



Artículo Especial

Guía de práctica clínica para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento inicial de cáncer de próstata localizado y localmente avanzado en el Seguro Social del Perú (EsSalud)

Clinical practice guideline for screening, diagnosis and initial treatment of localized and locally advanced prostate cancer in the Peruvian Social Security (EsSalud)

Mariano Cuentas-Jara^{1,2,a}, Sergio Goicochea-Lugo^{1,b}, Carolina J. Delgado-Flores^{1,c}, Milton A. Romero-Robles^{3,d}, Alvaro Taype-Rondan^{4,e}, Abel Cordier-Mariaca^{5,a}, Alberto Velarde-Ponce^{2,a}, Atilio Romero-Pineda^{2,f}, Teofilo Livano-Yberico^{3,f}, Nelson Cuevas-Muñoz^{2,f}, Oswaldo Broncano-Huassasquiche^{5,g}, Stefany Salvador-Salvador^{1,h}, Vladimir Santos-Sánchez^{1,i}, Lourdes Carrera-Acosta^{1,j}, Héctor Garavito-Farro^{1,k}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1063>

RESUMEN

Introducción: El presente artículo resume la guía de práctica clínica (GPC) para el tamizaje, diagnóstico, y tratamiento inicial del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado en el Seguro Social del Perú (EsSalud). **Objetivo:** Proveer recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el tamizaje, diagnóstico, y tratamiento inicial de adultos con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado en EsSalud. **Material y Métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó médicos especialistas y metodólogos, el cual formuló preguntas clínicas. Se realizaron búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y -cuando fue considerado pertinente- estudios primarios en PubMed durante el 2020 y 2021. Se seleccionó la evidencia para responder cada una de las preguntas clínicas planteadas. Se evaluó la certeza de evidencia usando la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). En reuniones de trabajo periódicas, el GEG usó la metodología GRADE para revisar la evidencia y formular las recomendaciones. La GPC fue revisada por expertos externos antes de su aprobación. **Resultados:** La GPC abordó 06 preguntas clínicas, divididas en 03 temas: tamizaje, diagnóstico, y tratamiento inicial. En base a dichas preguntas se formularon 08 recomendaciones (04 fuertes y 04 condicionales), 10 puntos de buena práctica clínica, y 04 flujogramas. **Conclusión:** Se emitieron recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de pacientes con esta patología.

Palabras Clave: Neoplasias de la Próstata; Guía de Práctica Clínica; Enfoque GRADE; Medicina Basada en la Evidencia (Fuente: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud. Lima, Perú.
2. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
3. Escuela de Medicina, Universidad Nacional del Santa. Nuevo Chimbote, Ancash, Perú.
4. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.
5. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú.
 - a. Médico cirujano, especialista en urología.
 - b. Médico cirujano.
 - c. Químico Farmacéutico.
 - d. Estudiante de medicina.
 - e. Maestro en ciencias en investigación epidemiológica.
 - f. Médico cirujano, especialista en oncología.
 - g. Médico cirujano, especialista en radioterapia oncológica.
 - h. Licenciada en obstetricia.
 - i. Médico cirujano, especialista en medicina integral y gestión en salud.
 - j. Médico cirujano, especialista de gestión en salud.
 - k. Médico cirujano, maestro en ciencias de salud comunitaria en países en desarrollo.

ORCID

1. Mariano Cuentas-Jara / [0000-0003-3005-5478](https://orcid.org/0000-0003-3005-5478)
2. Sergio Goicochea-Lugo / [0000-0002-0487-5547](https://orcid.org/0000-0002-0487-5547)
3. Carolina J. Delgado-Flores / [0000-0001-9291-9652](https://orcid.org/0000-0001-9291-9652)
4. Milton A. Romero-Robles / [0000-0003-1629-1706](https://orcid.org/0000-0003-1629-1706)
5. Alvaro Taype-Rondan / [0000-0001-8758-0463](https://orcid.org/0000-0001-8758-0463)
6. Abel Cordier-Mariaca / [0000-0002-2519-8231](https://orcid.org/0000-0002-2519-8231)
7. Alberto Velarde-Ponce / [0000-0003-0675-2871](https://orcid.org/0000-0003-0675-2871)
8. Atilio Romero-Pineda / [0000-0003-3226-5647](https://orcid.org/0000-0003-3226-5647)
9. Teofilo Livano Yberico / [0000-0002-9752-9167](https://orcid.org/0000-0002-9752-9167)
10. Nelson Cuevas-Muñoz / [0000-0002-1184-6162](https://orcid.org/0000-0002-1184-6162)
11. Oswaldo Broncano-Huassasquiche / [0000-0002-9658-6100](https://orcid.org/0000-0002-9658-6100)
12. Stefany Salvador-Salvador / [0000-0002-0248-6644](https://orcid.org/0000-0002-0248-6644)
13. Vladimir Santos Sánchez / [0000-0001-8924-5052](https://orcid.org/0000-0001-8924-5052)
14. Lourdes Carrera-Acosta / [0000-0002-6852-2601](https://orcid.org/0000-0002-6852-2601)
15. Héctor Garavito-Farro / [0000-0002-9590-9027](https://orcid.org/0000-0002-9590-9027)

CORRESPONDENCIA

Héctor Garavito-Farro
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú
Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María, Lima, Perú.
Teléfono: (051) 265 6000 anexo: 1953

EMAIL

hector.garavito@essalud.gob.pe

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

FINANCIAMIENTO

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 08/06/2021

Aceptado: 30/06/2021

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Fernando Quiroa Vera, especialista en urología oncológica del Departamento de Urología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú; y al Dr. Martín Angel, especialista en oncología médica de la Unidad de tumores Genito Urinarios del Instituto Alexander Fleming de Argentina, por la revisión realizada a la presente guía.

COMO CITAR

Cuentas-Jara, M., Goicochea-Lugo, S., Delgado-Flores, C., Romero-Robles, M., Taype-Rondan, A., Cordier-Mariaca, A., Velarde-Ponce, A., Romero-Pineda, A., Livano-Yberico, T., Cuevas-Muñoz, N., Broncano-Huassasquiche, O., Salvador-Salvador, S., Santos-Sánchez, V., Carrera-Acosta, L., & Garavito-Farro, H. Guía de práctica clínica para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento inicial de cáncer de próstata localizado y localmente avanzado en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2021, 14(2), 190-201. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1063>.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

ABSTRACT

Background: This article summarizes the clinical practice guide (CPG) for the screening, diagnosis, and initial treatment of localized and locally advanced prostate cancer in the Social Security of Peru (EsSalud). **Objective:** To provide evidence-based clinical recommendations for the screening, diagnosis, and initial treatment of adults with localized and locally advanced prostate cancer in EsSalud. **Methods:** A guideline development group (GDG) was formed, which included specialist physicians and methodologists, who formulated clinical questions. Systematic searches of systematic reviews were conducted and - when deemed relevant - primary studies in PubMed during 2020 and 2021. Evidence was selected to answer each of the proposed clinical questions. The certainty

of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. In periodic working meetings, the GEG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate recommendations. The CPG was reviewed by external experts before its approval. **Results:** The CPG addressed 06 clinical questions, divided into 03 topics: screening, diagnosis, and initial treatment. Based on these questions, 08 recommendations were formulated (04 strong and 04 conditional), 10 points of good clinical practice, and 04 flow charts. **Conclusion:** Evidence-based recommendations were issued for the management of patients with this pathology.

Keywords: Prostatic Neoplasms; Practice Guidelines as Topic; GRADE Approach; Evidence-Based Medicines. (Source: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en varones a nivel mundial^[1]. Según estimaciones para Perú durante el 2020, esta neoplasia sería la más frecuente y la segunda más letal, independientemente de la edad y género (44,3 casos nuevos por cada 1000 habitantes, y 11,4 fallecimientos por cada 1000 habitantes, respectivamente)^[2]. En el Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), el cáncer de próstata representó el 3,8% de los años de vida perdidos por muerte prematura por tumores malignos en el 2018^[3].

Para reducir las cifras de mortalidad causadas por cáncer de próstata y otras neoplasias, en 2012 se implementó en Perú el Plan Esperanza, el cual pretende cubrir los servicios de prevención, detección temprana, diagnóstico definitivo, estadiaje, tratamiento y cuidado paliativo^[4]. Pese a ello, la tendencia de mortalidad por cáncer de próstata en varones mayores de 50 años incrementó de 10,9% en el 2009 a 21,8% en el 2016^[5]. Además, el manejo del cáncer de próstata se ha vuelto más complejo con el advenimiento de nuevas formas de subclasificación de grupos de riesgo, y nueva evidencia sobre la eficacia y seguridad de las diferentes modalidades de tratamiento inicial para esta neoplasia^[6-8].

Por ello, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud elaboró la guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias para el tamizaje, diagnóstico, y tratamiento inicial del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, cuyas recomendaciones (Tabla 1) serán aplicadas por profesionales de la salud en EsSalud. El presente artículo es un resumen de dicha GPC.

METODOLOGÍA

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión "in-extenso", la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía local (GEG): Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos especialistas en urología, oncología, y radioterapia oncológica.

Formulación de preguntas: En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 06 preguntas clínicas (Tabla 1), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o outcomes) de interés.

Búsqueda de GPC: Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Si bien se encontraron 06 GPC sobre nuestro tema de interés que tuvieron adecuada calidad metodológica, se consideró que, debido a la antigüedad de algunas GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas. Por ello, se decidió elaborar una GPC de novo.

Búsqueda y selección de la evidencia: Para cada pregunta PICO, se realizó la búsqueda y selección de la evidencia. Para ello, durante el 2020 y 2021 se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de una GPC previa (mediante la búsqueda sistemática de GPC realizada en el punto anterior) o publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) (material suplementario 1). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable, se escogió una RS para la toma de decisiones, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia para cada desenlace de cada pregunta PICO pudo ser alta, moderada, baja, o muy baja (tabla 2). Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología de Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) y se usaron tablas de resumen de evidencias de GRADE (material suplementario 2)^[9]. Finalmente, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

Formulación de las recomendaciones: El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, y formuló recomendaciones fuertes o condicionales (tabla 2) usando la metodología GRADE. Para ello, se tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Certeza de la evidencia, 3) Valores y preferencias de los pacientes, 4) Uso de recursos, 5) Impacto en la equidad, 6) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes; y 7) Factibilidad de las opciones en los establecimientos de salud de EsSalud. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG formuló las recomendaciones por consenso o por mayoría simple. Asimismo, el GEG formuló puntos de buenas prácticas clínicas (BPC), usualmente en base a su experiencia clínica.

Revisión por expertos externos: La presente GPC fue revisada en reuniones con médicos especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones. Asimismo, su versión in-extenso fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). El GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Aprobación de la GPC: La presente GPC fue aprobada para su uso en EsSalud, con Resolución N° 026-IETSI-ESSALUD-2021.

Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

RECOMENDACIONES

La presente GPC abordó 06 preguntas clínicas, en base a las cuales se formularon 08 recomendaciones (04 recomendaciones fuertes y 04 recomendaciones condicionales, 10 puntos de buena práctica clínica, y 04 flujogramas (ver Tabla 1 y Figuras 1 al 4).

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica abordada, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. No se incluyó la justificación de los puntos de BPC, la cual se puede leer en el documento in-extenso.

Para cada pregunta, los detalles sobre la búsqueda sistemática se exponen en el Material Suplementario 1. El balance de beneficios daños en forma de tablas Summary of Findings (SoF), así como la justificación en extenso de cada decisión en forma de tablas Evidence to Decision (EtD), se exponen en el Material Suplementario 2.

Pregunta 1: En varones adultos, ¿se debería realizar tamizaje de cáncer de próstata?

Subpoblación de varones sin factores de riesgo:

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron ocho RS^[10-17], de las cuales se eligió la más reciente y de mejor calidad para evaluar los beneficios y daños de brindar tamizaje de cáncer de próstata en varones sin factores de

riesgo^[17].

Beneficios: El tamizaje incrementó la detección de casos de cáncer de próstata en cualquier estadio y cáncer de próstata localizado; y disminuyó modestamente la mortalidad debida específicamente al cáncer de próstata. Sin embargo, no se encontró diferencias en la mortalidad por cualquier causa ni calidad de vida entre aquellos que recibieron tamizaje y los que no.

Daños: Las complicaciones relacionadas a la biopsia posterior al tamizaje como hematuria, dolor, fiebre o sepsis; y relacionadas al tratamiento del cáncer de próstata como incontinencia urinaria o disfunción eréctil, fueron relativamente frecuentes. La frecuencia de falsos positivos en el primer, segundo y tercer tamizaje fueron mayores a 60%; y los casos falsos negativos variaron de 2,3 a 15,2%. Finalmente, la ansiedad debida al diagnóstico de cáncer estuvo asociada a un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

Balance: Los beneficios se consideraron pequeños dada la modesta reducción de mortalidad específica por cáncer de próstata e incremento de detección de casos de cáncer de próstata. En contraste, los daños se consideraron moderados debido a que son relativamente frecuentes y por conllevar complicaciones de difícil manejo en algunos casos. Por ello, se emitió una recomendación en contra del uso sistemático del tamizaje.

Fuerza: La certeza de evidencia fue muy baja, los costos podrían ser moderados, y la aceptabilidad podría ser muy variable entre los pacientes y el personal de salud, por lo que la decisión de realizar el tamizaje debe ser individualizada luego de informar los beneficios y daños. Por ello, la fuerza de la recomendación fue condicional.

Subpoblación de varones con al menos un factor de riesgo:

Evidencia: La RS encontrada previamente sirvió para evaluar los daños^[17], y una recomendación rápida publicada estimó los efectos absolutos de los beneficios de brindar tamizaje en varones con al menos un factor de riesgo para esta neoplasia, por lo que en sirvió de cuerpo de evidencia^[18].

Beneficios: El tamizaje redujo la mortalidad por cualquier causa, mortalidad por cáncer de próstata; e incrementó la frecuencia de detección de cáncer de próstata en cualquier estadio y localizado en este grupo de riesgo.

Daños: Se consideraron los mismos daños encontrados para los varones sin factores de riesgo.

Balance: Los beneficios del tamizaje se consideraron moderados debido a la reducción de la mortalidad por cualquier causa y por cáncer de próstata, así como por el incremento importante en la frecuencia de detección de esta neoplasia. Los daños se consideraron moderados. Sin embargo, es crítico detectar oportunamente el cáncer de próstata en este grupo de varones. Por ello, se decidió emitir una recomendación a favor.

Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, se

encontraron beneficios importantes en mortalidad, y los costos podrían ser aceptables para dichos beneficios. Además, la mayoría de los profesionales de salud y pacientes estaría de acuerdo con brindar y recibir el tamizaje. Por ello, se decidió que la fuerza de la recomendación sea fuerte.

Pregunta 2: En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US), ¿se debería realizar la biopsia por vía transperineal (TP) o transrectal (TR)?

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron tres RS^[19-21], de las cuales se eligió la de mejor calidad y más reciente^[21].

Beneficios: La frecuencia de detección de cáncer de próstata fue similar entre aquellos a quienes se les realizó la biopsia de próstata por vía TP y aquellos en los que se utilizó la vía TR.

Daños: La frecuencia de complicaciones como sepsis, sangrado rectal, retención urinaria, hematuria, y fiebre fueron similares entre el uso de las dos vías. En contraste, el dolor fue más frecuente con el uso de la vía TP en comparación con la vía TR.

Balance: La frecuencia de detección de cáncer de próstata y la mayoría de las complicaciones tuvieron una frecuencia similar entre el uso de ambos abordajes. En base a que el balance entre beneficios y daños no favoreció a alguno de estos abordajes, la dirección fue a favor del uso de la biopsia sistemática de próstata por vía TP o TR.

Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue moderada, aún son inciertos los daños en grupos de riesgo propensos a sangrado o infecciones, en los cuales la biopsia por vía TR podrían ser más riesgosa. Además, la aceptabilidad del uso de la vía TP o TR puede ser variable por parte de los pacientes, y la factibilidad de brindar alguna de estas técnicas dependería de la capacitación de los profesionales de salud en el uso de estos abordajes; y la disponibilidad de recursos humanos y logísticos (tipo de anestesia, sala quirúrgica, entre otros). En base a ello, la fuerza de la recomendación fue condicional.

Pregunta 3: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica, ¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)?

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS^[22], la cual se utilizó como cuerpo de evidencia para esta pregunta.

Hallazgos: La exactitud diagnóstica evaluada a través del área bajo la curva y la razón de odds diagnóstico, fueron similares entre los nomogramas Briganti, Partin, y MSKCC.

Balance: La exactitud diagnóstica de infiltración de linfonodos sería similar con el uso de los tres nomogramas evaluados. Por ello, la dirección fue a favor del uso de alguno de los tres nomogramas. Sin embargo, considerando que el

nomograma Briganti podría ser más aceptable debido a que fue el único validado en pacientes que recibieron linfadenectomía pélvica extendida, la cual es frecuentemente utilizada en la actualidad, se propuso un orden en la elección del uso de estos nomogramas.

Fuerza: La certeza de evidencia fue muy baja, no se evaluaron desenlaces clínicos, los costos serían similares ya que utilizan variables similares para determinar el riesgo de infiltración de linfonodos, y la aceptabilidad del uso de estos nomogramas sería variable entre los profesionales de salud. Por ello, la fuerza de la recomendación fue condicional.

Pregunta 4: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio o alto o localmente avanzado, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica (LP) como primera opción terapéutica, ¿se debería realizar linfadenectomía extendida (LPex) o linfadenectomía estándar (Lpe)?

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron cuatro RS^[23-26]. Sin embargo, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) debido a que las RS tuvieron deficiente calidad metodológica y no ser suficientemente actuales. Producto de ello, se encontraron cuatro ECA^[27-30], de los cuales uno fue retractado y no se incluyó como cuerpo de evidencia^[28].

Beneficios: La LPex tuvo una tendencia a disminuir el Hazard de recurrencia bioquímica y metástasis en comparación con la LPe. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, posiblemente debido al poco tamaño de muestra. Por otro lado, basados en el ECA con mayor número de participantes, mayor tiempo de seguimiento y menor riesgo de sesgo^[30], se consideró que el uso de LPex detectaría más linfonodos positivos en comparación con el uso de Lpe.

Daños: Los resultados fueron contradictorios entre los estudios. Sin embargo, la frecuencia de linfocelule posiblemente sea mayor con el uso de LPex en comparación con el uso de LPe. Los estudios encontrados no especificaron la frecuencia de complicaciones serias entre aquellos que utilizaron LPex y LPe, pero la frecuencia en general fue muy baja.

Balance: El potencial beneficio terapéutico de la LPex aún es incierto pero tuvo tendencia a mejorar desenlaces clínicos de supervivencia. La LPex detectaría una mayor proporción de linfonodos positivos en comparación con la LPe, lo cual es valioso para el correcto estadiaje y elección del tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. Los daños fueron considerados pequeños debido a que si bien el linfocelule sería más frecuente con el uso de LPex, sería manejable y no letal. En adición, otras complicaciones serias fueron relativamente infrecuentes y posiblemente similares entre ambos tipos de LP. Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de Lpex.

Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue muy baja, los beneficios encontrados en la mayor capacidad de detección de linfonodos positivos con el uso con el uso de la LPex fueron

considerados críticos para el correcto estadiaje y manejo de los pacientes. En adición, el uso de LPex no incurriría en costos excesivamente mayores, es factible de brindar debido a que el procedimiento quirúrgico ya se realiza actualmente, y sería aceptable por parte de profesionales de salud y pacientes. Por ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.

Pregunta 5: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga (24 a 36 meses) o corta duración (4 a 6 meses)?

Subpoblación de varones con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio:

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron cuatro RS^[31-34]. Sin embargo, las RS encontradas tuvieron deficiente calidad metodológica, el comparador no fue el actualmente empleado y utilizaban diferentes definiciones de duración de la terapia. Por ello, se realizó una búsqueda de ECA que hayan definido TDA de larga duración como un periodo de 24 a 36 meses, de corta duración como un periodo de 4 a 6 meses, cuyos grupos comparadores haya incluido el uso de la RT más TDA. En dicha búsqueda se encontraron dos ECA para este grupo de pacientes^[35,36].

Beneficios: No se encontraron diferencias en la supervivencia global ni recurrencia bioquímica a 05 y 10 años de seguimiento; ni en la supervivencia libre de enfermedad a 10 años con el uso de la TDA de larga duración en comparación con la TDA de corta duración.

Daños: La incidencia de toxicidad aguda y tardía a la RT, así como la de toxicidad a la privación androgénica fueron similares entre aquellos que recibieron TDA de larga y corta duración. Sin embargo, se evidenció que una tendencia a que la toxicidad genitourinaria sería más frecuente con el uso de TDA de larga duración, los cuales podrían tener mayor impacto en un grupo de varones.

Balance: La TDA de larga duración tendría nulos beneficios y daños pequeños en este grupo de pacientes en comparación con el uso de la TDA de corta duración. Si bien, los ECA evaluados no presentan resultados diferenciados para pacientes con riesgo intermedio favorable o desfavorable, los daños con el uso de la TDA de larga duración podrían ser mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable y en algunos pacientes que valoren más los efectos sobre la reducción de la libido, impotencia sexual, ginecomastia, entre otros. En base a ello, se decidió emitir una recomendación a favor del uso de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración en lugar que el uso de TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración.

Fuerza: La certeza de evidencia fue baja, no se conoce con claridad el balance para pacientes con riesgo intermedio favorable y desfavorable, no se consideraron todos los desenlaces importantes para los pacientes, los daños podrían ser percibidos con una mayor magnitud por algunos pacientes, los costos serían moderados, y la mayoría de los

profesionales de salud no aceptaría brindar TDA de larga duración pero un grupo de ellos podría reevaluar su uso en pacientes con características especiales. En base a ello, se decidió emitir una recomendación condicional.

Subpoblación de varones con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado:

Evidencia: Se decidió no elegir las RS encontradas por las razones mencionadas. Por ello, se realizó una búsqueda de ECA, tomando en cuenta los mismos criterios previamente mencionados. En consecuencia, se encontraron tres ECA^[35,37,38].

Beneficios: La supervivencia global a 05 y 10 años, así como la supervivencia libre de enfermedad a 15 años fueron mayores con el uso de la TDA de larga duración en comparación con la TDA de corta duración. Se encontraron resultados contradictorios en la recurrencia bioquímica a 05 años pero a un tiempo de seguimiento de 15 años, la recurrencia bioquímica fue menor con el uso de la terapia de larga duración.

Daños: No se encontraron diferencias en la incidencia de toxicidad aguda, toxicidad tardía genitourinaria a la RT dentro de los 05 a 15 años de seguimiento, ni toxicidad tardía gastrointestinal a la RT a 05 y 6,4 años de seguimiento. Sin embargo, se encontró un pequeño incremento en la incidencia de toxicidad gastrointestinal a la RT con el uso de TDA de larga duración a 15 años de seguimiento.

Balance: La TDA de larga duración tendría grandes beneficios en este grupo de pacientes por el incremento de la supervivencia y reducción de la recurrencia bioquímica, en comparación con el uso de TDA de corta duración. En contraste, los daños se consideraron pequeños y relativamente poco frecuentes. Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración en lugar del uso de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración.

Fuerza: La certeza de evidencia fue moderada, se evaluaron desenlaces críticos de supervivencia, los costos serían moderados pero justificables por el beneficio encontrado, la mayoría de los profesionales de salud y pacientes aceptaría brindar y recibir la TDA de larga duración; y sería factible de implementar. Por ello, se emitió una recomendación fuerte.

Pregunta 6: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante?

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS^[39], la cual evaluó la RT más TDA de corta duración neoadyuvante en comparación con la RT más TDA de corta duración concurrente y/o adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto o localmente avanzado. Sin embargo, los ECA incluidos en la RS^[40,41] no utilizaron la TDA de larga duración en pacientes con cáncer localizado de riesgo alto o localmente avanzado, por lo que

se decidió no emitir una recomendación para ese grupo de pacientes.

Beneficios: No se encontraron beneficios en la supervivencia o metástasis con la TDA neoadyuvante en comparación con la TDA concurrente y/o adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (favorable o desfavorable).

Daños: La incidencia de metástasis fue estadísticamente mayor y se encontró una tendencia a mayor mortalidad global específica por cáncer de próstata con el uso de TDA neoadyuvante en comparación con el uso de TDA concurrente y/o adyuvante a 15 años de seguimiento en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio. No se encontraron diferencias en la toxicidad tardía genitourinaria ni gastrointestinal entre los grupos. Por otro lado, no se presentaron resultados por separado para los subgrupos de pacientes con riesgo intermedio favorable ni desfavorable.

Balance: El uso de la TDA neoadyuvante con bloqueo

completo de corta duración tendría nulos beneficios y daños moderados en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio. Si bien la RS no proporciona resultados diferenciados según riesgo intermedio favorable o desfavorable, los daños serían potencialmente mayores en pacientes de riesgo intermedio favorable. Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la terapia concurrente y/o adyuvante de corta duración en lugar de una terapia neoadyuvante de corta duración.

Fuerza: Si bien la certeza de evidencia fue baja, la TDA neoadyuvante con bloqueo completo de corta duración podría incrementar la mortalidad. Además, el incremento de progresión metastásica y recurrencia bioquímica, implica un pronóstico menos favorable y el uso de terapias más agresivas y prolongadas. Brindar neoadyuvancia implicaría mayores costos, sería poco aceptable tanto por los profesionales de salud como por los pacientes luego de conocer los beneficios y daños, y sería menos factible en comparación con iniciar la TDA concurrente a la radioterapia. En base a ello, se decidió emitir una recomendación fuerte.

Tabla 1. Lista completa de recomendaciones.

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Tamizaje		
Pregunta 1: En varones adultos, ¿se debería realizar tamizaje de cáncer de próstata?		
En varones adultos sin factores de riesgo para cáncer de próstata, sugerimos no realizar sistemáticamente el tamizaje de cáncer de próstata con antígeno prostático específico (Prostatic Specific Antigen, PSA) y/o tacto rectal. La decisión de realizar el tamizaje debe ser individualizada, luego de informar sobre los beneficios y daños al paciente.	Recomendación condicional en contra	Muy Baja (⊕⊕⊕⊕)
En varones adultos con al menos un factor de riesgo para cáncer de próstata (afrodescendientes o historia familiar de cáncer de próstata), recomendamos realizar el tamizaje de cáncer de próstata con PSA, el cual se puede complementar con tacto rectal a criterio del médico tratante.	Recomendación fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊕⊕⊕)
Respecto al grupo etario al cual brindar tamizaje:		
<ul style="list-style-type: none"> Informe sobre los beneficios y daños del tamizaje a varones partir de los 45 años si tienen algún factor de riesgo. Informe sobre los beneficios y daños del tamizaje a varones de entre 55 a 69 años sin factores de riesgo. Tome una decisión individualizada para ofrecer tamizaje a varones de 70 a más años, teniendo en cuenta las comorbilidades y expectativa de vida del paciente. 	BPC	
En varones en quienes se decida realizar el tamizaje de cáncer de próstata y se obtenga un resultado negativo, considerar realizar el tamizaje anualmente o cada dos a cuatro años. Para decidir la frecuencia del tamizaje considere la presencia de factores de riesgo, y preferencias del paciente.	BPC	
Ante un resultado positivo en el tamizaje (PSA ≥ 4 ng/ml con o sin tacto rectal anormal), según los niveles de PSA y sintomatología del paciente, considere descartar otras posibles causas de elevación del PSA (infecciosas o inflamatorias como prostatitis, hiperplasia prostática benigna, e infección urinaria; y no infecciosas como instrumentación o cirugía reciente del tracto urinario) y repetir el tamizaje para confirmar el resultado.	BPC	
Diagnóstico		
Pregunta 2: En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía (US), ¿se debería realizar la biopsia por vía transperineal (TP) o transrectal (TR)?		
En varones adultos con sospecha de cáncer de próstata, en quienes se decida realizar una primera biopsia guiada por ultrasonografía, sugerimos realizar la biopsia sistemática por vía TP o TR con extracción de 12 a 14 cilindros.	Recomendación condicional a favor de cualquiera de las intervenciones	Moderada (⊕⊕⊕⊕)
Considerar los siguientes criterios para decidir por alguno de los dos tipos de abordaje:		
<ul style="list-style-type: none"> Experiencia del profesional de salud en el uso de la vía de abordaje. Tolerabilidad al dolor del paciente. Presencia de factores de riesgo de sangrado (ej. uso de anticoagulantes o enfermedades predisponentes) o de infecciones (ej. diabetes mellitus, portadores de catéteres urinarios, prostatitis concurrente) del paciente. Presencia de los recursos humanos y logísticos necesarios para realizar el procedimiento. 	BPC	
Antes de realizar la biopsia por vía TP o TR, brindar un esquema de profilaxis antibiótica de forma individualizada, tomando en cuenta la vía de abordaje para la biopsia, la sospecha de resistencia bacteriana a quinolonas, y las contraindicaciones para el uso de algún antibiótico.	BPC	

Continúa...

Continúa...

Tabla 1. Lista completa de recomendaciones.

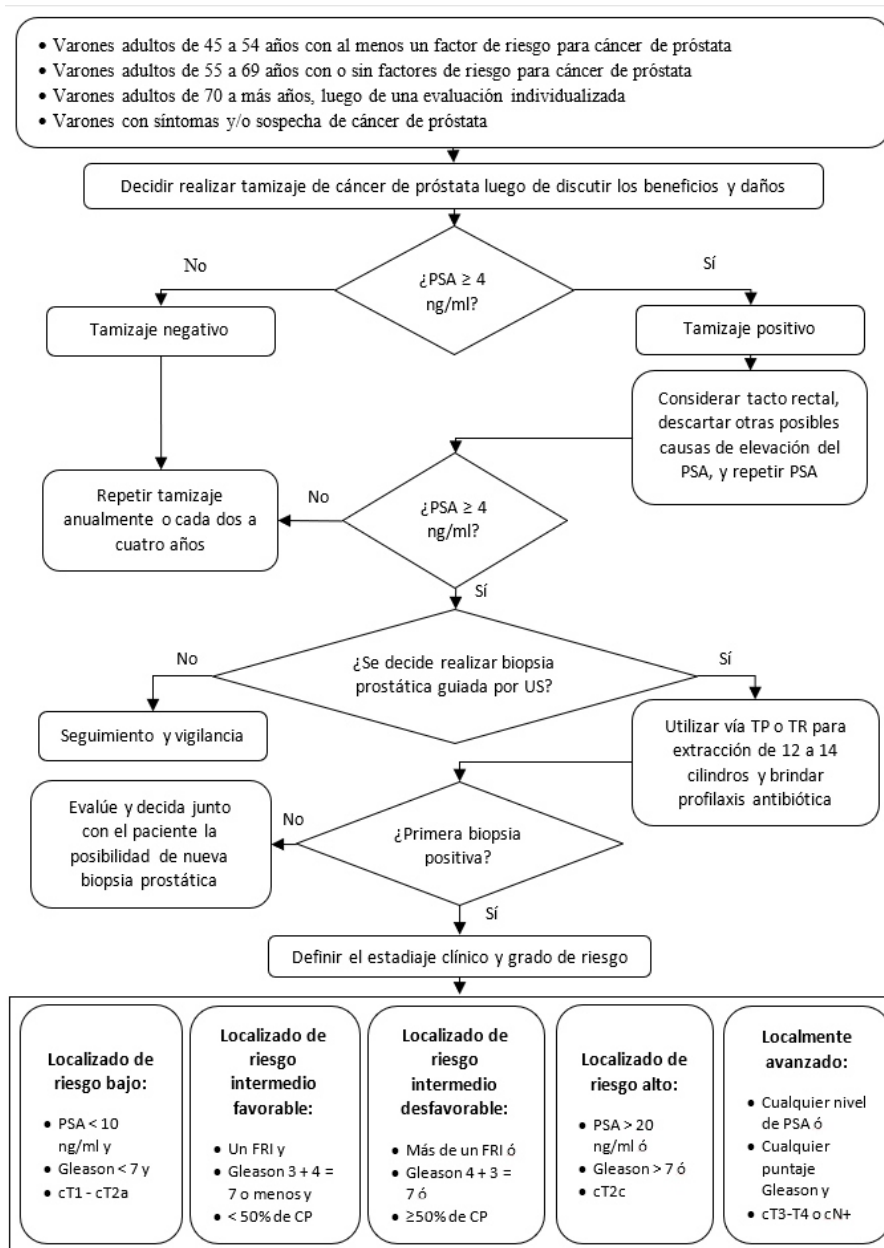
Enunciado	Tipo *	Certeza **
Tratamiento inicial		
Pregunta 3: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) como primera opción terapéutica, ¿qué nomograma se debería utilizar para predecir infiltración de linfonodos: Briganti, Partin o del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)?		
En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, en quienes se decida realizar PR como primera opción terapéutica, sugerimos utilizar cualquiera de los tres nomogramas evaluados para predecir infiltración de linfonodos pélvicos, en el siguiente orden de preferencia: 1. Briganti 2. MSKCC 3. Partin	Recomendación condicional a favor de cualquiera de las tres pruebas diagnósticas	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Considere realizar la PR más linfadenectomía pélvica cuando el riesgo de infiltración de linfonodos calculado por los nomogramas sean mayores a los siguientes puntos de corte: • 5,0% cuando se utilice el nomograma Briganti • 2,0% cuando se utilicen los nomogramas MSKCC o Partin	BPC	
Pregunta 4: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado, en quienes se decida realizar prostatectomía radical (PR) más linfadenectomía pélvica (LP) como primera opción terapéutica ¿se debería realizar linfadenectomía pélvica extendida (LPex) o linfadenectomía pélvica estándar (LPe)?		
En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo, intermedio, alto o localmente avanzado, en quienes, como primera opción terapéutica, se decida realizar PR más LP dado el alto riesgo de infiltración linfática (> 2,0% con el nomograma MSKCC o Partin, o 5,0% con el nomograma Briganti), recomendamos realizar linfadenectomía pélvica extendida.	Recomendación fuerte a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Pregunta 5: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación de andrógenos (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA de larga o corta duración?		
En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio favorable o desfavorable, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, sugerimos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses).	Recomendación condicional a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA como opción terapéutica inicial, recomendamos brindar TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración (24 a 36 meses) en lugar de TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración (4 a 6 meses).	Recomendación fuerte a favor	Moderada (⊕⊕⊕⊖)
En aquellos varones con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio desfavorable que no tengan caída adecuada de los niveles de PSA (cercano a 0 ng/ml) luego de la RT más TDA, considerar reevaluar los beneficios y daños para decidir brindar TDA de larga duración (24 a 36 meses) u otra alternativa terapéutica.	BPC	
En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio o alto, o localmente avanzado, no sometidos a cirugía prostática, en quienes se decida brindar RT como opción terapéutica inicial, considere brindar RT conformada a dosis total de 72 a 80 Gy, en 36 a 40 fracciones.	BPC	
Considerar utilizar los siguientes fármacos y dosis para brindar TDA con bloqueo hormonal completo: • Un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina: acetato de leuprorelina 7,5 mg cada mes por vía IM o triptorelina 3,75 mg cada mes por vía IM. • Un antiandrógeno: flutamida 250 mg cada 08 horas por VO o bicalutamida a 50 mg cada 24 horas por VO	BPC	
Pregunta 6: En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, alto, o localmente avanzado, en quienes se decida brindar radioterapia (RT) más terapia de privación androgénica (TDA) como primera opción terapéutica, ¿se debería brindar TDA neoadyuvante o TDA concurrente y/o adyuvante?		
En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (favorable o desfavorable), en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de corta duración, recomendamos iniciar la TDA de forma concurrente y/o adyuvante a la RT en lugar de iniciarla de forma neoadyuvante.	Recomendación fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En varones adultos con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado, en quienes se decida brindar RT más TDA con bloqueo hormonal completo de larga duración, la evidencia disponible al momento no permite emitir una recomendación sobre si se debería iniciar la terapia hormonal de forma concurrente, adyuvante o neoadyuvante.	BPC	

* Recomendación basada en evidencias (R) o punto de buena práctica clínica (BPC) basada en consenso.

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

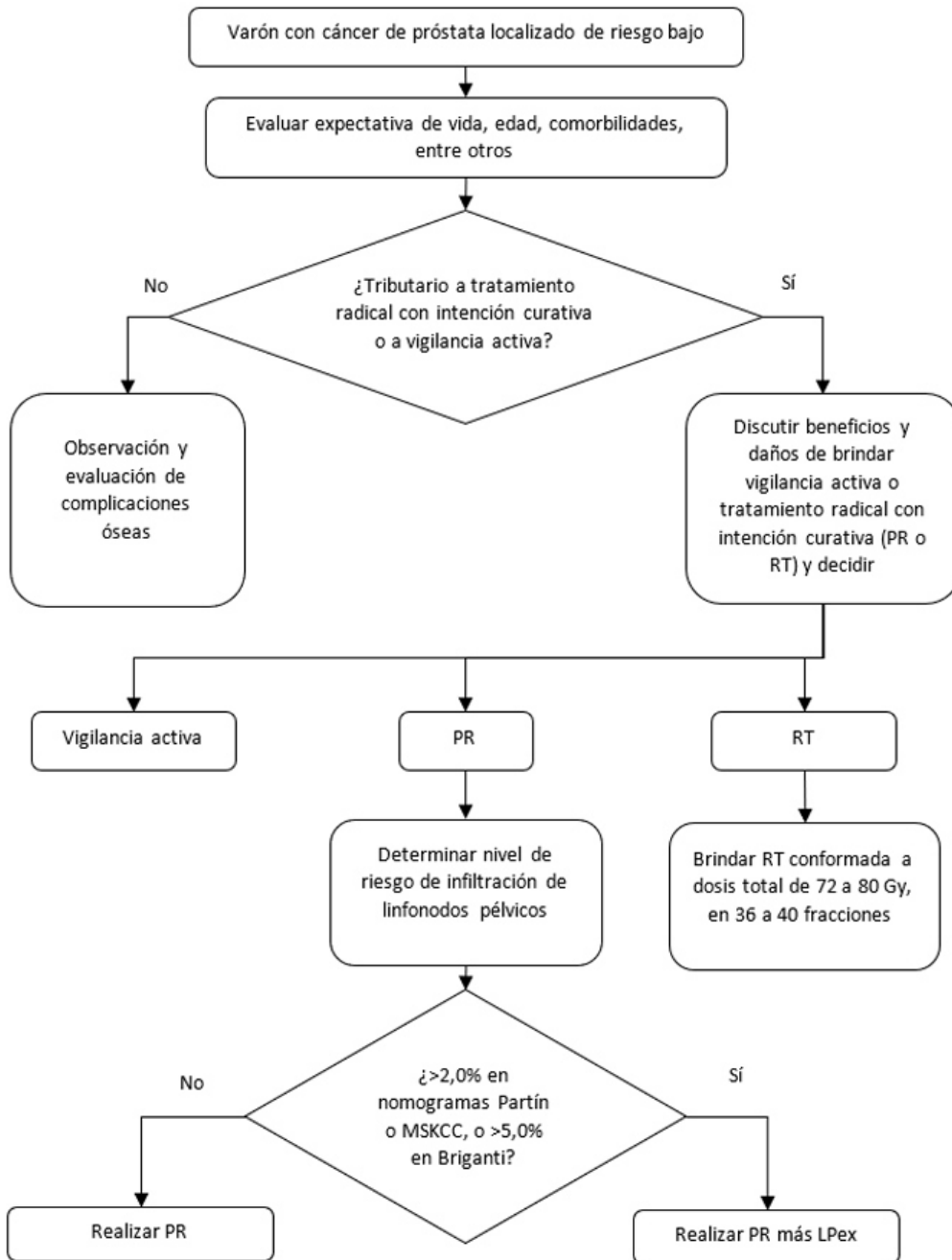
Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación.

Significado	
Certeza de la evidencia	
(⊕⊕⊕⊕) Alta	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
(⊕⊕⊕○) Moderada	Es moderadamente probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado, pero es posible que sea sustancialmente diferente
(⊕⊕○○) Baja	Nuestra confianza en el efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado
(⊕○○○) Muy baja	Nuestra confianza en el efecto es pequeña. El verdadero efecto probablemente sea sustancialmente diferente al efecto estimado
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término "se recomienda"
Recomendación Condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales podría optar por no aplicarlas en alguna población particular, siempre que sea justificado. En la formulación de la recomendación se usa el término "se sugiere"



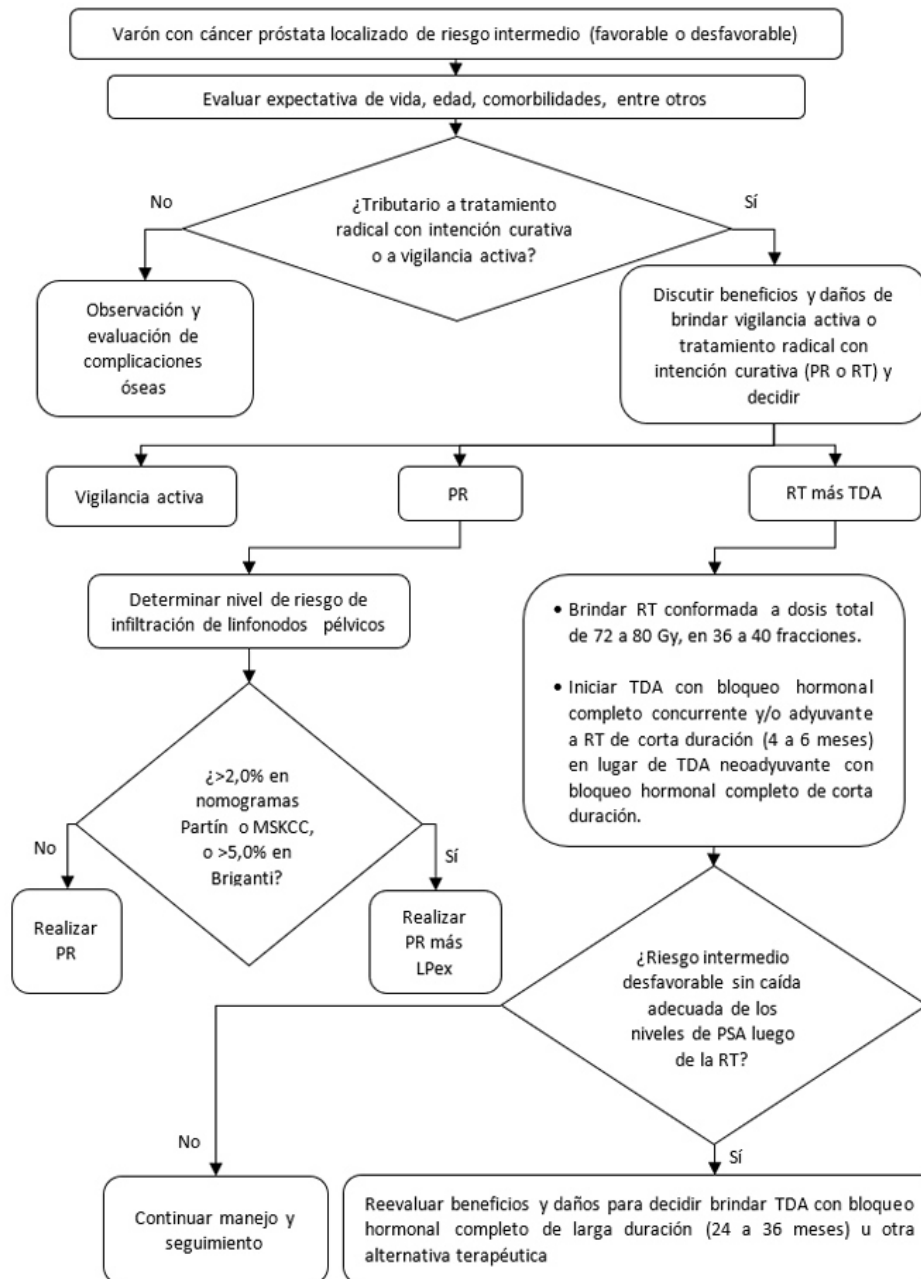
PSA: antígeno prostático específico; US: ultrasonografía; TP: Transperineal; TR: Transrectal; FRI: factor de riesgo intermedio (PSA 10-20 ng/ml, cT2b-cT2c).

Figura 1. Flujograma para tamizaje y diagnóstico de varones con sospecha de cáncer de próstata



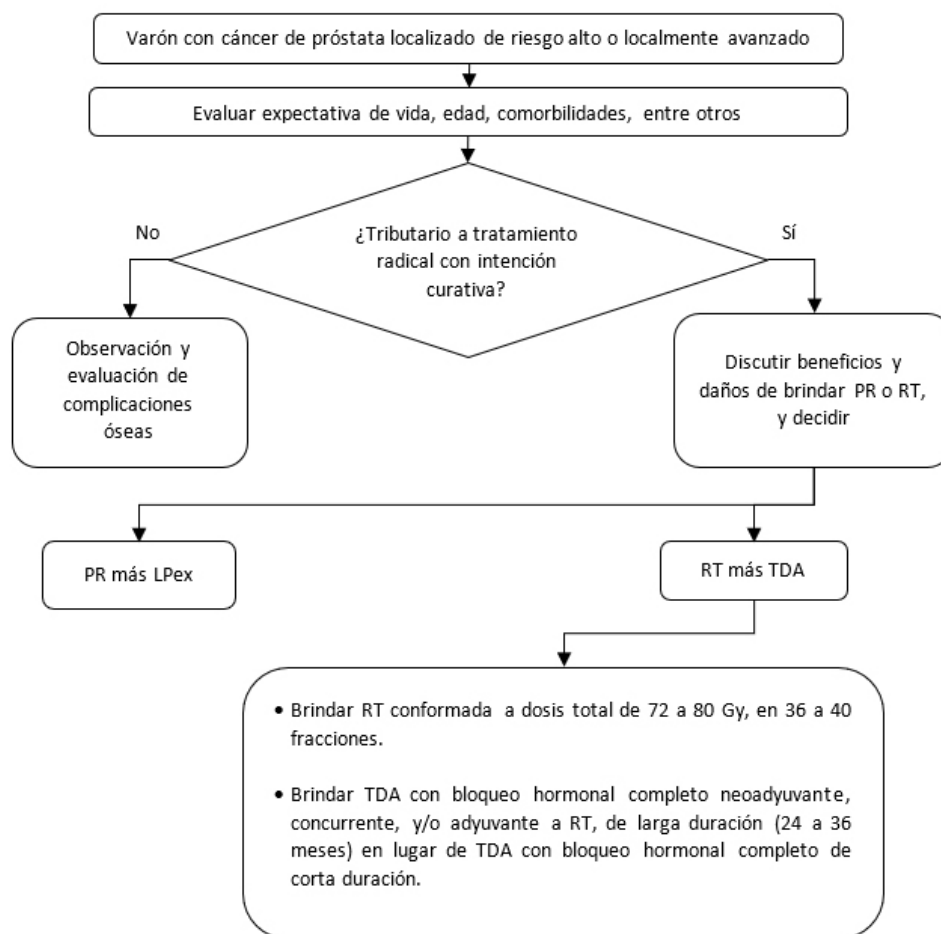
PR: prostatectomía radical; RT: radioterapia; LPex : linfadenectomía pélvica extendida; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Figura 2.
Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo



PR: prostatectomía radical; PSA: antígeno prostático específico; RT: radioterapia; LPex: linfadenectomía pélvica extendida; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; TDA: Terapia de deprivación androgénica; Bloqueo hormonal completo: uso de un antiandrogénico con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Figura 3. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio



PR: prostatectomía radical; RT: radioterapia; LPex: linfadenectomía pélvica extendida; TDA: Terapia de deprivación androgénica; **Bloqueo hormonal completo**: uso de un antiandrógeno con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Figura 4. Flujograma de tratamiento inicial para pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo alto o localmente avanzado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Primer* 2021;7:9. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0>.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 2020.
3. Oficina de Inteligencia e Información Sanitaria del Seguro Social de Salud. Informe preliminar de estimación de carga de enfermedad y lesiones en la población asegurada - ESSAALUD - 2018 2020.
4. Vidaurre T, Santos C, Gómez H, Sarria G, Amorin E, López M, et al. The implementation of the Plan Esperanza and response to the imPACT Review. *Lancet Oncol* 2017;18:e595-606. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30598-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30598-3).
5. Zafra-Tanaka JH, Tenorio-Mucha J, Villarreal-Zegarra D, Carrillo-Larco R, Bernabe-Ortiz A. Cancer-related mortality in Peru: Trends from 2003 to 2016. *PLoS One* 2020;15:e0228867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228867>.
6. European Association Urology. European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. vol. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, Version 2. 2020 2020.
8. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. *BJU Int* 2017;120:E87-e95. <https://doi.org/10.1111/bju.13903>.
9. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726-35. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>.
10. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2010;341:c4543. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4543>.
11. Bailey SJ, Brewster SF. Prostate cancer: to screen or not to screen. *Arch Esp Urol* 2011;64:406-18.
12. Lumen N, Fonteyne V, De Meerleert G, Ost P, Villeirs G, Motttrie A, et al. Population screening for prostate cancer: an overview of available studies and meta-analysis. *Int J Urol* 2012;19:100-8. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02912.x>.
13. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd004720. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004720.pub3>.

14. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *Jama* 2014;311:1143-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2085>.
15. Pron G. Prostate-Specific Antigen (PSA)-Based Population Screening for Prostate Cancer: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15:1-64.
16. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* 2018;319:1914-31. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3712>.
17. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2018;362:k3519. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3519>.
18. Tikkinen KAO, Dahm P, Lytvyn L, Heen AF, Vernooij RWM, Siemieniuk RAC, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a clinical practice guideline. *Bmj* 2018;362:k3581. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3581>.
19. Shen PF, Zhu YC, Wei WR, Li YZ, Yang J, Li YT, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2012;14:310-5. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.130>.
20. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017;8:23322-36. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15056>.
21. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17:31. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1573-0>.
22. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol* 2017;51:345-50. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1332680>.
23. García-Perdomo HA, Correa-Ochoa JJ, Contreras-García R, Daneshmand S. Effectiveness of extended pelvic lymphadenectomy in the survival of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cent Eur J Urol* 2018;71:262-9. <https://doi.org/10.5173/cej.2018.1703>.
24. Choo MS, Kim M, Ku JH, Kwak C, Kim HH, Jeong CW. Extended versus Standard Pelvic Lymph Node Dissection in Radical Prostatectomy on Oncological and Functional Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2047-54. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5822-6>.
25. Rees T, Raison N, Sheikh MI, Jaffry Z, Madaan S, Challacombe B, et al. Is extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer the only recommended option? A systematic over-view of the literature. *Turk J Urol* 2016;42:240-6. <https://doi.org/10.5152/tud.2016.52893>.
26. Gao L, Yang L, Lv X, Bu S, Wan F, Qian S, et al. A systematic review and meta-analysis of comparative studies on the efficacy of extended pelvic lymph node dissection in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:243-56. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1574-2>.
27. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER, Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:145-7; discussion 147-8. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000039647.16278.17>.
28. Ji JYH. Retraction: "Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study" *J Surg Res* 2012;178:779-784. *J Surg Res* 2014;189:373. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.026>.
29. Schwerfeld-Bohr J, Kaemper M, Krega S, Heidenreich A. Prospective randomized multicenter study comparing limited vs extended pelvic lymphadenectomy in intermediate and high risk prostate cancer-comparison of complications (SEAL, AUO AP 55/09), 2014.
30. Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, Coelho RF, Pontes J, Bastos DA, et al. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.040>.
31. Leal F, Figueiredo MA, Sasse AD. Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2015;41:425-34. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.lbj.2014.0412>.
32. Helgstrand JT, Berg KD, Lippert S, Brasso K, Røder MA. Systematic review: does endocrine therapy prolong survival in patients with prostate cancer? *Scand J Urol* 2016;50:135-43. <https://doi.org/10.3109/21681805.2016.1142472>.
33. Xue J, Wang Y, Zheng Y, Zhang J, Qi F, Cheng H, et al. Efficacy characteristics of different therapeutic modalities for locally advanced prostate cancer: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 2018;6:358. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.08.38>.
34. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol* 2020;77:614-27. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.01.033>.
35. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320-7. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70045-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70045-8).
36. Mirhadi AJ, Zhang Q, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Peters CA, et al. Effect of Long-Term Hormonal Therapy (vs Short-Term Hormonal Therapy): A Secondary Analysis of Intermediate-Risk Prostate Cancer Patients Treated on NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:511-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.002>.
37. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810095>.
38. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD, et al. Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:296-303. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.004>.
39. Spratt DE, Malone S, Roy S, Grimes S, Eapen L, Morgan SC, et al. Prostate Radiotherapy With Adjuvant Androgen Deprivation Therapy (ADT) Improves Metastasis-Free Survival Compared to Neoadjuvant ADT: An Individual Patient Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2021;39:136-44. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02438>.
40. Roach M, Moughan J, Lawton CAF, Dicker AP, Zeitzer KL, Gore EM, et al. Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1504-15. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30528-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30528-x).
41. Malone S, Roy S, Eapen L, E C, MacRae R, Perry G, et al. Sequencing of Androgen-Deprivation Therapy With External-Beam Radiotherapy in Localized Prostate Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:593-601. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01904>.