



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UROLOGIA**

**CENTRO MEDIO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE ISSSTE"**

**"UTILIDAD DEL GAMMAGRAMA ÓSEO EN LA EVALUACIÓN DE RECURRENCIA  
BIOQUÍMICA POST- PROSTATECTOMIA RADICAL."**

**TESIS DE POSGRADO**

Que para obtener por el grado de :

**ESPECIALISTA EN UROLOGIA**

PRESENTA

**DR EDGAR ANTONIO LINDEN CASTRO**

Registro:297.2014

**ASESORES DE TESIS :**

**DR ALEJANDRO ALIAS MELGAR**

MEXICO , D.F. NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Hoja de declaratoria de originalidad

El presente trabajo no ha sido aceptado o empleado para el otorgamiento de título o grado diferente o adicional al actual. La tesis es resultado de las investigaciones del autor, excepto donde se indican las fuentes de información consultadas. El autor otorga su consentimiento para la reproducción del documento con el fin del intercambio bibliotecario siempre y cuando se indique la fuente.

## DEDICATORIA

**Con todo mi cariño y mi amor para mi familia que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y estar siempre a mi lado, a ustedes por siempre mi corazón y mi agradecimiento.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al **Dr. Alejandro Alias Melgar**, por haber sido mi maestro y tutor de esta tesis.

Al **Dr. Roberto Cortez Betancourt**, Al **Dr. Jesús Alejandro Morales**, Al **Dr. Fernando Carreño de la Rosa**, por ser mis maestros y enseñarme, guiarme a través del campo de urología con pasión.

Al **Dr. Abraham Marín Bucio**, por sus enseñanzas en el campo de la urología.

A mis compañeros **Daniel, Marcela, e Iván**.

A mis roomies y compañeros **Luis, Sergio**.

## **Resumen de palabras clave**

1. **Cáncer:** tumor maligno originado por la pérdida de control del crecimiento de las células, que puede invadir a estructuras adyacentes o propagarse a sitios lejanos y obtener como resultado la muerte.
2. **Recurrencia bioquímica:** presencia de dos o más elevaciones del antígeno prostático específico mayores de  $>0.2$  ng/ml después de la realización de prostatectomía radical.
3. **PSA:** Antígeno prostático específico, Calicreina 3, producida por las células glandulares de la próstata.
4. **Metástasis óseas:** Proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició, en este caso hueso.
5. **Tiempo de doblaje del antígeno prostático específico:** El tiempo de doblamiento del PSA es el periodo de tiempo en el cual la concentración del PSA se dobla.
6. **Velocidad del antígeno prostático específico:** Ritmo de cambio de la concentración del PSA de un hombre con el tiempo, el cual se expresa en ng/ml por año/mes.

7. Gleason: Sistema para medir el grado de agresividad basado en la diferenciación celular, otorgando una suma constituida por dos patrones, histológicos.
8. Criterios de D'Amico: Sistema de clasificación para medir el riesgo de recurrencia del tumor después de tratamiento para cáncer de próstata. Bajo (cT1-cT2a y Gleason <7 y PSA ≤10 ng/ml), Intermedio (cT2b ó Gleason = 7 ó PSA >10 y ≤20 ng/ml), Alto (cT2c ó PSA >20 ng/ml ó Gleason >7).
9. Gamagrama óseo: Es una prueba de medicina nuclear para encontrar ciertas anormalidades en los huesos en este caso metástasis, El fundamento de la gammagrafía ósea es la adsorción de difosfonatos en cristales de hidroxiapatita en la matriz mineral del hueso.
10. Prostatectomía radical: Procedimiento quirúrgico en el cual se extirpa la próstata, las vesículas seminales, y se secciona el cuello vesical, como tratamiento de intento curativo en paciente con cáncer de próstata localizado.
11. Estadio clínico : Sistema de clasificación para evaluación del grado extensión tumoral (T), presencia de ganglios linfáticos positivos para actividad tumoral en estudios de imagen o de patología (N) y presencia de metástasis (M) a distancia por el tumor.

## Índice general

INTRODUCCION .....	8
MARCO TEORICO .....	9
JUSTIFICACION .....	12
HIPOTESIS .....	13
OBJETIVO .....	13
Objetivo especifico .....	13
DISEÑO, MATERIAL Y METODOS .....	14
RESULTADOS.....	16
Tabla 1 .....	17
DISCUSION .....	18
CONCLUSION .....	21
BIBLIOGRAFIA .....	22
ANEXOS .....	25

## **Introducción**

Actualmente el cáncer de próstata es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente, con 217,730 nuevos casos y 32,050 muertes relacionadas a este en el 2010<sup>(1,2)</sup>. En décadas recientes se han desarrollado múltiples modalidades de tratamiento con intento curativo, como la prostatectomía radical. De los pacientes que se someten a una prostatectomía radical, el 15%-20%<sup>(3-6)</sup> tendrán recurrencia bioquímica dentro de los siguientes 15 años, dependiendo de varios factores pronósticos, por lo que es de suma importancia evaluar si realmente sólo presentan recurrencia bioquímica y no recurrencia clínica o metástasis a distancia, para poder realizar una intervención temprana. Existen diversas modalidades diagnósticas, como la Tomografía axial computarizada Gamagrama óseo, con resultados indeterminados o no de utilidad para la toma de decisiones. Por lo que evaluamos la utilidad del uso del gammagrama óseo posterior a la recurrencia bioquímica post-prostatectomía radical en correlación con la cinética del antígeno prostático específico, para la mejor toma de decisiones en el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, y comparando nuestros resultados con la literatura mundial

## Marco Teórico

La evaluación de los pacientes con falla bioquímica después de la prostatectomía radical es un reto. Actualmente el cáncer de próstata es la neoplasia maligna no cutánea mas frecuente, con 217,730 nuevos casos y 32,050 muertes relacionadas a este en el 2010. Desde 1985, se ha producido un ligero aumento del numero de muertes por cáncer de próstata en la mayoría de las naciones, incluso en países o regiones en los que el cáncer de próstata no es frecuente . El cáncer de próstata afecta a los varones ancianos con mayor frecuencia que a los jóvenes. Por consiguiente, supone un mayor problema de salud en los países desarrollados, ya que cuentan con una mayor proporción de varones ancianos <sup>(1-2)</sup> .Alrededor del 15 % del cáncer de próstata se presenta en varones en países desarrollados, en comparación con el 4 % en aquellos en vías de desarrollo. Conviene señalar que hay notables diferencias regionales en las tasas de incidencia de cáncer de próstata, por ejemplo, en Suecia, donde existe una esperanza de vida prolongada y la mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco es relativamente poca , por lo que el cáncer de próstata es la neoplasia maligna mas frecuente en los varones, de modo que representa el 37 % de todos los casos nuevos de cáncer en 2004. En México el cáncer de próstata es reconocido como el tumor maligno mas frecuente del varón mayor de 50 años, y ya que el promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, debido a esto aumenta la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata en nuestro país. En México el grupo de edad más afectado es el de mayores de 65 años y un 70% de los pacientes fallece en su casa siendo las complicaciones mas frecuentes las metástasis, 25% de los casos son asintomáticos, pero a partir de la década de los 80 con la introducción del antígeno

prostático específico se ha logrado un diagnóstico en etapas más tempranas y debido a esto es factible ofrecer tratamiento potencialmente curativo. No se conocen bien los factores que determinan el riesgo de padecer un cáncer de próstata, si bien se han identificado algunos. Hay tres factores de riesgo conocidos: aumento de la edad, origen étnico y herencia. Cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, se duplica el riesgo como mínimo. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Una pequeña subpoblación de pacientes con cáncer de próstata aproximadamente el 9 % presenta un auténtico cáncer de próstata hereditario, este se define como tres o más familiares afectados o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir, antes de los 55 años. Los pacientes con cáncer de próstata hereditario suelen tener un comienzo 6-7 años antes que los casos espontáneos, pero no difieren en otros sentidos. El tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata consiste en una prostatectomía radical, que supone la extirpación de toda la próstata entre la uretra y la vejiga, así como la resección de ambas vesículas seminales junto con tejido adyacente suficiente para obtener un borde negativo. A menudo, este procedimiento se acompaña de una linfadenectomía pélvica bilateral. En varones con cáncer de próstata localizado y una esperanza de vida  $\geq 10$  años, el objetivo de una PR por cualquier abordaje ha de ser la erradicación de la enfermedad, al tiempo que se mantiene la continencia y, siempre que sea posible, la potencia sexual. No existe un umbral de edad para la PR y no debe descartarse este procedimiento basándose únicamente en la edad. Por el contrario, una comorbilidad mayor aumenta considerablemente el riesgo de fallecer por causas no relacionadas con el cáncer de próstata <sup>(8)</sup>.

Los pacientes que se someten a una prostatectomía radical, el 15%-20% tendrán recurrencia bioquímica dentro de los siguientes 15 años ,dependiendo de varios factores pronósticos<sup>(3-6)</sup>. La recurrencia puede ser local o sistémica. Las series mas grandes encuentran una tasa de recurrencia actual del 17%, de los cuales el 56 % solo presentan recurrencia bioquímica, 34% metástasis distantes y 10 % recurrencia local<sup>(5)</sup>. La evaluación de los pacientes con recurrencia bioquímica es un reto, debido a que se debe elegir la terapia mas apropiada en este escenario, se deberá de caracterizar si la recurrencia es local o sistémica, por lo que es importante considerar y evaluar el antígeno prostático pre-tratamiento, el estado patológico (TNM) y los resultados de imagen pre-tratamiento y post tratamiento. La mayoría de los pacientes con PSA < 20 ng/ml, asintomáticos o D'amico bajo , no se someten a tomografía axial o gammagrama óseo, previo a su tratamiento definitivo. La evaluación radiológica de aquellos pacientes presentan recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical , incluye de manera tradicional la realización de tomografía axial y/o gammagrama óseo , para determinar la presencia de recurrencia local, afección a órganos solidos o metástasis óseas<sup>(7)</sup>. Sin embargo recientes estudios han cuestionado su utilidad en pacientes con niveles bajos de PSA y/o asintomáticos después de la prostatectomía radical<sup>(8)</sup>. Por lo que evaluamos la utilidad del uso del gammagrama óseo después de recurrencia bioquímica post-prostatectomía radical en correlación con la cinética del antígeno prostático específico. Por lo que se podrá comparar los resultados obtenidos en los estudios de la literatura mundial con nuestros resultados obtenidos en el CMN "20 de Noviembre".

## **Justificación**

El principal rol de la radiografía convencional es el apoyo al diagnóstico, la tomografía axial tiene un rol mínimo en la detección de metástasis óseas, la resonancia magnética es más sensible para la detección de metástasis óseas y puede ser de utilidad en lesiones espinales pero no puede distinguir entre cambios debidos a tratamientos, fracturas o metástasis óseas. Pocos estudios han intentado definir el uso óptimo del gammagrama óseo en pacientes con falla bioquímica post-PR, como se espera en la realización de nuestro estudio por lo que nosotros esperamos de acuerdo a la valoración de la cinética del antígeno prostático, poder seleccionar a aquellos pacientes que beneficiarán de un estudio y que tendrán una alta probabilidad de obtener un estudio óseo positivo, lo que nos permitirá una mejor selección de los pacientes en el Centro Médico "20 de Noviembre".

## **Hipótesis**

No se requiere ya que es un estudio descriptivo-observacional.

## **Objetivos**

Realizar un estudio descriptivo-observacional y retrospectivo de la relación de pacientes con cáncer de próstata que fueron sometidos a prostatectomía radical y presentaron recurrencia bioquímica y la utilidad de gammagrama óseo en su estadiaje y detección de recurrencia clínica, en el Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

## **Objetivos específicos**

1. Evaluar la utilidad del gammagrama óseo en pacientes con recurrencia bioquímica después de prostatectomía radical.
2. Evaluar las características de pacientes en los cuales es útil el gamagrama óseo en aquellos pacientes que presentaron recurrencia bioquímica después de prostatectomia radical.

## **Diseño , Material y Método.**

Se realizó un análisis retrospectivo del 2009 al 2013, de los pacientes post-operados de prostatectomía radical que presentaron recurrencia bioquímica (dos elevaciones de PSA  $>0.2$  ng/ml), sin tratamiento adyuvante y que contaran con gammagrama óseo y expediente clínico completo. No se requiere grupo control sin embargo se realizó una comparación los resultados reportados en la literatura, se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

- Hombres
- Diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata
- Edad 40-90 años
- Diagnóstico realizado en el CMN 20 de Noviembre durante el periodo de 2009 – 2013.
- Recurrencia bioquímica
- Pacientes con expediente clínico completo
- Gammagrama óseo

Y los siguientes criterios de exclusión :

- Pacientes sin expediente clínico completo.
- Pacientes que hayan recibido radioterapia adyuvante
- Tratamiento de privación androgénica para cáncer de próstata adyuvante
- Presencia de Metástasis óseas de cáncer de próstata
- Presencia de Metástasis viscerales de cáncer de próstata

- Presencia de dolor óseo
- Pacientes con un segundo primario diagnosticado durante el transcurso de la cáncer de próstata.
- Pacientes que desarrollen metástasis óseas que fueran de otro primario

Se evaluarán todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección. Se coleccionarán las variables: 1) edad, 2) Antígeno prostático específico, 3) Velocidad del antígeno prostático específico, 4) Tiempo de duplicación del antígeno prostático específico 5) metástasis óseas, 6) Estadío Clínico, 7) Gleason y 8) Criterios D' amico,9) Resultado de gamagrama óseo. Posteriormente se describirá y evaluara utilizando estadística descriptiva los resultados obtenidos.

## Resultados

Se realizara un análisis retrospectivo del (2009-2013), de los pacientes post-operados de prostatectomía radical que presentaron recurrencia bioquímica (dos elevaciones de PSA  $>0.2$  ng/ml), sin tratamiento adyuvante y que contaran con gammagrama óseo y expediente clínico completo.

De un total de 423 pacientes se identificaron, 48 pacientes (8.81%) con recurrencia bioquímica, con un seguimiento promedio 58 meses, Grupo A: compuesto por 36 (75%), con una edad promedio  $66.22(\pm 7.97)$  pacientes con gammagrama óseo negativo, con un valor de PSA promedio de  $4.236 (\pm 4.76)$ , una PSAv  $0.51$  ng/ml/ mes, así como dentro de este grupo el 77.7 % de los pacientes tenían un PSA  $< 10$  ng/ml. Grupo B, compuesto por 12 (25%) pacientes con una edad promedio  $67.4(\pm 8.31)$  se encontró un valor promedio de PSA  $21.9$  ng/ml ( $\pm 16.76$ ) una PSAv  $2.35$  ng/ng/ml, todos los pacientes tenían un PSA  $> 7$  ng/ml, ninguno de estos grupos tenían radioterapia previa o tratamiento de privación androgénica, así como ningún paciente presentaba sintomatología clínica (Dolor óseo, evaluado con la escala visual análoga ).

Al realizar el análisis se identifico aquellos pacientes con gammagrama óseo positivo presentaron niveles mayores de PSA,  $4.23$  ng/ml vs  $21.9$  así como un PSAv mayor  $0.51$  ng/ml/mes vs  $2.35$  ng/ml /mes ,no se identifico una correlación significativa entre el antígeno prostático pre-cirugía y la clasificación de Gleason con el resultado del gammagrama óseo respectivamente (tabla 1)

Tabla 1. PSA/PSAv y resultados de gammagrama óseo.		
	Grupo A (Negativo)	Grupo B (Positivo)
No. Gammagramas óseos	36	12
Sintomas	0	0
Edad	66.22(±7.95)	67.45(±8.31)
PSA*(ng/ml)		
Promedio	4.2(±4.79)	21.9(±16.76)
PSAv(ng/ml/mes)	0.51	2.35
Score de Gleason	6(3+3)	7(3+4)

\*PSA previo gammagrama óseo

PSA: Antígeno Prostatico Especifico. PSAv: Velocidad de PSA

## Discusión

La evaluación de los pacientes con falla bioquímica después de la prostatectomía radical es un reto. El pronóstico de los pacientes con enfermedad ósea metastásica es pobre, el Prostate Cancer Trial Collaborative Group reporta una supervivencia media de 30-35 meses para estos pacientes que se sometieron a un tratamiento de privación androgénica<sup>(9-10)</sup>. Sin embargo como describió Soloway *et al.* la supervivencia media de pacientes con enfermedad ósea (lesión metastásica única) es de 50 meses<sup>(11)</sup>. Clásicamente las lesiones óseas metastásicas en el carcinoma prostático son osteoblásticas y pueden ser estudiadas por diversos métodos de imagen. El gammagrama óseo es el método de elección para el estudio de estas lesiones como lo demostró Shaffer *et al.*<sup>(12)</sup>. El principal rol de la radiografía convencional es en el apoyo al diagnóstico, la tomografía axial tiene un rol mínimo en la detección de metástasis óseas, la resonancia magnética es más sensible para la detección de metástasis óseas y puede ser de utilidad en lesiones espinales pero no puede distinguir entre cambios debidos a tratamientos, fracturas o metástasis óseas<sup>(12)</sup>. La tomografía con emisión de positrones puede detectar lesiones óseas metastásicas con una sensibilidad (65 %) con una alta especificidad (98%) pero al igual que la resonancia magnética es costosa y no se encuentra disponible en todos los centros<sup>(13)</sup>. Pocos estudios han intentado definir el uso óptimo del gammagrama óseo en pacientes con falla bioquímica post-PR. Terris *et al.* en 1991 recomendó que se realizara de manera rutinaria un gammagrama óseo a aquellos pacientes con recurrencia bioquímica post prostatectomía radical, en sus 21 pacientes estudiados con elevación del PSA, 10 fueron positivos (48%), sin embargo 7 de 10 presentaron ganglios positivos al momento de la prostatectomía

radical<sup>(14)</sup>. Partin *et al.* evaluó a 51 pacientes con recurrencia bioquímica post-prostatectomía radical de los cuales fueron seguidos de manera expectante hasta que presentaron recurrencia local o distante, 35% presentaron un gammagrama óseo positivo, la combinación de PSA previo al tratamiento, TNM, score Gleason ayudo a distinguir aquellos pacientes con recurrencia local o distante, aunque el PSA promedio antes del resultado positivo fue de 123 ng/ml, por lo que el recomendó la realización de un gammagrama óseo de manera anual en pacientes con recurrencia bioquímica post-PR<sup>(15)</sup>. Estudios mas recientes sugieren un valor mas limitado del gammagrama óseo para la evaluación de estos pacientes, en un análisis de 144 estudios en 93 pacientes Cher *et al.* encontró que solo 4 % de los estudios fueron positivos, de los pacientes que fueron positivos, 3 presentaban enfermedad ganglionar al momento de la prostatectomía radical, el autor concluyo que un PSA < 10 ng/ml representa una probabilidad de <1 % de tener un estudio positivo<sup>(16)</sup>. Bianco *et al.* evaluó 22 estudios óseos de pacientes con recurrencia bioquímica que se encontraban en tratamiento hormonal , 16 de ellos fueron negativos, encontró que el valor de PSA mas bajo asociado con un estudio positivo fue de 15.47 ng/ml, llegando a la conclusión de que un gammagrama óseo tiene un valor limitado con PSA < 30 ng/ml<sup>(16)</sup>. Kane *et al.* evaluó 129 estudios óseos de 134 pacientes con recurrencia bioquímica post-PR, con PSA promedio 61.3 ng/ml y 4.9 ng/ml positivos y negativos respectivamente de los 67 pacientes con PSA < 10 ng/ml solo 4.5 % fueron positivos, también existió una mayor velocidad en el PSA, en los pacientes con estudios positivos 22.1 vs 0.5 ng/ml/mes, por lo que llegaron a la conclusión que el estudio óseo en estos pacientes puede ser omitido en aquellos pacientes que no presentan un PSA elevado o una velocidad >0.5 ng/ml/mes<sup>(17)</sup>. En el presente estudio se identificaron diferencias significativas en

relación al antígeno prostático específico y PSA<sub>v</sub> al evaluar aquellos pacientes con gammagramas óseos negativos y positivos, en nuestra serie el 77.7% de los pacientes con estudios negativos presentaron PSA >10 ng/ml y el 100% de los pacientes con estudios positivos tenían un PSA > 7 ng/ml, el nivel mas bajo de PSA en pacientes que se asocio con un estudio positivo fue 7.1 ng/ml y el mas elevado relacionado con un estudio negativo fue de 15.8 ng/ml, así como aquellos pacientes con estudio positivo tenían PSA<sub>v</sub> de >0.51 ng/ml/mes. Existen pocos reportes de recurrencia local o a distancia con niveles de PSA indetectable<sup>(18,19)</sup>.

## **Conclusión**

Los pacientes con recurrencia bioquímica post-prostatectomía radical tienen una baja probabilidad de tener gammagrama óseo positivo con un nivel de PSA < 10 ng/ml, en nuestro estudio encontramos que el 4.1% de los pacientes con PSA <10 ng/ml presentaron gammagrama óseo positivo; el 83.33% de los pacientes con gammagrama óseos positivo presentaron un nivel de PSA > 10 ng/ml, así como una PSA<sub>v</sub> >0.51 ng/ml/mes. Nosotros sugerimos que únicamente se deberá tener en consideración para solicitar gammagrama óseo a aquellos pacientes con sintomatología clínica, niveles de PSA > 10 ng/ml y tomando en cuenta la velocidad de duplicación de antígeno >0.51 ng/ml/mes para la evaluación de recurrencia bioquímica post-prostatectomía.

## Bibliografía

1. Stephenson RA: Population-based prostate cancer trends in the PSA era: data from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *Monogr Urol* 19: 3–10, 1998.
2. Cancer Facts & Figures 2010. American Cancer Society; 2010.
3. Partin AW, Piantadosi S.: Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:416e419.
4. Han M, Partin AW, Pound CR: Long-term biochemical diseasefree and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28:555e565
5. Han M, Partin AW, Zahurak M: Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517e523.
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591e1597.
7. Chybowski FM, Larson Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991;145: 313–8.
8. Cher MK, Bianco FJ, Lam JS et al. Limited role of radionuclide bone

- scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevation after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;16: 1387–91.
9. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995;346: 265–9
  10. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–7.
  11. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based upon extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61: 195–202.
  12. Schaffer DL, Pendergrass HP. Comparison of enzyme, clinical, radiographic, and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. *Radiology* 1976;121: 431–4.
  13. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Orthopedic management of metastatic disease. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin N Am* 2000;31.
  14. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, et al: Utilization of bone scans in conjunction with prostate specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 32: 1713–1717, 1991.
  15. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al: Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastasis. *Urology* 43: 649–659, 1994.
  16. Cher ML, Bianco FJ, Lam JS, et al: Limited role of radionuclide bone

- scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 160:1387–1391, 1998.
17. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61: 607–11.
  18. Goldrath DE, Messing EM. Prostate specific antigen: not detectable despite tumor progression after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 142:1082.
  19. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995; 154:2128



