



Sección dedicada a residentes

Factores predictores de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical en cáncer de próstata ISUP 1: cohorte retrospectiva con seguimiento prolongado

Predictive factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy in ISUP Grade Group 1 prostate cancer: A retrospective cohort with long-term follow-up

^{Q1} L. Diéguez-Álvarez ^{1b} a,*, A.I. Hernández Álvarez ^b, J. Panach-Navarrete ^c, A. Castelló Porcar ^c, L. Esteban Igual ^a y J.M. Martínez-Jabaloyas ^d

^a Department of Urology, University Clinical Hospital of Valencia; INCLIVA Biomedical Research Institute; Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, España

^b Department of Urology, University Clinical Hospital of Valencia; INCLIVA Biomedical Research Institute; Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, España; München Klinik gGmbH, Munich, Alemania

^c Department of Urology, University Clinical Hospital of Valencia; INCLIVA Biomedical Research Institute; Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, España

^d Department of Urology, University Clinical Hospital of Valencia; INCLIVA Biomedical Research Institute; Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Cáncer de próstata
ISUP 1
Recurrencia bioquímica
Prostatectomía radical
Márgenes quirúrgicos

Keywords:

Prostate cancer
ISUP grade group 1
Biochemical recurrence
Radical prostatectomy
Surgical margins

R E S U M E N

Introducción: La relevancia clínica de la recurrencia bioquímica (RBQ) tras prostatectomía radical (PR) en cáncer de próstata ISUP 1 es incierta. Evaluamos la incidencia de la RBQ, sus predictores patológicos y los resultados oncológicos a largo plazo en esta población.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes consecutivos sometidos a PR entre 1999-2012 con adenocarcinoma ISUP 1 en la pieza. La RBQ se definió como PSA $\geq 0,2$ ng/ml en 2 determinaciones consecutivas tras nadir posoperatorio. Se estimó la supervivencia libre de RBQ y la supervivencia global mediante Kaplan-Meier, y se identificaron predictores de RBQ con modelo de Cox. Se describieron los tratamientos de rescate y los eventos de progresión radiológica y mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 208 pacientes. El seguimiento mediano fue de 12,1 años. Se observó RBQ en 45 (21,6%) pacientes, con un tiempo mediano hasta la RBQ de 5,2 años (RIQ: 2,3-7,5). La supervivencia libre de RBQ fue del 92% a 5 años, del 81% a 10 años y del 78% a 15 años. Los márgenes quirúrgicos positivos fueron el único predictor independiente de RBQ (HR: 3,27; IC 95%: 1,64-6,53; $p < 0,001$). Once pacientes con RBQ (24,4%) recibieron radioterapia de rescate. Solo 3 pacientes desarrollaron progresión radiológica (1,4%); se registraron 42 fallecimientos (20,2%), ninguno de ellos cáncer / específico.

Conclusiones: En el cáncer de próstata ISUP 1 tratado mediante PR, la RBQ es relativamente frecuente pero rara vez se asocia a progresión radiológica y no se observó mortalidad cáncer / específica en un seguimiento prolongado. Los márgenes positivos se asociaron a mayor riesgo de RBQ.

A B S T R A C T

Introduction: The clinical relevance of biochemical recurrence (BCR) after radical prostatectomy (RP) in ISUP Grade Group 1 prostate cancer is unclear. We evaluated the incidence of BCR, its pathological predictors, and long-term oncologic outcomes in this population.

Materials and methods: Retrospective observational study of consecutive patients who underwent RP between 1999 and 2012 with ISUP GG 1 adenocarcinoma in the specimen. BCR was defined as PSA ≥ 0.2 ng/ml in two consecutive measurements after postoperative nadir. BCR-free survival and overall survival were estimated using

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dieguez9797@yahoo.es (L. Diéguez-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2026.501979>

Recibido el 31 de diciembre de 2025; Aceptado el 9 de febrero de 2026

Disponble en Internet el xxx

0210-4806/© 2026 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEU. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

^{Q1} Cómo citar este artículo: L. Diéguez-Álvarez, A.I. Hernández Álvarez, J. Panach-Navarrete et al., Factores predictores de recurrencia bioquímica tras prostatectomía radical en cáncer de próstata ISUP 1: cohorte retrospectiva con seguimiento prolongado, Actas Urológicas Españolas, <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2026.501979>

Kaplan-Meier analysis, and predictors of BCR were identified using Cox regression. Salvage treatments, events of radiologic progression, and mortality were described.

Results: A total of 208 patients were included. The median follow-up was 12.1 years. BCR was observed in 45 (21.6%), with a median time to BCR of 5.2 years (IQR: 2.3-7.5). Five-year BCR-free survival was 92%, 81% at 10 years, and 78% at 15 years. Positive surgical margins were the only independent predictor of BCR (HR: 3.27; 95% CI: 1.64-6.53; $P < .001$). Eleven patients with BCR (24.4%) received salvage radiotherapy. Only 3 patients developed radiologic progression (1.4%); 42 deaths (20.2%) were recorded; none of them were cancer-specific deaths.

Conclusions: In ISUP grade group 1 prostate cancer treated with RP, BCR is relatively common but rarely associated with radiologic progression; no cancer-specific deaths were observed during long-term follow-up. Positive margins were associated with a higher risk of BCR.

22 Introducción

Q2 El adenocarcinoma de próstata es la neoplasia sólida más frecuente en los varones en Europa, y abarca un amplio espectro de comportamientos biológicos [1]. El sistema de graduación de Gleason y su refinamiento moderno en los grupos de grado ISUP siguen siendo fundamentales para la estratificación pronóstica. El grupo de grado ISUP 1 (Gleason 3+3) representa tumores bien diferenciados caracterizados por glándulas uniformes sin patrones cribiformes o fusionados, y se asocia a un pronóstico excelente y una mortalidad cáncer / específica extremadamente baja según las clasificaciones OMS 2016 e ISUP 2019 [2-5].

Aunque los tumores ISUP 1 presentan un comportamiento indolente y se recomiendan pautas de vigilancia activa, una proporción sustancial de pacientes continúa siendo sometida a prostatectomía radical (PR), generalmente por la ansiedad que le produce al paciente ser portador de un cáncer. A pesar del buen pronóstico, hay una proporción de pacientes que desarrollan una recidiva bioquímica tras la cirugía, lo que genera incertidumbre y ansiedad en el paciente y en el médico, ya que la relevancia clínica de la recurrencia bioquímica (RBQ) y el papel de la radioterapia de rescate siguen sin estar claros [6-11].

Las guías internacionales actuales recomiendan individualizar el uso de radioterapia de rescate en función del nivel de PSA, la cinética del PSA, el estado de los márgenes y los hallazgos patológicos adversos, pero reconocen la falta de evidencia específica para los tumores ISUP 1 [12]. Ensayos contemporáneos de gran tamaño como RAVES, RADICALS-RT y GETUG-AFU 17 demostraron la no inferioridad de la radioterapia de rescate precoz frente a la radioterapia adyuvante, pero incluyeron muy pocos pacientes ISUP 1, lo que limita su aplicabilidad a este subgrupo de muy bajo riesgo [13,14].

En este contexto, el objetivo principal de este estudio fue describir la incidencia, el tiempo hasta la RBQ y los factores patológicos asociados a la RBQ en los pacientes con cáncer de próstata ISUP 1 confirmado en la pieza de PR. Como objetivos secundarios, se describió la evolución clínica a largo plazo tras la RBQ, incluyendo el uso de tratamientos de rescate, la progresión radiológica y la mortalidad.

56 Material y métodos

57 Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital universitario de tercer nivel. Se revisaron todos los pacientes consecutivos sometidos a PR entre enero de 1999 y diciembre de 2012.

Se incluyeron los pacientes cuya pieza quirúrgica tras PR con linfadenectomía bilateral mostró adenocarcinoma de próstata ISUP grupo 1 (Gleason ≤ 6) según los criterios de la OMS 2016 e ISUP 2019. Durante el periodo de estudio, todos los pacientes con ISUP 1 en la pieza quirúrgica fueron incluidos, sin exclusiones adicionales tras la clasificación histopatológica.

Los criterios de exclusión fueron: datos anatomopatológicos incompletos, ausencia de información clínica relevante en la historia clínica, seguimiento inferior a 12 meses y presencia de afectación ganglionar

(pN+) en la linfadenectomía. El proceso de selección de pacientes se resume en la figura 1.

Durante el periodo de seguimiento no se administró radioterapia adyuvante ni otros tratamientos oncológicos antes de la aparición de RBQ.

Variables clínicas y patológicas

Se recogieron variables clínicas preoperatorias, incluyendo edad y PSA preoperatorio. Las variables patológicas incluyeron el estadio patológico local (pT2a-c, pT3a), el estado de los márgenes quirúrgicos, la invasión perineural y la presencia de neoplasia intraepitelial prostática (PIN).

El desenlace principal fue la RBQ. Los desenlaces secundarios incluyeron el uso de tratamientos de rescate, la progresión radiológica, la supervivencia global y la supervivencia cáncer-específica.

La RBQ se definió como un PSA $\geq 0,2$ ng/ml en 2 determinaciones consecutivas tras alcanzar el nadir posoperatorio. La progresión radiológica se definió como la evidencia de afectación ganglionar pélvica o enfermedad a distancia fuera del lecho quirúrgico confirmada mediante técnicas de imagen convencionales disponibles durante el periodo de estudio.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico [RIQ]), según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

La supervivencia libre de RBQ y la supervivencia global se estimaron mediante las curvas de Kaplan-Meier y se compararon con el test de log-rank.

Se construyó un modelo de regresión de Cox para identificar factores predictores de RBQ. Las variables incluidas en el análisis multivariante se seleccionaron en función de su relevancia clínica y del número de eventos observados, e incluyeron el PSA preoperatorio, el estadio patológico (pT2a, pT2b, pT2c y pT3a) y el estado de los márgenes quirúrgicos. La inclusión de otras variables patológicas se vio limitada por el número de eventos de RBQ.

Dado el reducido número de eventos de progresión radiológica y la ausencia de mortalidad cáncer / específica, no se realizaron análisis estadísticos inferenciales para estos desenlaces, que se describieron de forma exclusivamente descriptiva.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS® versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación Clínica, que emitió un informe favorable en la reunión celebrada el 17 de febrero de 2025 (acta n° 434, número de orden 2025/031). Dado su

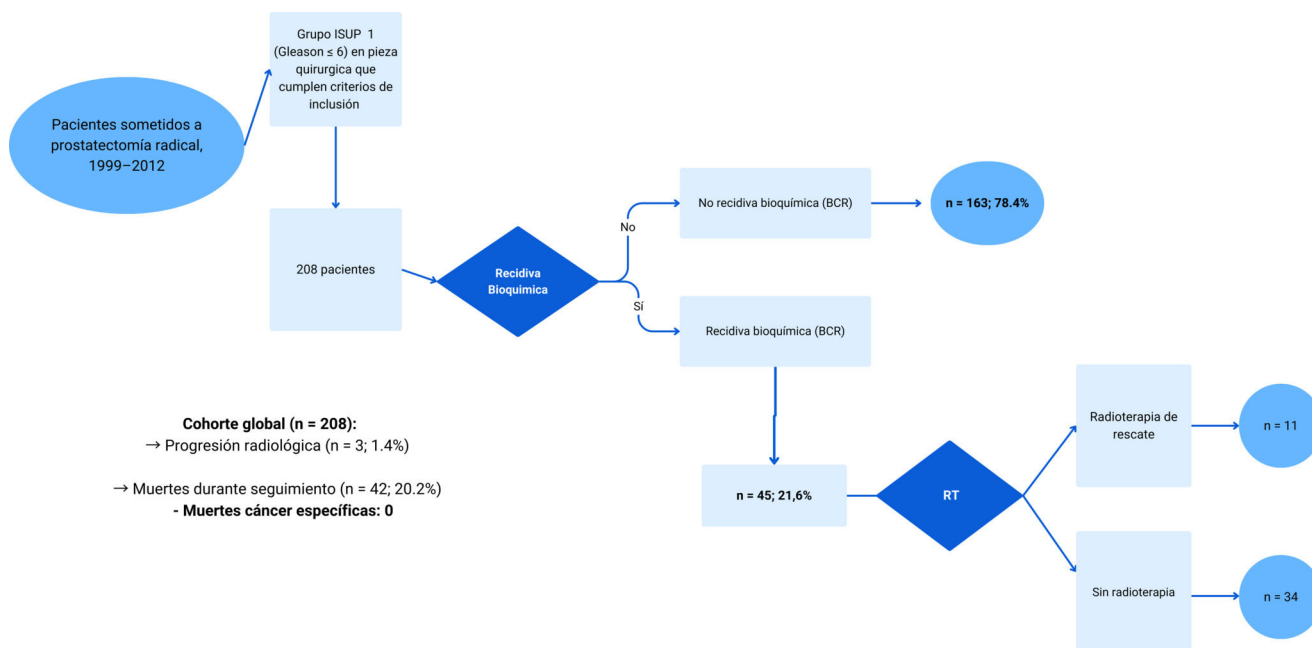


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. Selección e inclusión de 208 pacientes con cáncer de próstata ISUP 1 tratados mediante prostatectomía radical.

Tabla 1 Variables clínicas y patológicas de la muestra

Variable	Valor
Edad, años (media ± DE)	63 ± 5,5
PSA preoperatorio, ng/ml (mediana, RIQ)	6,4 (5,1-8,4)
Recurrencia bioquímica (RBQ)	45 (21,6%)
Progresión radiológica	3 (1,4%)
Radioterapia adyuvante	0 (0%)
Radioterapia de rescate	11 (5,3%)
Terapia de privación androgénica	5 (2,4%)
Estadio patológico T2a	43 (20,7%)
Estadio patológico T2b	30 (14,4%)
Estadio patológico T2c	118 (56,7%)
Estadio patológico T3a	17 (8,2%)
Márgenes quirúrgicos positivos	41 (19,7%)
Invasión perineural	39 (18,8%)
Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)	63 (30,3%)

DE: desviación estándar, RIQ: rango intercuartílico.

carácter retrospectivo y el uso de datos clínicos anonimizados, se eximió la obtención de consentimiento informado. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Un total de 208 pacientes consecutivos cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados (fig. 1). La edad mediana fue de 63 años (RIQ: 59-67). La mediana de seguimiento fue de 145 meses (RIQ: 137-152), equivalente a 12,1 años (RIQ: 11,4-12,7). Las características clínicas y patológicas basales de la cohorte se resumen en la tabla 1.

Durante el seguimiento, 45 pacientes (21,6%) presentaron RBQ. Entre los pacientes que presentaron RBQ, el tiempo mediano hasta la RBQ fue de 5,2 años (RIQ: 2,3-7,5). Las estimaciones de supervivencia libre de RBQ mediante Kaplan-Meier fueron del 92% a 5 años (IC 95%: 85,5-94,1), del 81% a 10 años (IC 95%: 75,7-86,7) y del 78% a 15 años (IC 95%: 72,0-84,0).

En el análisis multivariante de regresión de Cox, ajustado por PSA preoperatorio y estadio patológico (pT2a-c y pT3a), los márgenes qui-

rúrgicos positivos fueron el único predictor independiente de RBQ (HR: 3,27; IC 95%: 1,64-6,53; p < 0,001). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una menor supervivencia libre de recurrencia bioquímica en los pacientes con márgenes positivos en comparación con aquellos con márgenes negativos (fig. 2).

Once pacientes (5,3% del total; 24,4% de los pacientes con RBQ) recibieron radioterapia de rescate durante el seguimiento. La indicación y el momento de la radioterapia fueron heterogéneos y dependientes del criterio clínico de la época. No se administró radioterapia adyuvante tras la PR. La progresión radiológica fue infrecuente y se observó en 3 pacientes (1,4%), todos ellos con afectación ganglionar presacra. Dos de estos pacientes habían recibido radioterapia de rescate y uno no recibió tratamiento oncológico adicional.

Durante el seguimiento se produjeron 42 fallecimientos (20,2%), todos ellos debidos a causas no relacionadas con el cáncer de próstata, confirmándose la ausencia de mortalidad cáncer / específica en esta cohorte de pacientes con cáncer de próstata ISUP 1.

Discusión

En esta cohorte de 208 varones con adenocarcinoma de próstata ISUP 1 tratados mediante PR, los resultados oncológicos a largo plazo fueron excelentes. A pesar de una tasa de RBQ del 21,6%, solo 3 pacientes (1,4%) desarrollaron progresión radiológica, y no se observó ninguna muerte por cáncer tras un seguimiento mediano de 12,1 años. Estos hallazgos refuerzan el comportamiento indolente de los tumores Gleason 3 + 3 puros y coinciden con estudios patológicos y poblacionales que describen tasas extremadamente bajas de progresión clínicamente relevante en la enfermedad ISUP 1 [15,16].

Un aspecto relevante del presente estudio es que no se documentaron eventos compatibles con PSA persistente (PSA ≥ 0,2 ng/ml en los 3 primeros meses). En consecuencia, las recurrencias analizadas fueron predominantemente tardías, con una mediana de aparición superior a 5 años. Esta distribución temporal —con más de la mitad de las recurrencias produciéndose más allá de los 5 años— sugiere un comportamiento poco agresivo y apoya la idea de que muchas elevaciones de PSA en tumores ISUP 1 reflejan recurrencias biológicamente indolentes. La fuerte asociación entre los márgenes quirúrgicos positivos y la recurrencia se mantuvo en el análisis multivariable, en línea con la literatura previa.

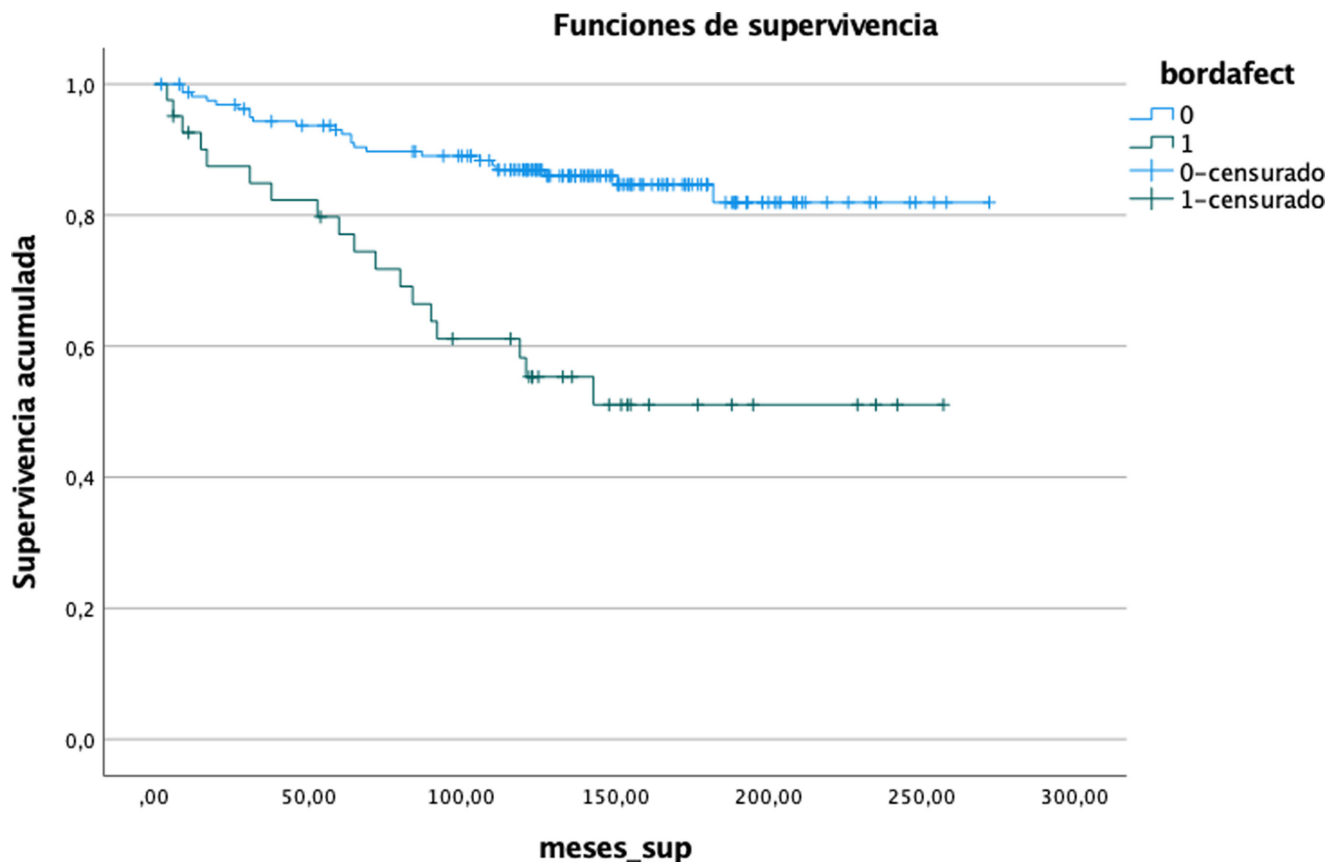


Figura 2. Supervivencia libre de recurrencia bioquímica según márgenes quirúrgicos. Curvas de Kaplan-Meier estratificadas por estado de los márgenes quirúrgicos.

No obstante, incluso en este subgrupo, la RBQ no se tradujo en progresión radiológica ni en mortalidad cáncer / específica, lo que refuerza que la elevación del PSA en tumores ISUP 1 debe interpretarse con cautela y que su significado clínico es distinto al observado en tumores de mayor grado.

La elevada proporción de recurrencias tardías probablemente refleja, además del comportamiento intrínsecamente indolente de estos tumores, factores históricos relacionados con el periodo en el que se realizaron las cirugías: ausencia de resonancia multiparamétrica, biopsias dirigidas y definiciones modernas de margen. En el contexto de tumores ISUP 1, la cirugía se orientó fundamentalmente a la preservación funcional, lo que puede haber condicionado una mayor tasa de márgenes quirúrgicos positivos, sin que ello se asociara a un impacto clínico relevante.

En cuanto a la radioterapia posoperatoria, solo una minoría de pacientes recibió tratamiento de rescate y no se observaron diferencias clínicas relevantes en supervivencia o progresión, en un contexto de muy bajo número de eventos. Estos hallazgos deben interpretarse exclusivamente de forma descriptiva y no permiten extraer conclusiones sobre la eficacia de la radioterapia de rescate en los pacientes con ISUP 1.

Ni la PIN ni la invasión perineural mostraron asociación con recurrencia, en consonancia con la literatura en tumores de bajo grado [17]. La baja tasa de progresión metastásica coincide con estudios previos que demuestran que los tumores Gleason 6 puros rara vez metastatizan [18].

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos sugieren que, en los pacientes con cáncer de próstata ISUP 1 tratados mediante PR, la elevación del PSA debe interpretarse en el contexto de una enfermedad de muy bajo riesgo biológico, especialmente en ausencia de márgenes quirúrgicos positivos. En este sentido, la decisión de realizar intervenciones adicionales tras una RBQ requiere una valoración individualizada

del contexto clínico global. Cabe señalar que las 3 progresiones observadas correspondieron a afectación ganglionar presacra, sin evidencia de diseminación ósea o visceral, lo que es coherente con la muy baja agresividad global de la cohorte. Por otro lado, es probable que, en la era actual de la resonancia multiparamétrica y de las biopsias dirigidas, una proporción relevante de estos pacientes habría sido potencialmente candidata a estrategias conservadoras como la vigilancia activa.

El estudio presenta varias limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y unicéntrico. Todas las prostatectomías se realizaron antes de la adopción generalizada de la mpMRI y de las definiciones estandarizadas de margen, lo que pudo sobreestimar la positividad de márgenes. La falta de disponibilidad sistemática de las láminas originales impidió una reevaluación contemporánea según los criterios actuales. Aunque se depuraron los datos para excluir fechas inválidas, la naturaleza histórica de la cohorte implicó heterogeneidad en el calendario de controles, si bien se dispuso de información suficiente para clasificar la ausencia de PSA persistente según la definición propuesta. Además, el número reducido de progresiones radiológicas y de tratamientos de rescate limita comparaciones ajustadas entre grupos. Finalmente, ciertos parámetros patológicos —como el volumen tumoral o la extensión de la lesión índice— no estuvieron disponibles de forma consistente. Del mismo modo, la ausencia de determinaciones seriadas y homogéneas de PSA impidió una estimación fiable del PSA *doubling time* y, en consecuencia, la estratificación de la RBQ según los criterios de riesgo propuestos por la EAU. Asimismo, la longitud del margen quirúrgico no fue informada de forma sistemática durante el periodo de estudio, lo que limitó su análisis cuantitativo.

Pese a estas limitaciones, el estudio aporta información sólida gracias a un tamaño muestral considerable y a uno de los seguimientos más prolongados publicados para tumores ISUP 1, permitiendo caracterizar con precisión su comportamiento clínico real.

231 **Conclusiones**

232 En esta cohorte de 208 pacientes con adenocarcinoma de próstata
233 ISUP 1 tratados mediante PR, los resultados oncológicos a largo plazo
234 fueron excelentes, con una tasa muy baja de progresión radiológica y
235 ausencia de mortalidad cáncer-específica tras un seguimiento prolonga-
236 do.

237 Aunque la RBQ se observó en aproximadamente una quinta parte de
238 los pacientes, este evento rara vez se asoció a progresión clínica rele-
239 vante, incluso en presencia de márgenes quirúrgicos positivos, lo que
240 sugiere un comportamiento biológico predominantemente indolente.

241 En conjunto, estos hallazgos refuerzan el excelente pronóstico del
242 cáncer de próstata ISUP 1 tratado quirúrgicamente y subrayan la ne-
243 cesidad de interpretar la elevación del PSA en este subgrupo de forma
244 prudente y contextualizada. Asimismo, estos datos son coherentes con
245 el papel de estrategias, como la vigilancia activa, y la conveniencia de
246 futuros estudios específicamente diseñados para clarificar el significado
247 clínico de la RBQ en tumores de muy bajo riesgo.

248 **Financiación**

249 La presente investigación no ha recibido ayudas específicas prove-
250 nientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin
251 ánimo de lucro.

252 **Contribuciones de autoría**

253 Conceptualización: L. Diéguez-Álvarez y J.M. Martínez-Jabaloyas.
254 Metodología: L. Diéguez-Álvarez, J. Panach-Navarrete y J.M.
255 Martínez-Jabaloyas.

256 Recogida de datos: A.I. Hernández Álvarez.

257 Análisis e interpretación de los datos: L. Diéguez-Álvarez, J.M.
258 Martínez-Jabaloyas.

259 Redacción / borrador original: L. Diéguez-Álvarez y J.M. Martínez-
260 Jabaloyas.

261 Redacción / revisión y edición: J. Panach-Navarrete y J.M. Martínez-
262 Jabaloyas.

263 Apoyo metodológico y revisión crítica: L. Esteban Igual.

264 Apoyo en la recogida y organización de datos: A. Castelló Porcar.

265 Supervisión: J.M. Martínez-Jabaloyas.

266 Todos los autores han contribuido de forma sustancial a la concep-
267 ción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los
268 datos, redacción y revisión crítica del manuscrito, y han aprobado la
269 versión final para su envío.

270 **Consentimiento informado**

271 Dado el carácter retrospectivo del estudio y el uso de datos ano-
272 nimizados, el Comité de Ética eximió la obtención de consentimiento
273 informado.

274 **Consideraciones éticas**

275 El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clí-
276 nica correspondiente y se realizó de conformidad con los principios de
277 la Declaración de Helsinki.

278 **Uso de la inteligencia artificial generativa**

279 No se ha utilizado inteligencia artificial generativa ni herramientas
280 asistidas por IA para la redacción científica, el análisis de datos o la
281 elaboración de figuras de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- [1] Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classi- 285
fication of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate 286
and Bladder Tumours. *Eur Urol* 2016;70:106–19. 287
- [2] Bell KJL, del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental 288
prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137: 289
1749–57. 290
- [3] Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183:433–40. 291
- [4] van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, 292
Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) 293
Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 294
2020;44:e87–99. 295
- [5] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading 296
Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consen- 297
sus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading 298
Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40: 299
244–52. 300
- [6] Williams IS, McVey A, Sachin Perera S, O'Brien JS, Kostos L, Chen K, et al. 301
Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Med J Aust* 302
2022;217:424–33. 303
- [7] Lepor H, Donin NM. Gleason 6 prostate cancer: Serious malignancy or toothless lion? 304
Oncology (Williston Park) 2014;28:16–22. 305
- [8] Liu J-J, Lichtensztajn D.Y., Gomez SL, Sieh W, Chung BI, Cheng I, et al. Nationwi- 306
de prevalence of lymph node metastases in Gleason score 3 + 3 = 6 prostate cancer. 307
Pathology 2014;46:306–10. 308
- [9] Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of pro- 309
state cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors 310
using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 311
2012;61:1019–24. 312
- [10] Magnani CJ, Bievre N, Baker LC, Brooks JD, Blayney DW, Hernandez-Boussard T. 313
Real-world Evidence to Estimate Prostate Cancer Costs for First-line Treatment or 314
Active Surveillance. *Eur Urol Open Sci* 2021;23:20–9. 315
- [11] Stephenson AJ, Eggener SE, Hernandez AV, Klein EA, Kattan MW, Wood Jr DP, et al. 316
Do margins matter? The influence of positive surgical margins on prostate cancer- 317
specific mortality. *Eur Urol* 2014;65:675–80. 318
- [12] Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh 319
J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 320
Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur* 321
Urol 2024;86:148–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027>. 322
- [13] Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing 323
of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): A randomised, con- 324
trolled phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1413–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31553-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31553-1). 325
- [14] Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant 327
radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen depriv- 328
ation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy 329
(GETUG-AFU 17): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1341–52, 330
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30454-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30454-X). 331
- [15] Milonas D, Venclovas Ž, Gudnaviciene I, Auskalinis S, Zviniene K, Jurkiene N, et al. 332
Impact of the 2014 International Society of Urological Pathology Grading System 333
on Concept of High-Risk Prostate Cancer: Comparison of Long-Term Oncological 334
Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Front Oncol* 2019;9:1272, 335
<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.01272>. 336
- [16] Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chapin BF, Chen DYT, Cheng HH, 337
et al. Salvage Therapy for Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part 338
II: Treatment Delivery for Non-metastatic Biochemical Recurrence After Primary 339
Radical Prostatectomy. *J Urol* 2024;211:518–25, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000003891>. 340
- [17] De la Calle CM, Mamawala MM, Landis P, Macura KJ, Trock BJ, Epstein JI, et al. 341
Clinical Significance of Perineural Invasion in Men With Grade Group 1 Prostate 342
Cancer on Active Surveillance. *J Urol* 2023;209:180–6, <http://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000002963>. 343
- [18] Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do 344
adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the poten- 345
tial to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012;36:1346–52, 346
<http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182556dcd>. 347
348
349