente demostrado en una cohorte de 358 pacientes con recidiva del APE después de la PR y un nivel medio de APE de $3,97 \pm 6,94$ ng/ml en el momento de la evaluación^{47,48}. Además, a la hora de interpretar los resultados de la PET⁴⁹ se debe tener en cuenta que la probabilidad de un falso positivo es de hasta el 20% de los pacientes.

El momento y el modo de tratamiento de la recidiva sólo de APE tras PR o RT siguen sin estar claros. Después de la PR las opciones terapéuticas normalmente aceptadas son RT en el lecho prostático y/o en los nódulos linfáticos de la pelvis, BAT o PIA.

Todas las demás opciones de las que se ha informado aún están en fase experimental y deben discutirse de forma individual con el paciente. Idealmente, deberían probarse las siguientes opciones en ensayos clínicos prospectivos antes de poder recomendarlas como opción de tratamiento estándar:

1. Linfadenectomía pélvica de rescate o metastasectomía de rescate.
2. Combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5 α -reductasa.
3. Abordajes quimio-hormonales tempranos.

Pueden aplicarse estas mismas opciones terapéuticas además de la EBRT a las recidivas de APE tras RT. Además, en pacientes cuidadosamente seleccionados se puede considerar la PR de rescate, la crioterapia, el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) o la braquiterapia.

Gestión del antígeno prostático específico después de la prostatectomía radical

Múltiples estudios han llevado a la utilización de RT en recidivas sólo de APE después de la PR. Tal como han confirmado diversos estudios, el nivel de APE antes de la radiación es de fundamental importancia para obtener óptimos resultados con el tratamiento. Stephenson et al⁵⁰ identificaron una relación significativa entre la concentración de APE en sangre en el momento de la RT y el resultado terapéutico: la supervivencia sin recidiva bioquímica fue del 48% en hombres con el APE < 0,5 ng/ml, mientras que alcanzó sólo el 40, el 28 y el 18% en hombres con niveles de APE de 0, 51-1 ng/ml, 1,01-1,5 ng/ml y >1,5 ng/ml, respectivamente.

En un subanálisis del ensayo SWOG 8974, Swanson et al⁵¹ demostraron que los hombres de todas las categorías de nivel de APE tras la PR (< 0,2, 0,2-1,0, > 1,0 ng/ml) mostraron una mejora en la supervivencia sin metástasis con RT de rescate. No obstante, el beneficio terapéutico era más evidente en presencia de niveles mínimos de APE en sangre. Incluso en hombres con TD APE \leq 6 meses, se informó de que la RT de rescate mejoraba la supervivencia específica

del CP si se administraba dentro de los dos años siguientes a un aumento del nivel de APE⁵².

Actualmente, las recidivas locales después de la PR se tratan mejor con RT de rescate con 64-66 Gy a un nivel de APE en sangre \leq 0,5 ng/ml. Sigue sin estar claro si los límites de la RT de rescate deben ampliarse para incluir los nódulos linfáticos pélvicos o no. Recientemente se ha informado de un riesgo significativamente mayor de índice de fracaso del APE tras RT de rescate basada en la fórmula de Roach en una cohorte de 258 hombres⁵³. El fracaso bioquímico a los 5 años fue del 0% en pacientes con una probabilidad de metástasis en nódulos linfáticos < 15%, en comparación con el 42% en pacientes con una probabilidad > 15%. La RT complementaria añadida a la TPA en hombres con nódulos linfáticos positivos tras la PR y la linfadenectomía pélvica ampliada mejoró significativamente la SEC, en comparación con el empleo de TPA exclusiva⁵⁴. Sin embargo, este análisis retrospectivo en 250 pacientes sólo destaca que el control local óptimo del cáncer es esencial para obtener buenos resultados a largo plazo.

Gestión de recidivas del antígeno prostático específico tras radioterapia

En una revisión reciente de los datos del *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour*, que abarcaba 2.336 pacientes con CP, Grossfeld et al⁵⁵ demostraron que al 92% de los pacientes radiados inicialmente se les aplicó como tratamiento secundario frente a la evolución del APE. En ausencia de procedimientos de rescate, el intervalo medio en la evolución bioquímica a clínica fue de unos tres años.

Las alternativas terapéuticas para estos pacientes son PR de rescate, crioterapia, HIFU y RT intersticial⁵⁶⁻⁶⁰. La PR de rescate no ha encontrado demasiada aceptación debido a la morbilidad asociada, concretamente incontinencia, recurrencias locales y lesiones rectales. No obstante, en pacientes bien seleccionados, el procedimiento puede conllevar larga supervivencia libre de enfermedad.

Existe información reciente sobre los resultados oncológicos y funcionales de pacientes sometidos a terapia radical de rescate para CP de recurrencia local tras la aplicación de diversos tipos de RT moderna de última generación, realizada en el año 2000 o con posterioridad⁵⁸.

Cuarenta (72,7%) y 15 pacientes (27,3%) mostraron respectivamente CP limitado al órgano y localmente avanzado. Bajo el análisis multifactorial, los predictores significativos de CP limitado al órgano con márgenes quirúrgicos negativos fueron estos:

1. Puntuación de biopsia de Gleason antes de PR de rescate < 7 ($p=0,02$).
2. < 50% de muestras de biopsia positivas ($p=0,001$).
3. TD APE > 12 m ($p=0,001$).
4. Braquiterapia en dosis bajas ($p=0,001$).

En general, sólo debe considerarse la PR de rescate en pacientes con baja comorbilidad, una expectativa de vida de 10 años al menos, un CP T2 limitado al órgano, un 7 en la escala de Gleason y un APE prequirúrgico de < 10 ng/ml. La PR sólo debe realizarse en centros con la suficiente experiencia.

Ablación crioquirúrgica de rescate de la próstata en caso de fracaso de la radiación

Se ha planteado la HIFU o criocirugía de rescate como alternativa a la PR de rescate, ya que ambas técnicas presentan la ventaja potencial de una menor morbilidad a igual eficacia^{61,62}. En un estudio reciente la supervivencia a 5 años libre de progresión bioquímica fue de tan sólo el 50% en un grupo de hombres sometidos a ablación crioquirúrgica parcial de la próstata (CSAP por sus siglas en inglés) por CP radio-recurrente⁶³. En un registro de datos en línea se analizaron los resultados correspondientes a 279 sometidos a CSAP tras un seguimiento medio de 21,6-24,9 meses⁶⁴. La supervivencia a 5 años libre de progresión bioquímica fue del 54,5% según la clasificación Phoenix. La incidencia de la incontinencia urinaria y fistula rectal fue de 4,4 y 3,3% respectivamente. Teniendo en cuenta la HIFU, los resultados disponibles siguen siendo cuestionables⁶⁵ incluso a pesar del interés que tienen algunos de los resultados más recientes. La cohorte más amplia tuvo como base a 167 pacientes con un seguimiento medio de 18 meses.

No se observaron complicaciones a nivel rectal⁶⁶. Tomando como referencia la deficiente calidad de los datos disponibles⁶⁵, no se puede aún recomendar la HIFU como procedimiento terapéutico normalizado en pacientes con CP recidivante tras RT.

Tratamiento de recidivas tras la terapia hormonal

Se han empleado términos diversos para describir los cánceres de próstata que recidivan tras la terapia de ablación hormonal inicial, incluyendo el cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal (CPRTH), los cánceres que no dependen de los andrógenos y los cánceres que no dependen de hormonas^{67,68}. Se ha caracterizado de forma definida el CP resistente a castración, pero que es aún sensible a las hormonas (CRPC), estando disponibles nuevos fármacos que son selectivos respecto al receptor de andrógenos (RA)MDV3100 o a la síntesis de andrógenos (abiraterona)⁶⁹. Es importante diferenciar el CRPC del verdadero CPRTH. A pesar de que el CRPC responde a las manipulaciones hormonales secundarias, el CPRTH verdadero puede resistirse a todas las medidas terapéuticas hormonales. La **tabla 4** enumera los factores fundamentales del CRPC. Las **tablas 5 y 6** resumen las recomendaciones para el control de aquellos pacientes en los que fracasa la terapia hormonal. A pesar del avance del APE, es aconsejable continuar con la TPA con análogos de la HLGT según los datos de Manni et al⁷⁰. Esta idea se ve apoyada por los datos procedentes de una prueba de regresión de Cox para análisis multifactorial tras aleatorización realizado sobre 102 hombres con CP localizado con mal pronóstico, sometidos a RT además de a 6 meses de TPA⁷¹. El tiempo hasta la recuperación de la testosterona (TRT) tuvo una influencia significativa en el riesgo de CSS (p = 0,03). Si el TRT aumentaba más de dos años ninguno de los pacientes moría por CP.

Terapia hormonal secundaria

Están disponibles numerosas opciones terapéuticas para el paciente con el avance de la enfermedad tras TPA,

Tabla 4 Definición de cáncer de próstata resistente a la castración

Niveles séricos de testosterona tras castración (testosterona < 50 ng/dl o <1,7 nmol/l)
Tres elevaciones consecutivas del APE, con una semana de diferencia, lo que supone dos incrementos del 50% sobre el nadir
Retirada de terapia antiandrogénica durante 4 semanas al menos en el caso de flutamida y 6 semanas para bicalutamida
Evolución del APE a pesar de las manipulaciones hormonales sucesivas
Evolución de las lesiones óseas: progresión o aparición de dos o más lesiones bajo exploración ósea o lesiones en tejidos blandos según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos y con nodos > 2 cm de diámetro

APE: antígeno prostático específico.

Tabla 5 Resumen del tratamiento tras la terapia hormonal

Recomendaciones	GR
Es aconsejable interrumpir la terapia antiandrogénica una vez se documente la progresión del APE	B
Entre cuatro y seis semanas tras la suspensión de la flutamida o bicalutamida puede observarse el efecto de la retirada del tratamiento antiandrogénico	B
No puede establecerse una recomendación definida en cuanto a cuál podría ser el fármaco más eficaz para las manipulaciones hormonales secundarias, puesto que escasean datos de ensayos aleatorizados	C

APE: antígeno prostático específico; GR: grado de recomendación.

incluyendo la retirada de los antiandrógenos, la incorporación de los mismos, los compuestos estrogénicos, los fármacos adrenolíticos y los nuevos tipos de intervención^{72,73}. A pesar de que muchos de los tratamientos de segunda línea han promovido la SLP, ninguno de los planteamientos ha tenido como consecuencia una mejora de la SG o la SEC. No obstante, se podría emplear la manipulación endocrina secundaria para prolongar el tiempo hasta la introducción de la quimioterapia en pacientes sin carga metastática o con carga mínima y un TD lento del APE mayor de un año. En pacientes con enfermedad metastática extensiva, sobre todo con predominio de metástasis esqueléticas o un TD rápido del APE < 6 meses, debe plantearse que la terapia principal se realice con docetaxel.

En la actualidad se están desarrollando hormonas muy prometedoras que han llevado a una nueva definición del CRPC (células resistentes a la castración pero sensibles a los andrógenos) y a la situación de resistencia a las hormonas (células que son claramente resistentes frente a cualquier tipo de manipulación hormonal), lo que resalta que el RA sigue teniendo un papel fundamental en estos pacientes. El primer fármaco, el MDV3100, es una nueva sustancia antiandrogénica que bloquea la transferencia del RA al núcleo, a diferencia de los fármacos disponibles en la actualidad, con los que el receptor de andrógenos (RA) sigue pudiendo

Tabla 6 Recomendaciones respecto a la terapia citotóxica en cáncer de próstata resistente a la castración

Recomendaciones	GR
En condiciones ideales los pacientes con CRPC deben estar asesorados, controlados y tratados por un equipo multidisciplinar	B
En CRPC no metastático la terapia citotóxica sólo debe plantearse en ensayos clínicos	B
En pacientes con elevación de sólo el APE debe documentarse si se producen dos aumentos consecutivos de los niveles de APE en sangre por encima de un nivel de referencia preestablecido	B
Antes del tratamiento los niveles de APE en sangre deben ser >2 ng/ml para asegurar una interpretación correcta de la eficacia de la terapia	B
Las ventajas potenciales de la terapia citotóxica y los efectos secundarios previstos deben tratarse de manera individualizada con cada paciente	C
En pacientes con CRPC metastático que sean candidatos para terapia citotóxica, 75 mg/m ² de docetaxel cada 3 semanas han demostrado ventajas significativas en cuanto a la supervivencia	A
En pacientes con metástasis óseas sintomáticas por CRPC, opciones terapéuticas viables serían docetaxel o mitoxantrona con prednisona o hidrocortisona; si no estuviese contraindicado, la opción de preferencia debe ser el docetaxel debido a sus ventajas significativas en cuanto a alivio del dolor y CdV	A
Tras el docetaxel el cabazitaxel puede considerarse una segunda línea de tratamiento efectiva	A
Debe plantearse el docetaxel como segunda línea en pacientes que hayan mostrado respuesta positiva previa a este fármaco; de lo contrario, el tratamiento debe adaptarse al paciente individual	B

APE: antígeno prostático específico; CdV: calidad de vida; CRPC: cáncer de próstata resistente a la castración; GR: grado de recomendación.

transferirse al núcleo⁶⁸. En un estudio sobre dosis, realizado a partir de 140 pacientes con CRPC metastático progresivo, se observó un descenso del APE > 50% en el 56% de los pacientes. Se observó respuesta en cuanto a metástasis en tejidos blandos y estabilización de la enfermedad en el hueso en el 22 y el 56% de los pacientes respectivamente. Aún se esperan los resultados de los ensayos clínicos de fase 3.

La segunda sustancia es el inhibidor de la CYP17 acetato de abiraterona. En pacientes con CRPC este fármaco es capaz de reducir el nivel de APE > 50% en el 85% de pacientes no sometidos aún a quimioterapia⁷⁴, en el 36% tras docetaxel⁶⁹ e incluso en el 26% tras ketoconazol⁶⁹. En el 18% de los pacientes se observó respuesta parcial según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos. El tiempo medio hasta la progresión se situó en torno a los 169 días⁷⁰. Se está a la espera de los resultados de los

ensayos clínicos de fase 3. Estas sustancias están aún en fase de ensayo clínico, ya que todavía no se les ha concedido licencia y, por tanto, no están disponibles.

Terapia no hormonal (sustancias citotóxicas)

Si nos basamos en los ensayos prospectivos aleatorizados en fase 3, 75 mg/m² de docetaxel en intervalos de tres semanas, en combinación con prednisona, sería el régimen citotóxico de elección en hombres con CRPC, arrojando una supervivencia media de tres meses, así como una mejora significativa en cuanto a dolor y CdV en comparación con mitoxantrona^{75,76}. El efecto beneficioso de docetaxel no depende de la edad, el dolor o el nivel de respuesta al inicio, ni tampoco de la presencia de enfermedad metastática sintomática o asintomática⁷⁷. La indicación más adecuada para la quimioterapia sería un marco clínico de metástasis sintomáticas. En los pacientes asintomáticos, el calendario de tratamiento no está tan claro, y debe tratarse de forma individualizada. En pacientes con niveles altos de APE en sangre o un TD rápido del APE < 6 meses, debe iniciarse la quimioterapia de manera temprana. Un inicio temprano de la quimioterapia en pacientes CRPC metastáticos produce una mejora significativa de la supervivencia, en comparación con los pacientes con inicio tardío del tratamiento citotóxico sistemático. En la actualidad, el único papel que tiene la quimioterapia en CRPC no metastático se da en los ensayos clínicos, y debería aconsejarse a los pacientes su participación⁷⁷.

Se han descrito diversos factores de mal pronóstico, tales como metástasis en vísceras, dolor, anemia (hemoglobina <13 g/dl), avance bajo exploración ósea y utilización de estramustina antes de docetaxel. Se clasificó a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo riesgo (cero o un factor), intermedio (dos factores) y alto riesgo (de 3 a 4 factores), lo que llevaría a tres supervivencias medias de SG: 25,7, 18,7 y 12,8 meses respectivamente⁷⁸.

Debido a la cantidad de pacientes a los que se trata con quimioterapia con docetaxel para contrarrestar la evolución de CRPC en un intervalo de 6-8 meses, muchos ensayos clínicos han investigado el papel de la quimioterapia de rescate. Los resultados apuntan a que uno de los enfoques potenciales sería una nueva exposición a docetaxel en pacientes que hubieran presentado respuesta anterior, como muestran los ensayos retrospectivos⁷⁹⁻⁸². En el conjunto de las situaciones restantes puede plantearse una terapia con vinorelbina, mitoxantrona o molecular dirigida⁸³. La quimioterapia con satraplatina⁸⁴ como segunda línea no ha demostrado mejora significativa en la supervivencia en un gran ensayo aleatorizado, siendo rechazada por la *US Food and Drug Administration* (FDA), así como por la Agencia Europea de Medicamentos.

Recientemente, se han obtenido resultados positivos con un estudio prospectivo aleatorizado del derivado del taxano denominado cabazitaxel en combinación con prednisona, frente a mitoxantrona combinada con prednisona en 755 pacientes con CRPC cuya enfermedad había avanzado después o durante la quimioterapia con docetaxel⁸⁵. En los pacientes del brazo de cabazitaxel se observó un aumento significativo de la SG (15,1 frente a 12,7 meses; $p < 0,0001$), así como una mejora en SLP (2,8 frente a 1,4 meses;

$p < 0,0001$). En el brazo tratado con cabazitaxel se desarrollaron de forma más marcada efectos secundarios de grado 3-4 según la OMS, en concreto de tipo hematológico (68,2 frente a 47,3%; $p < 0,0002$) y toxicidades no hematológicas (57,4 frente a 39,8%; $p < 0,0002$), respectivamente.

Por último, la vacuna Sipuleucel-T ha sido aprobada por la FDA para CRPC de acuerdo con un gran ensayo en fase 3 que incluía un total de 521 pacientes, con una mejora en SG de 4,1 meses, pero sin diferencias en cuanto a evolución de la enfermedad entre los brazos de vacuna y de placebo, lo cual supondría el primer resultado positivo disponible en cuanto a vacunas contra CP⁸⁵. El lugar que pudiera ocupar en el algoritmo de tratamiento actual sigue aún en estudio.

Opciones en terapia paliativa

Muchos pacientes con CRPC sufren de metástasis óseas dolorosas, y no son susceptibles de recibir quimioterapia, con lo que se hace necesario contar con opciones de tratamiento paliativo eficaces. Es preciso un planteamiento multidisciplinar en el que se cuente con oncólogos, radiólogos, urólogos, enfermeras y trabajadores sociales⁷⁶.

A la vez que se atienden las cuestiones fundamentales en cuidados paliativos, deben considerarse también tratamientos sistémicos adicionales, incluyendo terapia del dolor, estreñimiento, anorexia, náuseas, fatiga y depresión (por ejemplo EBRT paliativa, cortisona, analgésicos y antieméticos).

Las complicaciones comunes debidas a metástasis esqueléticas comprenden dolor óseo, hundimiento vertebral o fracturas patológicas por deformidad y compresión de la médula espinal. El uso de zoledronato ha demostrado efectos con significado clínico en cuanto a prevención de complicaciones esqueléticas y reducción del dolor, o incluso de desaparición total del mismo en pacientes con CRPC⁸⁶. Los pacientes con CRPC metastático presente en el hueso, a los que se administraron 4 mg de ácido zoledrónico cada 4 semanas, experimentaron una reducción significativa en el número de problemas de tipo esquelético y fracturas patológicas, así como un aumento significativo en el tiempo transcurrido hasta el primer problema de tipo esquelético⁸⁷. En el estudio prospectivo aleatorizado más reciente se comparó denusomab, un inhibidor del ligando del activador del receptor del factor nuclear KB, con ácido zoledrónico en un grupo de unos 1.900 pacientes con CRPC y metástasis óseas^{87,88}. Durante el estudio, los periodos de tiempo hasta el primer y siguiente suceso que afectasen al esqueleto se redujeron de forma significativa en torno al 18% en el brazo de denusomab. No se produjeron diferencias con peso estadístico en cuanto a evolución de la enfermedad y supervivencia global. Los efectos secundarios asociados al tratamiento y, en concreto, la frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula, fue similar en los dos brazos.

En cuanto a metástasis óseas, la compresión de la médula espinal es la complicación más dramática. Debe considerarse una situación de urgencia necesitada de resonancia magnética total de columna y esteroides. Debe tratarse de manera sistemática la descompresión quirúrgica seguida de EBRT. No obstante, si la cirugía como solución principal no resulta adecuada por razones médicas, debe ofrecerse la alternativa de la RT en combinación con corticoesteroides.

Versión completa

El presente texto constituye un resumen y, si se desea información más detallada, así como una lista completa de referencias bibliográficas, puede consultarse la versión completa del texto. Estas directrices de la EAU (ISBN 978-90-79754-70-0) están disponibles en el sitio web de la institución: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

Contribuciones de los autores

Axel Heidenreich dispuso de total acceso a los datos del estudio, por lo que asume la total responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos. Conceptualización y diseño del estudio: Heidenreich, Mottet. Recogida de datos: Heidenreich, Bellmunt, Bolla, Joniau, van der Kwast, Matveev, Mason, Schmid, Wiegel, Zattoni.

Análisis e interpretación de datos: Heidenreich, Bellmunt, Bolla, Soniau, van der Kwast, Matveev, Mason, Schmid, Wiegel, Zattoni.

Borrador del manuscrito: Heidenreich, Mottet.

Revisión crítica del manuscrito en cuanto a contenido intelectual de entidad: Heidenreich, Bellmunt, Bolla, Joniau, van der Kwast, Matveev, Mason, Schmid, Wiegel, Zattoni.

Análisis estadístico: no realizado.

Obtención de financiación: no realizada.

Asistencia administrativa, técnica o material: ninguna.

Supervisión: ninguna.

Otros aspectos: ninguno.

Fuentes de financiación

Declaro por el presente documento que cualesquiera conflictos de intereses, incluyendo intereses específicos de financiación y relaciones o vínculos de relevancia en relación con el contenido o materiales tratados en el manuscrito (por ejemplo empresa contratante/relaciones, becas o financiación, asesoramiento, honorarios, propiedad de acciones u opciones, testimonio experto, derechos o patentes presentadas, otorgadas o pendientes) son las siguientes: Joaquim Bellmunt es asesor, conferenciante honorario y participante en ensayos por cuenta de Pfizer, Bayer, Novartis, Roche, Wyeth y Aventis; recibe financiación por parte de Pfizer, Bayer y Aventis.

Michael Bolla percibe honorarios como conferenciante de Ipsen.

Steven Joniau es asesor, conferenciante honorario y recibe financiación y ayudas para viajes por parte de Abbott, Astellas, Astra Zeneca, Ipsen, Sanofi Aventis y Wyeth; participa en estudios promovidos por Lilly, Merck y Ferring.

Vsevolod Matveev es conferenciante honorario de Bayer, Schering Pharma, Novartis y Wyeth; participa en estudios promovidos por Astellas.

Hans-Peter Schmid es asesor de Sanofi-Aventis.

Theo Van der Kwast es asesor de Histoscanning, Waterloo, Bélgica.

Axel Heidenreich es asesor de Sanofi Aventis, Centocor, Amgen y Jansen Cilag; es conferenciante honorario para Sanofi Aventis, Centocor, Hofmann LaRoche, Novartis, Ipsen y Pfizer; participa en estudios promovidos por Sanofi Aventis, Novartis, Bayer y Amgen; recibe financiación y ayudas para viajes por parte de Astellas, Sanofi Aventis y Jansen Cilag.

Malcolm Mason es asesor de Sanofi-Aventis y Ferring Pharmaceuticals; es conferenciante honorario para Ferring Pharmaceuticals y Succinct Communications; participa en estudios promovidos por Ferring Pharmaceuticals, Wyeth Pharmaceuticals, Cougar Pharmaceuticals y Algeta Pharmaceuticals; recibe financiación y ayudas para viajes por parte de Ferring Pharmaceuticals y Sanofi-Aventis; recibe ayudas de investigación de Sanofi-Aventis.

Nicholas Mottet es asesor de Takeda (Milenium), Jansen, Ferring y Caprion; es conferenciante honorario para Pierre Fabré, Takeda, Astellas y Sanofi-Aventis; participa en estudios promovidos por Takeda (Francia), Millennium y Astellas; recibe ayudas de investigación de Takeda (Francia), Millennium e Ipsen.

Filiberto Zattoni y Thomas Wiegel no presentan conflictos de intereses.

Financiación/apoyos y papel del patrocinador: ninguno.

Bibliografía

- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmich HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53:68–80.
- Modified from Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, and Martin Dawes since November 1998. CEBM. Disponible en: http://www.pdptoolkit.co.uk/Files/ebm/cebm/Doing%20ebm/levels_of_evidence.htm (consultado en noviembre de 2010).
- McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology.* 2003;61(2 Suppl 1):3–74.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132:566–77.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102:1531–8.
- Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Crawford ED, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol.* 2010;57:836–42.
- Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis.* 2001;4:196–203.
- Tyrrell CJ, Denis L, Newling D, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer: an overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol.* 1998;33:39–53.
- Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T. A randomised comparison of 'Casodex1' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 1998;33:447–56.
- Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology.* 2001;57:727–32.
- Moul JW. Twenty years of controversy surrounding combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009;115:3376–8.
- Cruz Guerra NA. Outcomes from the use of maximal androgen blockade in prostate cancer at health area with reference hospital type 2 (1st part). Quality of life: application of EORTC QLQ-C30 instrument. *Arch Esp Urol.* 2009;62:431–57.
- Abrahamsson P-A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2010;57:49–59.
- Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al., Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24:3984–90.
- Yu EY, Gulati R, Telesca D, Jiang P, Tam S, Russell KJ, et al. Duration of first off-treatment interval is prognostic for time to castration resistance and death in men with biochemical relapse of prostate cancer treated on a prospective trial of intermittent androgen deprivation. *J Clin Oncol.* 2010;28:2668–73.
- De Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer.* 2002;1:163–71.
- Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2009;55:1269–77.
- Boccon-Gibod L, Hammerer P, Madersbacher S, Mottet N, Prayer-Galetti T, Tunn U. The role of intermittent androgen deprivation in prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100:738–43.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, De Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol.* 2006;24:1868–76.
- Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, De Reijke T, et al., EORTC Genitourinary Group. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008;53:941–9.
- Schröder FH, Kurth K-H, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol.* 2009;55:14–22.
- Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling C, Donahue T, et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol.* 2004;171:1141–7.
- Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer.* 1973;32:1126–30.

24. Jordan Jr WP, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J.* 1977;70:1411-3.
25. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol.* 1997;79:235-6.
26. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999;341:1781-8.
27. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD003506.
28. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al., Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 2006;7:472-9.
29. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:100-5.
30. Morgan SC, Dearnaley DP. Additional therapy for high-risk prostate cancer treated with surgery: what is the evidence? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:939-51.
31. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol.* 2010;10:9.
32. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. *Eur Urol.* 2009;55:62-75.
33. Schulman CC, Irani J, Morote J, Schalken JA, Montorsi F, Chlosta PL, et al. Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;58:65-74.
34. Morote J, Esquina S, Abascal JM, Trilla E, Cecchini L, Raventós CX, et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int.* 2006;77:135-8.
35. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int.* 2010;105:648-51.
36. Faris JE, Smith MR. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:240-6.
37. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2009;181:1998-2006.
38. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr J, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006;24:3973-8.
39. Roach 3rd M, Hanks G, Thames Jr H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys.* 2006;65:965-74.
40. Slovin SF, Wilton AS, Heller G, Scher HI. Time to detectable metastatic disease in patients with rising prostate-specific antigen values following surgery or radiation therapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:8669-73.
41. Cher ML, Bianco Jr FJ, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol.* 1998;160:1387-91.
42. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher JB, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology.* 2003;61:607-11.
43. Gómez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int.* 2004;94:299-302.
44. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L, Gallo T, Macera A, Bona MC, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol.* 2009;19:761-9.
45. Westphalen AC, Coakley 3rd FV, Roach M, McCulloch CE, Kurhanewicz J. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. *Radiology.* 2010;256:485-92.
46. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med.* 2008;113:895-904.
47. Breeuwsma AJ, Pruijm J, Van den Bergh AC, Leliveld AM, Nijman RJ, Dierckx RA, et al. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with PSA relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:160-4.
48. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, et al. Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:301-9.
49. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Ciccio C, Carlini M, Caracciolo CR, et al. 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2010;31:39-45.
50. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, et al. Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007;25:2035-41.
51. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol.* 2007;25:2225-9.
52. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008;299:2760-9.
53. Goldner G, Dimopoulos J, Pötter R. Is the Roach formula predictive for biochemical outcome in prostate cancer patients with minimal residual disease undergoing local radiotherapy after radical prostatectomy? *Radiother Oncol.* 2010;94:324-7.
54. Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A, Suardi N, Salonia A, Bertini R, et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol.* 2009;55:1003-11.
55. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol.* 2002;168:530-5.

56. Heidenreich A, Semrau R, Thüer D, Pfister D. Radical salvage prostatectomy: treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A*. 2008;47:1441–6.
57. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco Jr FJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol*. 2004;172:2239–43.
58. Heidenreich A, Ohlmann C, Özgür E, Engelmann U. Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. *Urologe A*. 2006;45:474–81.
59. Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol*. 2010;57:437–45.
60. Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:8198–203.
61. Pisters LL, Von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol*. 1997;157:921–5.
62. Cespedes RD, Pisters LL, Von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol*. 1997;157:237–40.
63. Eisenberg ML, Shinohara K. Partial salvage cryoablation of the prostate for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology*. 2008;72:1315–8.
64. Pisters LL, Rewcastle JC, Donnelly BJ, Lugnani FM, Katz AE, Jones JS. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol*. 2008;180:559–63.
65. Bublej GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:3461–7.
66. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;58:803–15.
67. Murat F-J, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;55:640–9.
68. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al., Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:1148–59.
69. Scher HI, Beer TM, Higano CS, Anand A, Taplin ME, Efstathiou E, et al. Prostate Cancer Foundation/Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet*. 2010;375:1437–46.
70. Danila DC, Morris MJ, De Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1496–501.
71. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol*. 1988;6:1456–66.
72. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate cancer and risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:10–5.
73. Di Lorenzo G, Buonerba C, Autorino R, De Placido S, Sternberg CN. Castration-resistant prostate cancer: current and emerging treatment strategies. *Drugs*. 2010;70:983–1000.
74. Ryan C, Efstathiou E, Smith M, et al. Phase II multicenter study of chemotherapy (chemo)-naive castration-resistant prostate cancer (CRPC) not exposed to ketoconazole (keto), treated with abiraterone acetate (AA) plus prednisone. *J Clin Oncol*. 2009;27:15s. Abstract 5046.
75. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara Jr PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1513–20.
76. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al., TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502–12.
77. Fitzpatrick JM, Anderson J, Sternberg CN, Fleshner N, Fizazi K, Rébillard X, et al. Optimizing treatment for men with advanced prostate cancer: expert recommendations and the multidisciplinary approach. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68Suppl1:S9–22.
78. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, De Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:203–11.
79. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46:1770–2.
80. Buonerba C, Palmieri G, Di Lorenzo G. Docetaxel rechallenge in castration-resistant prostate cancer: scientific legitimacy of common clinical practice. *Eur Urol*. 2010;58:636–7.
81. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int*. 2010;106:974–8.
82. Ohlmann CH, Markert E, Gerharz M, Dienes HP, Stöckle M, Engelmann U, et al. Improving the efficacy of targeted trials by multiple-marker analysis in castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2009 Nov 24.
83. Fizazi K, Sternberg CN, Fitzpatrick JM, Watson RW, Tabesh M. Role of targeted therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2010;105:748–67.
84. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:5431–8.
85. Sartor AO, Oudard S, Özgüroglu M, De Bono JS, Hansen S, Machiels JP, et al; para los TROPIC Investigators. Cabazitaxel or mitoxantrone with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: Final results of a multinational phase III trial (TROPIC). 2010 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 9.
86. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al., IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411–22.
87. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1458–68.

88. Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, Damião R, Brown JE, Karsh L, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 28:343s. Abstract LBA4507.
89. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulonguet A, Fiet J, Grise P, et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med.* 1989;321:413-8.
90. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med.* 1989;321:419-24.